

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół CHARGE

Synonimy: ang. CHARGE syndrome, CHARGE Association - Coloboma, Heart Anomaly, Choanal Atresia, Retardation, Genital and Ear Anomalies, Hall-Hittner Syndrome; HHS

OMIM: 214800

ORPHA kod: 138

ICD-10: Q87.8

Definicja choroby

Zespół CHARGE jest zespołem zaburzeń neurorozwojowym z współistniejącymi wadami rozwojowymi. Zespół CHARGE należał dawniej do grupy asocjacji, czyli nielosowego skojarzenia wad rozwojowych, które występują razem częściej niż mogłyby występować przypadkowo. W 2004 roku został jednak zlokalizowany krytyczny dla niego gen CDH7, co spowodowało zmianę klasyfikacji patogenetycznej z asocjacji na zespół.

Nazwa zespołu jest akronimem składającym się z pierwszych liter wad rozwojowych wchodzących w jego skład (Coloboma - szczelina struktur anatomicznych oka, Heart defects - wady serca, Atresia choanae - zarośnięcie nozdrzy tylnych, Retarded growth and development - opóźniony wzrost i rozwój, Genital abnormalities - nieprawidłowości narządów płciowych, Ear anomalies - wady ucha środkowego i zewnętrznego pod postacią dysmorfii małżowin usznych oraz niedosłuchu).

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Podłoże genetyczne zespołu opisane zostało w 2004 roku przez L.E. Vissersa i wsp. Gen CHD7 (chromosom 8q12) wchodzi w skład rodziny genów helikaz wiążących DNA. Kodowane przez ten gen białko pełni funkcję w organizacji chromatyny i jej epigenetycznej regulacji, chroniąc jej włókna przed patogennymi zmianami. Przymuszczalnie spełnia też ważną rolę podczas wczesnego rozwoju embrionalnego, wpływając na budowę chromatyny i ekspresję genów, dlatego zespół CHARGE należy do zaburzeń epigenetycznych.

Zespół CHARGE jest dziedziczony w sposób autosomalny dominujący. Zdecydowanie częściej pojawia się on jednak sporadycznie (de novo), a wtedy empiryczne ryzyko wystąpienia zespołu u kolejnego dziecka tych samych rodziców wynosi 1–2%, co można przypisać obecności mutacji w formie mozaikowej komórek germinalnych. Ryzyko przekazania mutacji potencjalnemu

potomstwu probanda (chorego z zespołem CHARGE) wynosi 50%.

Epidemiologia

Zespół CHARGE występuje z częstością 1 : 1500 000 urodzeń w Europie oraz 1 : 8500–12 000 urodzeń w Kanadzie i Ameryce Północnej.

Opis kliniczny

Do głównych zaburzeń neurorozwojowych zespołu zaliczamy: jednostronny lub obustronny ubytek różnych struktur oka od tęczówki do siatkówki i nerwu wzrokowego (70–90% przypadków), jednostronne lub obustronne zarośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych (40–60%), obecność hipoplastycznych kanałów półkolistych (90%) z niedosłuchem i dysmorfia małżowin usznych, wady narządów płciowych (50–60%), dysfunkcja nerwów czaszkowych (I, VII, VIII, IX, X) prowadząca do braku węchu (90%), porażenie nerwu twarzowego (40%) oraz dysfagia (70–90%), wady serca (60–85%) oraz niedobór wzrostu (70–80%).

Penetracja objawów w zespole CHARGE wynosi 100%, co oznacza, że u wszystkich pacjentów, u których stwierdzono patogenną mutację pojawią się objawy choroby. Zmienna ekspresja typowa dla zespołu CHARGE oznacza, że występowanie objawów różni się u poszczególnych pacjentów oraz iż mają one różne nasilenie.

Dodatkowo u dzieci z zespołem CHARGE mogą występować inne, sporadyczne nieprawidłowości takie jak np. przepuklina pępkowa, wady nerek i układu moczowego, skolioza, anomalie dłoni, a także zaburzenia zachowania, np. objawy obsesyjno-kompulsywne, deficyt uwagi, zaburzenia ze spektrum autyzmu. Stopień niepełnosprawności intelektualnej jest różnorodny (od lekkiego do znacznego).

Dorośle osoby z zespołem CHARGE mają podwyższone ryzyko wystąpienia otyłości.

Diagnostyka

Diagnostyka genetyczna zespołu obejmuje badanie molekularne genu CHD7 (badanie sekwencji genu metodą Sanger'a bądź NGS oraz badanie rearanżacji genu w kierunku delecji eksonów genu lub większej części chromosomu 8q12 – badanie MLPA i aCGH). Badania prenatalne mogą być zaoferowane kobiecie w ciąży, która ma dziecko z zespołem CHARGE potwierdzonym molekularnie. Dla przypadków de novo, bez obciążeń rodzinnych, większość wad rozwojowych typowych dla zespołu CHARGE może być trudna do zdiagnozowania w okresie prenatalnym w badaniach ultrasonograficznych. Genetyczna diagnostyka w okresie prenatalnym opiera się na sekwencjonowaniu genu CHD7 i/lub wykonaniu badania aCGH. Do badań tych pobiera się płyn owodniowy (amniopunkcja) lub kosmówkę (biopsja).

Leczenie

W zespole CHARGE wczesne ustalenie diagnozy i podjęcie odpowiednich działań terapeutycznych ma istotne znaczenie dla poprawy rozwoju dziecka. W okresie noworodkowym występuje zagrożenie rozwojem niewydolności oddechowo-kръżeniowej, które wymaga intensywnego leczenia stabilizującego.

W okresie niemowlęctwa występują problemy z karmieniem, zaburzenie koordynacji gardłowo-krtaniowej, obniżony odruch ssania i związany z tym zbyt mały przyrost masy ciała i wzrostu. Zaburzenia połykania mogą być nasilone z powodu nieprawidłowości nerwów czaszkowych IX i X. Czasem prowadzą do aspiracji treści pokarmowej do dróg oddechowych, co znacznie pogorsza rokowanie. Przy trudnościach z karmieniem często konieczne jest założenie gastrostomii. Wolniejsze tempo przyrostu masy ciała i wzrostu może być potęgowane przez wady układu sercowego i oddechowego.

Każde dziecko z zespołem CHARGE powinno mieć zbadany słuch, a w przypadku wykrycia niedosłuchu należy zastosować odpowiednie formy protezowania.

Każde dziecko z tym rozpoznaniem powinno mieć jak najszybciej wdrożoną rehabilitację, fizjoterapię, terapię logopedyczną oraz wczesne wspomaganie rozwoju. Dzieci wymagają stałej opieki wielospecjalistycznej, w tym kardiologicznej, okulistycznej, audiologicznej, laryngologicznej i neurologicznej. Istotna jest również opieka psychologiczna i w razie konieczności psychiatryczna, a także wsparcie całej rodziny.

Szczepienia ochronne

W literaturze wymieniane są liczne możliwe warianty niedoboru odporności występujące u dzieci z zespołem CHARGE, m.in. limfopenia, zmniejszona liczba komórek CD3 i CD8, częściowa lub całkowita aplazja grasicy. Wady te mogą nie ujawniać się w standardowych testach laboratoryjnych, dlatego zaleca się aby u dzieci z nawracającymi infekcjami wykonać dokładniejsze badania immunologiczne i podjąć decyzję o np. ewentualnej konieczności podania dodatkowych szczepień ochronnych.

Zalecenia szczególne

Osoby z zespołem CHARGE wymagają wielospecjalistycznej opieki z zależności od występujących objawów.

Rokowanie

Śmiertelność jest szczególnie wysoka w okresie noworodkowym, co jest związane zwykle z występującymi jednocześnie: wadą serca, przetoką przełykowo-tchawiczą, atrezią nozdrzy tylnych, niedoborem odporności i wadami układu nerwowego. Umieralność i śmiertelność po tym okresie jest zazwyczaj związana z powikłaniami po licznych zabiegach chirurgicznych i znieczuleniu ogólnym, a także problemami z karmieniem, prowadzącymi m.in. do zachłystowego zapalenia płuc.

Organizacje pacjenckie

www.chargesyndrome.ca

www.chargesyndrome.org

www.chargesyndrome.org.uk

www.austcharge.com.au

grupa rodzin dziecka z zespołem CHARGE na facebook – Zespół CHARGE-grupa wsparcie dla rodzin <https://www.facebook.com/groups/326631604155028/>

Ważne strony internetowe

www.orpha.net

www.ncbi.nlm.nih.gov/books

www.omim.org

Autor/autorzy opisu:

Robert Śmigiel, Katarzyna Marzęda Uniwersytet Medyczny Wrocław, Uniwersyteckie Centrum Chorób Rzadkich we Wrocławiu,

Data opisu 18.05.2023

Dodatek do każdej choroby:

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731)

lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.