



La sindrome CHARGE

CHARGE syndrome

Ricevuto il
2 maggio 2011
Accettato il
5 maggio 2011

*Autore di riferimento
L. Santoro
dott.luciasantoro@
gmail.com

Lucia Santoro^{a*}, Federica Zallocco^a, Anna Ficcadenti^a, Patrizia Ceccarani^b,
Orazio Gabrielli^a

^aDipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche, Sezione di Pediatria,
Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona

^bCentro di Riabilitazione, Lega del filo d'oro - ONLUS, Osimo

Riassunto

La sindrome CHARGE è una malattia genetica autosomica dominante dovuta ad alterazioni del gene CHD7 sul cromosoma 8. CHARGE è un acronimo che connota le caratteristiche cliniche principali: coloboma oculare, difetti cardiaci, atresia delle coane, ritardo di crescita e/o di sviluppo, anomalie genitali e/o urinarie, anomalie dell'orecchio e sordità. L'incidenza è stimata in 1 su 8.500-12.000 nati. Non sono noti teratogeni o fattori di rischio che incrementano il rischio della malattia. Ha una distribuzione multiethnica e non è sesso-correlata. La mortalità è maggiore nel periodo neonatale e nella prima infanzia; i pazienti che sopravvivono sono affetti da diversi gradi di disabilità.

©2011 Elsevier srl. Tutti i diritti riservati

Parole chiave: • CHARGE • CHD7 • Ipoacusia • Coloboma

Abstract

CHARGE syndrome is an autosomal dominant genetic disorder caused by mutations in the CHD7 gene, located in chromosome 8. CHARGE is an acronym that denotes the six major clinical features: ocular coloboma, heart defects, atresia of choanae, retardation of growth and/or development, genital and/or urinary anomalies, ear anomalies. CHARGE syndrome incidence is estimated at 1/8.500-12.000 births. There are no known teratogenic or risk factors that could increase the risk of disease. The syndrome has a multiethnic distribution and is not sex-linked. The mortality is highest in the neonatal period and in early infancy; survivors are affected by different grades of disabilities.

©2011 Elsevier srl. All rights reserved

Key words: • CHARGE • CHD7 • Deafness • Coloboma

1. Caso clinico

Presentiamo il caso clinico di un bimbo nato a 38 settimane di gestazione da gravidanza normodecorsa con parto eutocico. Il peso alla nascita è di 3.130 g, la lunghezza di 50 cm, la circonferenza cranica di 33 cm, e l'indice Apgar di 8/9. I genitori non sono consanguinei e sono, come il fratello

di 3 anni, in buona salute. In epoca neonatale avviene il riscontro di: dismorfismi facciali e dei padiglioni auricolari, orecchie a impianto basso, micrognazia, sindattilia del 2° e 3° dito, micropene e criptorchidismo (Figura 1). Al 3° mese viene riscontrato un coloboma bilaterale dei nervi ottici. Viene quindi eseguito il cariotipo standard: 46, XY. Al 6° mese si evidenzia

un'ipoacusia neurosensoriale bilaterale profonda per la quale è stato protesizzato. All'8° mese avviene la diagnosi strumentale di reflusso gastro-esofageo. A 11 mesi viene posto il sospetto di sindrome CHARGE e viene eseguita l'indagine molecolare del gene CHD7, che risulta mutato. L'iter diagnostico viene completato con l'esecuzione di una valutazione



Fig. 1 Dismorfismi facciali, asimmetria facciale, displasia del padiglione auricolare, micrognatia

cardiologica e neuropsicologica, di una TAC delle rocche petrose e dell'RM dell'encefalo. L'ecocardiogramma mostra la presenza di un difetto interatriale tipo *ostium secundum*, e la TAC delle rocche petrose una agenesia dei canali semicircolari e, parzialmente, del vestibolo, una displasia cocleare destra, l'assenza del modaiolo e l'atresia coanale sinistra. L'RM dell'encefalo conferma i reperti della TAC e mostra un'anomalia bilaterale dell'8° nervo cranico (ipoplasico). La valutazione neuropsicologica evidenzia un ritardo psicomotorio.

2. La sindrome

La patologia è diagnosticata frequentemente nel periodo neonatale per la presenza di anomalie congenite multiple e caratteristiche dismorfiche (Ta-

Tabella 1 Sospetto clinico

Epoca neonatale	Coloboma oculare, atresia o stenosi delle coane, anomalie dei nervi cranici, alterazioni caratteristiche dell'orecchio esterno (Figura 2), deficit di suzione e/o deglutizione, <i>facies</i> tipica, malformazioni cardiovascolari.
Prima infanzia	Ritardo psicomotorio o staturò-ponderale, alterazioni dell'udito, ipovisione, reflusso gastro-esofageo.

bella 1). La mortalità è maggiore nel periodo neonatale e nella primissima infanzia. La frequente associazione con alterazioni della deglutizione aumenta il rischio di aspirazione e contribuisce a incrementare la mortalità e la morbilità (Tabella 2). Le condizioni cliniche associate a una riduzione della sopravvivenza sono: l'atresia bilaterale delle coane, le malformazioni congenite cardiache complesse e cianotiche, le anomalie del sistema nervoso

centrale e l'atresia esofagea (1). Molte delle anomalie strutturali (atresia delle coane, difetti cardiaci, ecc.) possono essere corrette chirurgicamente. La diagnosi molecolare viene eseguita attraverso l'analisi del DNA mediante *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e sequenziamento diretto. Il 90% dei pazienti diagnosticati clinicamente come tipici per la sindrome CHARGE hanno mostrato delle mutazioni del gene CHD7 (2,3). In una minoranza



Fig. 2 Anomalie dell'orecchio esterno nella sindrome CHARGE. (A) Orecchio a coppa, assenza dell'antielice e del lobo, padiglioni piccoli e corti, conca ampia e elice iposviluppato. (B) Lobo ipoplasico, elice squadrato, crus dell'elice assente, conca ampia. (C) Lobo ipoplasico, accartocciamento dell'elice

Tabella 2 Criticità acute

Epoca perinatale	Atresia bilaterale delle coane Difetti cardiaci congeniti Fistola tracheo-esofagea
A ogni età	Polmonite <i>ab ingestis</i> Sepsi Insufficienza respiratoria acuta

dei casi si sono verificate delle micro-delezioni dell'intero gene o di esoni del CHD7 (4). Pertanto, l'indagine molecolare conferma la presenza della sindrome in molti casi, ma la diagnosi è principalmente clinica. Nel 1998 furono definiti i criteri maggiori e minori per la diagnosi clinica (5). I soggetti con sindrome CHARGE sono affetti da varie complicanze mediche e disabilità psichiche e motorie (Tabella 3) dovute a disfunzioni vestibolari in combinazione con prolungate ospedalizzazioni, ipotonia muscolare, lassismo

legamentoso, diminuzione della vista e perdita dell'udito. L'assistenza di questi bambini richiede una gestione complessa che include esami di laboratorio e strumentali e che coinvolge diverse figure professionali (pediatri, medici specialisti, terapisti, logopedisti, psicologi, educatori, ecc.) la cui cooperazione è finalizzata a un miglioramento della qualità di vita. Da ciò scaturisce l'importanza di disporre di linee guida standardizzate e di strutture specializzate che possano facilitare la precocità della diagnosi e gli

interventi di assistenza riabilitativa, psicologica e sociale (Tabella 4). La sindrome CHARGE è inserita nel Registro nazionale delle malattie rare (Allegato 1 del DM 279/2001, codice: RN0850), ed è esente dalla partecipazione alle spese per le prestazioni sanitarie relative. Per la formulazione della diagnosi di malattia rara e per l'erogazione delle relative cure in regime di esenzione sono stati individuati dalle regioni dei centri di diagnosi e cura.

Tabella 3 Complicanze mediche

Difetti di deglutizione	L'alimentazione può comportare tosse, soffocamento, rigurgito nasale, aspirazione e/o reflusso gastro-esofageo
Problematiche respiratorie	L'aspirazione del contenuto gastrico causata dall'incoordinata ingestione e dal reflusso gastro-esofageo può provocare ripetute broncopneumoniti <i>ab ingestis</i> con necessità di ricorrere a gastrostomia percutanea endoscopica (PEG); infezioni ricorrenti delle vie respiratorie
Deficit sensoriali	Ipoacusia, cecità, ipoacusia spesso neurosensoriale o mista
Problematiche motorie	Marcato ritardo dello sviluppo motorio
Ritardo del linguaggio	Il linguaggio è spesso assente a causa dell'ipoacusia e della disfunzione dei nervi cranici
Ritardo staturale-ponderale	Il ritardo di crescita postnatale è correlato alle difficoltà di alimentazione e/o alle conseguenze degli interventi chirurgici. L'alimentazione inadatta può avere risultati negativi sulla mineralizzazione ossea. È eccezionale il vero deficit dell'ormone della crescita (GH)

Tabella 4 Le associazioni

Lega del filo d'oro	Organizzazione non lucrativa di utilità sociale Sede centrale di Osimo Dr.ssa Patrizia Ceccarani email: ceccarani.p@legadelfilodoro.it http://www.legadelfilodoro.it/
CHARGE Syndrome Foundation	http://www.chargesyndrome.org/ email: info@chargesyndrome.org

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

Finanziamenti allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

1. Kallen K, Robert E, Mastroiacovo P et al. CHARGE association in newborns: a registry-based study. *Teratology* 1999;60(6):334-43.
2. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004;36(9):955-7.
3. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A* 2005; 133:306-8.
4. Udaka T, Okamoto N, Aramaki M et al. An Alu retrotransposition-mediated deletion of CHD7 in a patient with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143(7):721-6.
5. Blake KD, Davenport SLH, Hall BD et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:159-73.

Link utili

<http://chargesyndrome.info>
<http://www.chargesyndrome.org>
<http://www.retemalattierare.it>
<http://www.orpha.net>
<http://ghr.nlm.nih.gov>