

CHARGE syndroom

Samenvatting n.a.v. referaat 16-01-2017

AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Lenneke van Loo (AIOS AVG)

Lenny Achthoven (AIOS AVG)

Sanne Moen (AIOS AVG)

Iris Hollink (AIOS klinische genetica)

Introductie

De eerste patiënten met de combinatie coloboom, choanenatresie en aangeboren hartafwijkingen werden al in 1961 beschreven. In 1981 werd hiervoor het acroniem CHARGE in het leven geroepen naar de klinische kenmerken:

C = coloboma

H = heart defects

A = atresia choanae

R = retardation of growth and/or development

G = genital defects

E = ear anomalies and/or deafness

In 2004 werd ontdekt dat het CHARGE-syndroom veroorzaakt wordt door een mutatie in het CHD7-gen. [1]

Incidentie en etiologie

De incidentie is 1:8.500 – 12.000 levendgeborenen (OMIM214800). In Nederland worden per jaar ongeveer 10 kinderen geboren met CHARGE-syndroom. In ongeveer 90% van de patiënten met het CHARGE-syndroom wordt een mutatie gevonden in het CHD7-gen, gelegen op de lange arm van chromosoom 8 (8q12.1). In de meeste gevallen ontstaat de mutatie de novo, met een laag herhalingsrisico van 2% (door kiemcelmozaïcisme). De overerving is autosomaal dominant. Wanneer een van de ouders drager is van een mutatie in het CHD7-gen, is de herhalingskans 50%. In zeldzame gevallen wordt een 8q12.1-microdeletie gevonden. [1]

Diagnostiek

Expressie van het CHD-7 gen in de mens komt tot uiting in de ogen, het reukepitheel, binnenoer en het vaatstelsel.

Voor de ontdekking dat CHARGE syndroom kan worden veroorzaakt door een mutatie in het CHD7 gen, was CHARGE syndroom een klinische diagnose die werd gesteld aan de hand van de diagnostische criteria van Pagon (1981). Tegenwoordig worden de klinische criteria van Blake et al en Verloes gebruikt. In tabel 1 zijn deze terug te vinden. De criteria van Pagon worden niet meer gebruikt.

Verloes heeft in 2005 afwijkingen van de semicirculaire kanalen toegevoegd aan het lijstje van criteria, want dit is zeer specifiek en consistent bij mensen met CHARGE syndroom.

In elk geval blijkt uit deze tabel dat een coloboom of atresie van de choanen (wat soms vervangen kan worden door een gespleten palatum) altijd aanwezig moeten zijn om de diagnose CHARGE syndroom te stellen. [2]

	Major criteria	Minor criteria	Inclusion rule
Blake	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocular coloboma, microphthalmia 2. Choanal atresia or stenosis* 3. Characteristic external ear anomaly, middle/inner ear malformations, mixed deafness 4. Cranial nerve dysfunction 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiovascular malformations 2. Tracheo-esophageal defects 3. Genital hypoplasia or delayed pubertal development 4. Cleft lip and/or palate 5. Developmental delay 6. Growth retardation 7. Characteristic face 	Typical CHARGE: 4 major criteria OR 3 major + 3 minor
Verloes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ocular coloboma 2. Choanal atresia 3. Hypoplastic semicircular canals 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Heart or esophagus malformation 2. Malformation of the middle or external ear 3. Rhombencephalic dysfunction including sensorineural deafness 4. Hypothalamo-hypophyseal dysfunction (gonadotropin or growth hormone deficiency) 5. Mental retardation 	Typical CHARGE: 3 major OR 2 major + 2 minor Partial CHARGE: 2 major + 1 minor Atypical CHARGE: 2 major OR 1 major + 3 minor

* Cleft palate can be substituted for choanal atresia, since these anomalies rarely occur together.

Tabel 1 <https://molgenis51.gcc.rug.nl/menu/main/background> [2]

Het onderzoek naar een CHD7-mutatie wordt gedaan door middel van sequentieanalyse en wanneer dit negatief uitvalt, of wanneer het beeld erg atypisch is, wordt aangeraden om eerst array-CGH te verrichten. [1]

Moleculair genetisch onderzoek

Het CHD-7 gen ligt op chromosoom 8 (8q12.1) en bestaat uit 37 coderende exonen en 1 niet-coderend exon en het codeert voor een eiwit bestaande uit 2997 aminozuren. CHD-7 behoort tot de Chromodomain Helicase DNA binding (MI-2/CHD) familie van chromodomein proteïnes, welke tenminste 9 leden heeft (CHD1- CHD9). De CHD familie proteïnes werken door modificaties van de chromatine structuur en ze spelen een rol in de DNA separatie tijdens replicatie.

De functie van het CHD-7 proteïne is (grotendeels) onbekend. Het is in de kern geassocieerd met chromatine. Het is mogelijk een co-promoter van andere genen (HOXA-cluster) en een activator van de transcriptie. CHD-7 kan complexen vormen met verschillende eiwitten, waarbij het zorgt voor specifieke binding aan verschillende enhancer regio's (korte regio van DNA welke de transcriptie van genen kan vergroten) wat leidt tot tijd- en weefsel-specifieke regulatie van genexpressie. Een voorbeeld hiervan is de associatie van CHD-7 met PBAF (polybromo- and BRG1- associated factor containing complex), wat essentieel is voor neurale buis gen expressie en cel migratie. Dit is in lijn met de eerdere veronderstelling dat vele van de aangeboren afwijkingen in het CHARGE syndroom zijn gerelateerd aan de neurale buis.

Haploinsufficiëntie van het CHD-7 gen leidt tot CHARGE syndroom en de meeste patiënten hebben truncating CHD-7 mutaties (een of meerdere delen ontbreken en rest verschuift). Missense mutaties komen voor in de minderheid van de patiënten en partiële of volledige deleties van het CHD7 gen zijn zeldzaam.

CHD-7 analyse detecteert mutaties in meer dan 90% van de patiënten die voldoen aan de klinische criteria voor CHARGE syndroom. Het gebrek aan mutatie detectie in de overige 5-10% van de patiënten suggereert genetische heterogeniteit.

Het onderzoek naar een CHD7 mutatie wordt gedaan middels MLPA en wanneer het beeld erg atypisch is wordt aangeraden om eerst een CGH array te verrichten. [3,4]

Genotype-fenotype

Er is geen correlatie tussen genotype en fenotype.

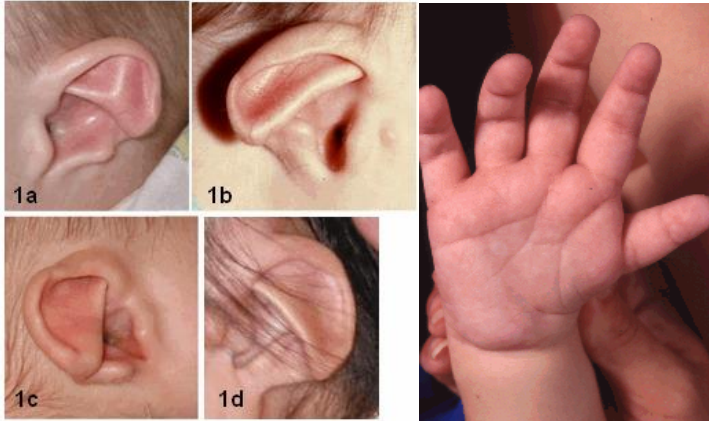
Differentiaal diagnose

- Chromosomaal
 - diverse ongebalanceerde afwijkingen
 - 22q11.2 deletiesyndroom. Overeenkomsten zijn de hartafwijkingen en schisis. Echter de vorm van het gezicht, handen en oren zijn vaak anders.
 - Cat-eye syndroom
- Syndromaal
 - Kallmann syndroom
 - VACTERL associatie
 - Kabuki syndroom
 - Renal coloboma syndroom
 - Branchio-oto-renal (BOR) syndroom
- Teratogeen
 - Isotretinoïne (vitamine A zuur) embryopathie

Dysmorphieën

Faciale kenmerken zijn een typisch vierkant gelaat met breed voorhoofd, prominente, brede neusbrug, vlak middengelaat en asymmetrisch dysplastische oorschelpen (komvormig met driehoekige concha en afwezige of kleine oorlel). Smalle bifrontale diameter, smalle mond en de bovenlip lijkt op een omgekeerde V. Asymmetrie ten gevolge van een facialis parese komt vaak voor. Een gespleten lip en palatum komt in 20-50% van de gevallen voor. Zie onderstaande figuren.





CHARGE syndrome. Lalani et al. Genereviews, last update feb 2012

Klinische kenmerken en gezondheidsproblemen (1, 7, 9)

Oculaire afwijkingen

Chorioretinaal coloboom met (40%) of zonder microphthalmie komt in 75-90% van de gevallen voor. Verder hypoplasie van de nervus opticus, nystagmus en refractieafwijkingen.

KNO afwijkingen

Gehoor en vestibulaire afwijkingen: Alle drie de segmenten van het oor kunnen zijn aangedaan. In 95-100% is oorschelp is asymmetrisch misvormd, laag ingeplant met anteversie, breed, maar met kleine verticale diameter. Het middenoor is soms aangedaan; afwezigheid van de m. stapedius of het ovale venster en hypoplasie van de incus en stapes. Binnenooraafwijkingen zijn zeer belangrijk voor het stellen van de diagnose. De prevalentie is >90%. Het gaat om specifieke labyrint afwijkingen zoals aplasie van de semicirculaire kanalen (90-95%), wat resulteert in vestibulaire areflexie.

Choanale atresie komt voor in 50-55% van de gevallen. De atresie is meestal bilateraal. Verder komen stenose van de subglottis, tracheomalacie en gespleten larynx voor.

CZS afwijkingen

55-85% van de mensen met CHARGE syndroom hebben CZS afwijkingen. Arhinencephalie of hypoplastische bulbus olfactorius (90-100%) komt het vaakst voor. Holoprosencephalie staat op de tweede plaats. Facialis parese in 40-65%. Naast de facialis parese, kunnen alle hersenzenuwen zijn aangedaan, meestal in een combinatie. Dit kan slikproblemen geven en een verhoogd risico op aspireren.

Verstandelijke beperking

Er bestaan grote verschillen in de mate van VB. Het IQ kan variëren van 115 tot een ernstige VB. Bij 80% is het IQ <70.

Hypothalame-hypofyse dysfunctie: hierdoor laag testosteronniveau en gonadotrofine deficiënties.

Groeiretardatie

Dit is niet het primaire probleem bij CHARGE. Kinderen hebben vaak een laag normaal geboortegewicht. Groei problemen ontstaan vaak op latere leeftijd ten gevolge van voedingsproblemen en operaties (70-80% van de gevallen). RUG is bezig met het ontwikkelen

van een groeidiagram voor kinderen met CHARGE.

Cardiale afwijkingen

Aangeboren hartafwijkingen in 70-92% van de gevallen. Met name atrioventriculair septumdefect en conotruncale defecten (double-outlet rechter ventrikel, tetralogie van Fallot en persisterende truncus arteriosus). 75% behoeft operatie.

Tractus digestivus

Gastro oesofageale reflux en slikstoornissen komen voor bij 70-90%, verder oesofagusatresie en/of tracheo-oesofageale fistel (15-30%).

Tractus urogenitalis

Hypoplasie van de externe genitaliën is het meest voorkomend: 80% van de jongens hebben micropenis en/of cryptorchisme, en 33% van de meisjes heeft hypoplasie van de labia majora. Afwijkingen van de urinewegen komt in 10-40% van de gevallen voor zoals renale ectopie en hoefijzernieren.

Epilepsie

10-20% van de gevallen.

Gedragsskenmerken

Autisme, ADHD, obsessief compulsief gedrag en tics. Agressie en zelfverwondend gedrag. Hoge pijngrens. Gehoor- en visusproblemen kunnen hier een grote rol bij spelen.

Slaapproblemen

Slaapproblemen komen frequent voor (57,5% in een studie van 87 kinderen; inslaap problemen, doorslaap problemen, OSAS). Slaapproblemen kunnen ook invloed hebben op het gedrag.

Gezondheid [1,7,8,9]

Neonataal:

Bij CHARGE komen tijdens de eerste levensmaanden vaak levensbedreigende problemen voor, zoals voedingsproblemen en luchtweginfecties. Hoog mortaliteitsrisico bij combinatie van congenitale hartafwijking met cyanose, bilaterale choanenatresie en een tracheo-oesofageale fistel. Geschat wordt dat een kwart van de kinderen overlijdt in de eerste levensjaren.

- Bilaterale choanenatresie is levensbedreigend voor zuigelingen, aangezien zij een obligate neusademhaling hebben en dit behoeft direct een operatie.
- Er kan sprake zijn van een (ernstige) aangeboren hartafwijking, zoals Tetralogie van Fallot en septumafwijkingen. Ook hier kan een operatie nodig zijn.
- Een schisis is een ander veelvoorkomend probleem bij kinderen met CHARGE syndroom.
- Het gevolg van deze problemen is dat er voedingsproblemen optreden door het niet kunnen zuigen/ verminderde coördinatie van het slikken. Ook ten gevolge van hersenzenuwdisfunctie kunnen er slikstoornissen optreden. Een aantal kinderen zal hierdoor in aanmerking komen voor een PEG katheter.
- Frequentie luchtweginfecties, waarvoor vaak ziekenhuisopnames. Bij recidiverende infecties: onderzoek naar tekort aan T-cellen (aplasie/hypoplasie van de thymus). Laatste inzichten zijn dat immuunstoornissen soms uitgebreider zijn. Dus niet alleen T-cel onderzoek, maar verwijzing/overleg immunoloog is op zijn plaats bij recidiverende infecties.
- In de helft van de gevallen is er sprake van gastro-oesofageale reflux, waarvoor medicatie effectief kan zijn.

Kinderleeftijd:

- Door de oogafwijkingen kunnen er forse visusproblemen ontstaan, zelfs blindheid komt voor.
- Hetzelfde geldt voor het gehoor. Door de (mogelijke) forse afwijkingen in alle drie de segmenten van het oor, kunnen er gehoorproblemen ontstaan van licht gehoorverlies tot doofheid (geleidings- of sensoneurinaal). Otitis externa en media komen vaak voor.
- Intelligentieonderzoek nodig i.v.m. uiteenlopende range van het IQ.
- Anosmie tgv afwijkingen in de bulbus olfactorius.
- Genitale afwijkingen als micropenis, cryptorchisme.
- Scoliose in 30-40% van de gevallen. Soms moet er geopereerd worden.
- Achterblijvende groei <P3. Sluit een groeihormoon deficiëntie uit.
- Gedragsproblemen: autisme, agressie/ automutilatie (vaak tgv sensorische problemen)

Adolescenten:

- Verlate of uitblijvende puberteit tgv hypogonadotroop hypogonadisme
- Daardoor ook achterblijvende groei <P3
- Hormoonsubstitutie kan noodzakelijk zijn. Bij vrouwen substitutie oestrogeen. Bij mannen Pregnyl (om testosteronproductie te stimuleren) of testosteron (nadelig effect op fertiliteit).

Volwassenen:

- Osteoporose op jonge leeftijd i.v.m. endocrinologische problemen.
- Specifieke oogproblemen als cataract en ablatio retinae.

Health watch [1]

Leeftijd	Na stellen diagnose	Tot jaar	2-13 jaar	Vanaf 13 jaar
<i>Frequentie</i>		2-4 x per jr, z.n. meer	1 x per 1-2 jr	1 x per 2-4 jr
<i>Ontwikkelingsniveau</i>	X	X	X	X
<i>Groei (L + G + SO)</i>	X	X	X	X
<i>Bloedonderzoek: algemeen (o.a. Ca) en hormonale assen</i>	X	X	X	X
<i>Neurologie:</i>				
MRI cerebrum t.b.v. diagnostiek hersenzenuwen	X	X	P	P
Epilepsie: EEG	P	P	P	P
Slaap	X	X	X	X
<i>Gedrag/psychiatrisch (begeleidingsstijl, communicatiehulpmiddelen (verwijzers, gebarentaal), med.)</i>	X	X	X	X
Oogafwijkingen/visus: coloboom retina, n. facialisparesie	X	X	X	X
KNO: choanenatresie	X	X	P	P
Faryngo-laryngeale functiestoornissen	X	X	X	P
<i>Gehoor (OAE, BERA) en evenwichtsorgaan:</i>				
CT-schedel	X	X	X	X
Otitis media	X	X	X	P
Gastro-intestinaal: voeding, slikken	X	X	P	P
GORZ	X	X	X	X
Longen: luchtweginfecties	X	X	X	P
Gebit	X	X	X	X
Cardiaal: echo hart	X	P	P	P
Urogenitale congenitale afwijkingen, externe genitalia (micropenis, cryptorchisme): echo urinewegen	X	P	P	P
Endocrien onderzoek	X	X	X	X
Puberteit/menstruatie			X	X
<i>Motoriek:</i>				
Skeletafwijkingen	X	P	P	P
Osteoporose: DEXA-scan	P	P	X	X
Scoliose		P	X	X
Immuunstoornissen bij recidiverende infecties	X	X	P	P

X = gerichte aandacht geïndiceerd; P = bij problemen/klachten

Expertise CHARGE

Kentalis CHARGE Team: chargeteam@kentalis.nl

CHARGE polikliniek UMCG. Multidisciplinaire poli (genetica, kinderendocrinologie, KNO, oogheelkunde, psychiatrie)

Literatuur

1. Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking. W. Braam e.a. Houten, 2014.
2. CHD7 Database. <https://molgenis51.gcc.rug.nl/menu/main/background>.
3. Bergman, J.E.H., et al, CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. J Med Genet. 2011.
4. Zentner, G.E., et al., Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. Am J Med Genet A, 2010. 152A(3): p. 674-86.
5. Corsten-Janssen et al., Circ Cardiovasc Genet. 2013;6(3):248-54
6. Medische begeleiding van mensen met CHARGE-syndroom. Informatie en advies voor (huis)arts en tandarts. NVAVG en Platform VG. 2011
7. www.chargesyndrome.org
8. CHARGE syndrome: a review of the immunological aspects, Wong et al. Eur J Hum Genet. 2015 Oct; 23(11): 1451-1459.
9. 12th Int.Charge syndrome conference proceedings. Donna M. Martin et al. AM.J of Genetics april 2016:170;856-869