

โรค Klinefelter syndrome และ กลุ่มโรค sex chromosomal aneuploidies ที่เกี่ยวข้อง

ฉัตร สันบุญ

ถือเป็นกลุ่มโรค sex chromosome ที่พบมากที่สุด คำว่า Klinefelter syndrome (KS) หมายถึงกลุ่มผู้ป่วยชายที่มีจำนวนโครโมโซม X มากกว่า 1 ตัวขึ้นไป หรือ XXY และจะหมายรวมกลุ่ม 48,XXYY, 48,XXXYY และ 49,XXXXYY ตามลำดับรวมถึงกลุ่ม 46,XX male ซึ่งเกิดจากภาวะ translocation ของ Y chromosome บน X chromosome

ระบาดวิทยา

47,XXY พบประมาณ 1 ต่อ 500 คน กลุ่ม 48,XXYY และ 48,XXXYY พบประมาณ 1 ต่อ 17,000-50,000 คน และกลุ่ม 49,XXXXYY พบ 1 ต่อ 85,000-100,000 คน ส่วน 46,XX male มักเป็นรายงานผู้ป่วย (case report)

ลักษณะทางคลินิก

ค่อนข้างแตกต่างกันมากและไม่มีคามผิดปกติที่จำเพาะ ทำให้ไม่สามารถแยกจากคนปกติกเว้นขนาดของอวัยวะ ซึ่งจะมีขนาดเล็กถือเป็นความผิดปกติหลัก ความผิดปกติอื่นที่พบบ่อยคือ เต้านมโต

(gynecomastia) รูปร่างแบบ eunuchoid และ ปริมาณขนตามร่างกายที่น้อย (sparse body hair)

การเจริญเติบโต

ช่วงวัยเด็กจะค่อนข้างปกติ ทั้งส่วนสูง น้ำหนักและความยาวรอบศีรษะ โดยส่วนสูงจะเพิ่มขึ้นมากช่วงอายุระหว่าง 5-8 ปี โดยมีความสูงเฉลี่ย (mean final height) ประมาณ 179.2 ± 6.2 เซนติเมตร และมีช่วงแขนและขายาวกว่าปกติ

การเข้าสู่วัยหนุ่ม

เข้าวัยหนุ่มตามปกติแต่อาจไม่สมบูรณ์เนื่องจากระดับฮอร์โมน testosterone จะลดลงช่วงวัยหนุ่มหรือช่วงผู้ใหญ่ (late adolescence และ early adulthood)

อวัยวะ

ขนาดเล็กกว่าปกติ ปริมาตรน้อยกว่า 10 มิลลิลิตร

การเจริญพันธุ์

มักมีปัญหาเรื่องมีบุตรยาก (infertile) ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีโครโมโซมชนิด mosaic อาจมีบุตรได้ การทำ intracytoplasmic sperm injection หรือ testicular sperm extraction อัตราการได้อสุจิ (sperm retrieval rate) สูงถึง 69-72%

ระดับสติปัญญา

ระดับ intelligence quotient (IQ) อยู่ในเกณฑ์ปานกลาง (well below average ถึง well above average) พบความผิดปกติด้าน verbal IQ มากกว่าส่วน performance IQ จากการประเมินด้วยวิธี Wechsler Intelligence Test

การใช้ภาษา

พบความผิดปกติชัดเจน (language deficits) ทั้งส่วนความเข้าใจและการใช้ภาษา ทำให้มีปัญหาเรื่อง การเรียน ความเข้าใจในภาษาที่ซับซ้อนและการใช้ภาษาพูด

พฤติกรรมและบุคลิกภาพ

ส่วนใหญ่จะ quiet, sensitive และ unassertive ผู้ป่วยจะประเมินตนเองว่า sensitive, apprehensive และ insecure มากกว่าคนทั่วไป พบภาวะ anxiety, depression และ substance abuse สูงกว่าประชากรทั่วไป

ความผิดปกติที่พบเพิ่มขึ้น

- มะเร็งเต้านม พบมากกว่าเพศชายปกติประมาณ 200 เท่า เชื่อว่าเกิดจากปริมาณฮอร์โมนเอสโตรเจนที่สูง
- ระบบต่อมไร้ท่อ ได้แก่ diabetes mellitus, hypothyroidism และ hypoparathyroidism
- ความชุกของ autoimmune ได้แก่ systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome และ rheumatoid arthritis เท่ากับเพศหญิงโดยสูงกว่าเพศชายทั่วไป
- varicose veins และ leg ulcers
- มวลกระดูกบาง เนื่องจากภาวะ hypogonadism

สาเหตุ

เกิดขึ้นในสองช่วงคือ ระยะ meiotic nondisjunction ช่วง gametogenesis และ mitotic nondisjunction ช่วงการพัฒนาของ zygote เชื่อว่าสัมพันธ์กับอายุของมารดาที่มากขึ้น มักไม่พบการเกิดซ้ำ ภายในครอบครัวผู้ป่วย ความผิดปกติทางคลินิกที่พบมากขึ้นจะสัมพันธ์กับจำนวนของโครโมโซม X ที่ผิดปกติ โดยที่จำนวนโครโมโซม X ที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 1 ตัวจะสัมพันธ์กับระดับ IQ ที่ลดลง 15-16 จุดโดยเฉพาะส่วนของ ภาษา

การวินิจฉัย

การตรวจ karyotype จากเม็ดเลือดขาวถือเป็นเกณฑ์ที่สำคัญ ความผิดปกติของฮอร์โมนที่พบคือ ระดับ follicle stimulating hormone และ luteinizing hormone สูงขึ้น ระดับของ testosterone ปกติ หรือต่ำ ขณะที่ระดับ estradiol สูง ระดับของ urinary gonadotropins สูง

กลุ่มผู้ป่วยที่ควรนึกถึงกลุ่มโรค KS ได้แก่ อัณฑะเล็ก มีบุตรยาก เต้านมโต แขนขายาว พัฒนาการช้า ความผิดปกติด้านภาษาหรือปัญหาด้านการเรียน และ พฤติกรรมผิดปกติ

การรักษา

ประกอบด้วย การให้ฮอร์โมนเพศชายทดแทน (testosterone treatment) ควรเริ่มที่อายุประมาณ 12 ปี แล้วปรับขนาดขึ้นตามช่วงอายุ

การรักษาด้าน speech, physical รวมถึง occupational therapy ควรเริ่มตั้งแต่เด็กเพื่อให้มีการ พัฒนาและเข้าสังคมรวมถึงการเรียนได้

กลุ่ม sex chromosomal aneuploidies ชนิดอื่น

48,XXYY

ผู้ป่วยตัวสูง (มากกว่า 180 เซนติเมตร) มีลักษณะ eunuchoid แขนและขายาว ขนตามตัวน้อย เต้านมโต อวัยวะเพศและอวัยวะเล็ก พบภาวะ peripheral vascular disease ทำให้เกิด leg ulcers และ varicosities ระดับ IQ ประมาณ 60-80 โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านภาษา พบมีความผิดปกติด้านการเรียน พฤติกรรมและการเข้าสังคม ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะขี้อายแต่อาจพบลักษณะ aggressive และ impulsive

48,XXXY

ผู้ป่วยตัวสูง ocular hypertelorism และ flat nasal bridge พบภาวะ radioulnar synostosis และ clinodactyly ระดับ IQ ประมาณ 40-60 และมีปัญหา delayed speech ค่อนข้างมาก พฤติกรรม immature, passive, cooperative

49,XXXXY

พบความผิดปกติค่อนข้างมาก ได้แก่ ตัวเตี้ย ศีรษะเล็ก (microcephaly), ocular hypertelorism, flat nasal bridge, upslanting palpebral fissures ความผิดปกติในช่องปาก ได้แก่ bifid uvula และ cleft palate หัวใจผิดปกติแต่กำเนิดส่วนใหญ่ เป็นชนิด patent ductus arteriosus ความผิดปกติของแขนและขา ได้แก่ radioulnar synostosis, genu valgum, pes cavus, clinodactyly และ lax joints ระดับ IQ ประมาณ 20-60 มักขี้อายและ friendly บางรายพบ irritability และ temper tantrums, low frustration tolerance และ difficulty changing routines

46,XX male

ส่วนใหญ่มีการพัฒนาการทางเพศปกติ มีรายงานภาวะ hypospadias หรือ cryptorchidism มีภาวะระดับ testosterone ต่ำและเป็นหมัน

ตารางแสดงรายละเอียดของกลุ่ม KS

	47,XXY	48,XXYY	48,XXXY	49,XXXXY
ความชุก	1:650-1,000	1:18,000-40,000	1:17,000-50,000	1:85,000-100,000
อายุที่วินิจฉัย	6-10% (prenatal) <5% (ก่อนอายุ 10 ปี)	2% (prenatal) >70% (ก่อนอายุ 10 ปี) อายุเฉลี่ย 6.8 ปี	ไม่มีข้อมูล	100% (ก่อนอายุ 10 ปี) อายุเฉลี่ย 4 เดือน
ค่าเฉลี่ยส่วนสูง	179-188 cm	193 cm	190 cm	ตัวเตี้ย
ความผิดปกติรวม				
clinodactyly	พบบ่อย	70%	พบบ่อย	พบบ่อย
ความผิดปกติอื่น ได้แก่ radioulnar synostosis, hip dysplasia, GU malformations, cleft palate, inguinal hernia, clubfoot, cardiac	18%	56%	ไม่มีข้อมูล	50-100%

ความผิดปกติด้านสติปัญญาและพฤติกรรม				
speech และ motor	40-75%	75-92%	> 50%	100%
learning disabilities	50-75%	100%	100%	100%
intellectual disability	พบน้อย	26%	> 50%	> 95%
Mean FSIQ (verbal < performance IQ)	89-102	70-80	40-75	20-60
สาเหตุ	50% มารดา 50% บิดา	100% บิดา	50% มารดา 50% บิดา	100% มารดา

เอกสารอ้างอิง

1. Tartaglia N, Ayari N, Howell S, D'Epagnier C, Zeitler P. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. Acta Paediatr 2011; 100: 851-860.
2. Tallaksen HBL, Johannsen EB, Just J, Viuff MH, Gravholt CH, Skakkebaek A. The multi-omic landscape of sex chromosome abnormalities: current status and future directions. Endocr Connect 2023; 12: e230011.

CHARGE syndrome

ฉิติ สันบุญญ

เป็นโรคพันธุกรรมที่พบน้อย (OMIM # 608892) รายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1979 เดิมชื่อ Hall-Hittner syndrome คำว่า 'CHARGE' มาจากคำย่อของความผิดปกติที่พบได้แก่ Coloboma, Heart defects, choanal Atresia, Retardation (growth หรือ development), Genitourinary malformation และ Ear abnormalities

ระบาดวิทยา

อุบัติการณ์ 1-2.8 ต่อ 10,000 คน

พยาธิกำเนิด

เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *CHD7* (chromodomain helicase DNA-binding protein) (OMIM # 214800) บนโครโมโซมคู่ที่ 8q12 ถ่ายทอดพันธุกรรมแบบ autosomal dominant พบ de novo ถึง 97% การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่เป็นชนิด nonsense และ frameshift ส่วนชนิด missense จะมีความรุนแรงทางคลินิกน้อยกว่า มีรายงานผู้ป่วย (case report) กรณีที่เกิดจากภาวะ translocations และ chromosomal rearrangements ที่รบกวนการทำงานของยีน *CHD7*

ลักษณะทางคลินิก (ตารางที่ 1)

เนื่องจากยีนนี้มีบทบาทการทำงานในหลายระบบของร่างกาย ทำให้พบความผิดปกติเกิดขึ้นในหลายอวัยวะ พบว่าผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ตำแหน่งเดียวกันอาจมีลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างกัน (clinical variability) เช่น กลุ่ม familial CHARGE syndrome

1. Coloboma และ ophthalmic features พบประมาณ 75-90% โดยที่ coloboma จะพบที่ eyelid, iris, retina, choroid, optic disc, optic nerve หรือ macula มักเป็นทั้งสองข้าง ความผิดปกติของการมองเห็นอาจรุนแรงถึงตาบอด ขณะที่ความผิดปกติของตาที่พบคือ microphthalmos หรือ anophthalmos
2. Cardiac malformations พบประมาณ 75-85% ได้แก่ conotruncal heart defects (aortic arch interruption, tetralogy of Fallot, double outlet right ventricle หรือ arch vessel anomalies) และ atrioventricular septal defects
3. Choanal atresia และความผิดปกติของทางเดินหายใจส่วนต้น (upper airway) ได้แก่ ภาวะ airway obstruction ส่วนหลังของ choanae พบ 70%, laryngomalacia พบ 40%, tracheomalacia 20% และ subglottic stenosis 10% พบ ภาวะ cleft lip/palate และ tracheo-oesophageal fistula (TOF) ประมาณ 15-20%
4. Growth และ developmental retardation จะพบช่วง late infancy จากภาวะ GH deficiency มีรายงาน cognitive ability ผิดปกติร่วมด้วย

5. Genitourinary problems พบ micropenis/cryptorchidism หรือ clitoral size ขนาดเล็ก จากภาวะ hypogonadotropic hypogonadism ความผิดปกติของไต ได้แก่ renal dysgenesis/duplex kidneys
6. Ear และปัญหาการได้ยิน (hearing problems) พบความผิดปกติส่วน outer ear และ ส่วนของ inner ear ทั้งในส่วน semicircular canals และ vestibular รวมถึง cochlear เช่น ‘Mondini’ malformation ทำให้เกิดภาวะ sensorineural hearing loss และ vestibular hypoactivity ทำให้มีปัญหาในการทรงตัว อาจพบ eustachian tube dysfunction และ ossicular abnormality
7. Cranial nerve dysfunction พบปัญหาเรื่อง feeding และ swallowing มากถึง 90% เนื่องจากภาวะ weak sucking/chewing, swallowing difficulty หรือ gastro-esophageal reflux พบความผิดปกติของการดมกลิ่น (absent sense of smell) จากความผิดปกติของ olfactory bulbs ร่วมกับความผิดปกติทางพฤติกรรม (behavioral phenotype) และการนอนหลับ (sleep-related issues)

ตารางที่ 1 ความผิดปกติทางคลินิกของโรค

ความผิดปกติ	รายละเอียด (ความชุก)
Coloboma	iris, retina, choroid, disc หรือ microphthalmia
Choanal atresia/stenosis	ข้างเดียวหรือสองข้าง ทั้งส่วน bony หรือ membranous
Cranial nerve anomalies	พบประมาณ 50-90% - facial nerve palsy - auditory, vestibular - vagal (swallowing problems) - CNS abnormalities ได้แก่ arhinencephaly, holoprosencephaly และ ความผิดปกติในส่วน forebrain และ hindbrain
Ear anomalies	- outer ear (95-100%): symmetrically misshapen, low set, anteverted, cup shaped, wide และ reduced vertical height, triangular concha, microtia, hypoplasia ของ auditory canal และ preauricular tags - middle: ossicular malformation - inner ear (90%): cochlear - Mondini defect, temporal: ความผิดปกติของ semicircular canals
Genital hypoplasia	พบประมาณ 50-70% ผู้ชาย: micropenis/cryptorchidism ผู้หญิง: hypoplastic labia เข้าหนุ่มสาวช้า (delayed puberty)
Developmental delay	IQ < 70 (>70%)
Cardiovascular malformation	conotruncal, AV canal และ aortic arch abnormalities (50-85%)
Growth deficiency	พบประมาณ 70-80% short stature และ pubertal delay
Orofacial cleft	cleft lip/palate (15-20%)
Distinctive facial features	square face, prominent forehead, prominent nasal bridge/columella, flat midface
ความผิดปกติอื่น ได้แก่ omphalocele/umbilical hernia; bony scoliosis/hemivertebrae; renal anomalies: dysgenesis, horseshoe/ectopic kidney; hand/limb anomalies: polydactyly, J-shaped ‘hockey stick’ palmar flexion crease; short neck; sloping shoulders; nipple anomalies; immune deficiency	

การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก (ตารางที่ 2) ประกอบ 3 criteria โดยแบ่งเป็น major และ minor criteria

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยโรค

Blake criteria (1998)	Verloes criteria (2005)	Hale criteria (2016)
Definite: 4 major หรือ 3 major/3 minor	Typical: 3 major หรือ 2 major/2 minor Partial: 2 major/1 minor Atypical: 2 major หรือ 1 major/2 minor	2 major/any minor
Major criteria		
- coloboma - choanal atresia/stenosis - characteristic ear anomalies - CN dysfunction	- coloboma (ocular) - choanal atresia/stenosis - hypoplasia semicircular canals	- coloboma - choanal atresia or cleft palate - characteristic ear anomalies - <i>CHD7</i> mutation
Minor criteria		
- genital hypoplasia - developmental delay - cardiovascular malformation - growth deficiency - orofacial cleft - tracheo-esophageal fistula - distinctive facial features	- rhombencephalic dysfunction (brainstem/CN anomalies) - hypothalamo-hypophyseal dysfunction - internal/external ear anomalies - mediastinal organ anomalies (heart, esophagus) - intellectual disability	- CN dysfunction - dysphagia/feeding problem - structural brain anomalies - autism/developmental delay/intellectual disability - hypothalamic-pituitary dysfunction, genital anomalies - heart or esophagus anomalies - renal or skeletal anomalies

ต้องแยกออกจาก 22q11.2 deletion syndrome, oculo-auriculo-vertebral spectrum, VACTERL association, Kabuki syndrome และ teratogen-related embryopathies (maternal diabetes, oral retinoic acid) เป็นต้น (ตาราง 3)

ตารางที่ 3 ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับ CHARGE syndrome

Gene	โรค	ลักษณะทางคลินิก	
		พบได้ใน CHARGE syndrome	ลักษณะเด่น
≥34 genes	Joubert syndrome (AR, XL, Digenic)	chorioretinal coloboma; interstitial fibrosis ของไตและตับ; cerebellar vermis hypoplasia; polydactyly	"Molar tooth" sign (neuroimaging)
<i>EYA1</i> <i>SIX1</i> <i>SIX5</i>	branchiootorenal spectrum disorder (AD)	deafness; external ear deformity; semicircular canal hypoplasia; renal malformation	branchial fistula/cysts
<i>KDM6A</i> <i>KMT2D</i>	Kabuki syndrome (AD, XL)	cleft palate; heart defects; coloboma; hearing loss; growth restriction	typical facial features: long palpebral fissure, eversion of lateral 3 rd ของ lower eyelid, sparse eyebrow, large prominent ear, prominent fingertip pads
<i>PAX2</i>	renal coloboma (AD)	retinal/optic nerve coloboma; kidney abnormalities; hearing loss	ไม่มี

<i>BMP4</i>	microphthalmia (AD)	coloboma; external ear anomalies; hearing loss; heart defect; genital hypoplasia; cleft lip/palate; pituitary problems, renal anomalies	anophthalmia (more common)
<i>EFTUD2</i>	mandibulofacial dysostosis/microcephaly (AD)	choanal atresia; external ear anomalies; hearing loss; heart defect; growth deficiency; cleft lip/palate; esophageal atresia	malar hypoplasia
<i>FGFR1</i>	Kallmann syndrome (AD)	coloboma; hearing loss; genital hypoplasia; absent sense of smell; cleft lip/palate	ไม่มี
<i>GLI2</i>	Culler-Jones syndrome (AD)	external ear anomalies, hearing loss, cleft lip/palate, growth deficiency, pituitary problems, renal anomalies	midface hypoplasia, postaxial polydactyly
<i>GLI3</i>	Pallister-Hall syndrome (AD)	coloboma; external ear anomalies; heart defect; growth deficiency; genital hypoplasia, cleft lip/palate; pituitary problems; renal anomalies	hypothalamic hamartomas, central polydactyly
<i>JAG1</i> <i>NOTCH2</i>	Alagille syndrome (AD)	heart defect; renal anomalies	cholestasis; butterfly vertebrae; posterior embryotoxon; triangular-shaped face
<i>MYCN</i>	Feingold syndrome (AD)	hearing loss; heart defect; esophageal atresia; renal anomalies	brachymesophalangy
<i>OTX2</i>	microphthalmia (AD)	coloboma; growth deficiency; genital hypoplasia; cleft palate; pituitary problems	anophthalmia (common); corpus callosum agenesis; otocephaly-dysgnathia complex
<i>POLR1C</i> <i>POLR1D</i> <i>TCOF1</i>	Treacher Collins syndrome (AD, AR)	choanal atresia; external ear anomalies; hearing loss; cleft palate	malar hypoplasia; normal intellect
<i>SOX2</i>	SOX2 disorder (AD)	coloboma; hearing loss; heart defect, growth deficiency; genital hypoplasia; esophageal atresia; pituitary problems	anophthalmia (common)
<i>TBX22</i>	Abruzzo-Erickson syndrome (XL)	colobomas; hearing loss; growth deficiency; cleft palate	radioulnar synostosis; large/protruding ears
<i>ZEB2</i>	Mowat-Wilson syndrome (AD)	external ear anomalies; heart defect; growth deficiency; genital hypoplasia, cleft palate; renal anomalies	uplifted ear lobes, Hirschsprung disease, hypospadias

การรักษา

แก้ไขและติดตามความผิดปกติของแต่ละระบบ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การประเมินและติดตามความผิดปกติของแต่ละระบบตามช่วงอายุ

		CHARGE SYNDROME CHECKLIST: HEALTH SUPERVISION ACROSS THE LIFESPAN (FROM HEAD TO TOE)			
		INFANCY (0-2 years)	CHILDHOOD (3-11 years)	ADOLESCENCE (12-17 years)	ADULTHOOD (18+ years)
GENETICS	Clinical diagnosis (Blake et al. or Verloes or Hale et al. criteria)				
	Genetic testing – Genetics consult (CHD7 analysis, array CGH)				
	Genetic counselling				
NEUROLOGY	CNS malformations/hypoplasia olfactory bulb/temporal bone (semi-circular canal) malformations – requires MRI/CT				
	Seizures – more common at older ages – consider EEG				
	Cranial nerve problems – monitor for absent sense of smell, facial nerve palsy, sensorineural hearing loss, vertigo, swallowing problems				
EYES, EARS, NOSE AND THROAT	Coloboma, risk of retinal detachment - Ophthalmology consult (dilated eye exam in infancy, vision assessments)				
	Corneal exposure – lubricating eye drops				
	Photophobia – tinted glasses, sunhat				
	Choanal atresia/cleft palate/tracheoesophageal fistula - ENT/Plastics consult				
	Audiometry and tympanometry, monitor for recurrent ear infections				
	Adaptive services for individuals with deafness/blindness				
	Cochlear implant assessment if applicable				
	Obstructive sleep apnea – monitor for tonsil/adenoid hypertrophy				
	Excessive secretions – consider Botox, medication				
	Dental issues – consider cleaning under anaesthetic				
CARDIOLOGY RESPIROLOGY	Cardiac malformations common – major/minor defects, vascular ring or arrhythmias possible (echocardiogram, chest x-ray, ECG) - Cardiology consult				
	Sinusitis, pneumonia, asthma - monitor				
	Anesthesia risk (difficult intubations/post-op airway obstruction/aspiration) – extensive pre-operative assessment, combine surgical procedures				
GASTROENTEROLOGY GENITOURINARY	Gastroesophageal reflux – Gastroenterology consult – consider motility agents with proton pump inhibitor				
	Poor suck/chew/swallow – feeding team assessment/intervention				
	Aspiration risk, tracheoesophageal fistula – swallowing studies				
	May need supplemental feeds – frequently requires gastrostomy tube or gastrojejunostomy tube				
	Constipation – consider Senna glycoside with polyethylene glycol				
Renal anomalies – abdominal u/s +/- VCUG, blood pressure monitoring					
ENDOCRINOLOGY	Hypogonadotropic hypogonadism – LH, FSH by 3 months				
	Genital hypoplasia (if undescended testes - consider orchidoplexy)				
	Delayed puberty – Endocrinology consult - gonadotropin levels, HRT				
	Osteoporosis – DEXA scan				
	Poor growth – Endocrinology consult – GH stimulation test, GH therapy				
Obesity - monitor					
Fertility and contraception - discuss					
IMMUNE SYSTEM	Note presence of thymus at open heart surgery				
	Routine immunizations/antibody titres to immunizations in adolescence				
	Recurrent infections – Immunology consult				
MSK	Scoliosis/kyphosis- monitor				
	Mobility (affected by ataxia, hypotonia) - evaluate				
PSYCHOLOGY DEVELOPMENTAL	Assess gross and fine motor skills – Occupational Therapy, Physiotherapy				
	Communication, language, writing abilities – Speech Language Therapy				
	Consider deaf-blind consultant				
	Prepare for transitions to school, situations, places, systems				
	Psychoeducational assessment, Individualized Education Plan				
	Sleep disturbances – consider melatonin				
	Behavior management – self-regulation, impulse control, anxiety, obsessions, compulsions, anger				
	Toileting skills - support				
	Life skills/adaptive behaviour/social skills/social play				
	Address sexuality				
Family stress – offer supports and resources					
Medical self-management – work on managing medications, understanding conditions, seeing healthcare provider independently					

เอกสารอ้างอิง

1. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. Orphanet J Rare Dis 2006;1: 34.
2. Trider CL, Arra-Robar A, van Ravenswaaij-Arts C, Blake K. Developing a CHARGE Syndrome Checklist: Health Supervision Across the Lifespan (From Head to Toe). Am J Med Genet Part A 2017; 173A: 684-691

