CHARGE syndroom

Arts VG-opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC

Samenvatting n.a.v. referaat 16-01-2017
Lenny Achthoven (AIOS AVG)
Iris Hollink (AIOS klinische genetica)
Lenneke van Loo (AIOS AVG)
Sanne Moen (AIOS AVG)

Revisie 15-04-2024
Minke van Aalst (ANIOS KG)
Annelies Friezema (AIOS arts VG)
Irene Lok (AIOS arts VG)

Introductie[1-4]

CHARGE is een genetische aandoening met multipele aangeboren afwijkingen en is een acroniem voor:

C = coloboma
H = heart defects
A = atresia choanae
R = retardation of growth and/or development
G = genital defects
E = ear anomalies and/or deafness

De eerste patiënten werden al in 1961 beschreven. Sinds 1979 werd de combinatie als aandoening herkend door Hall en Hittner. In 1981 werd voor het eerst de term ‘CHARGE associatie’ gebruikt. In 1998 werden de Blake criteria voor CHARGE opgesteld, waarin major en minor criteria werden opgenomen om de klinische diagnose te stellen. In 2004 werd ontdekt dat de aandoening veroorzaakt wordt door mutaties in het CHD7 gen, waarna de aandoening ‘CHARGE syndroom’ is gaan heten. De criteria werden in 2005 door Verloes en in 2016 door Hale geüpdatet. In de laatste versie is een aangetoonde CHD7 gen variant als een van de criteria meegenomen (zie tabel 1 Klinische criteria voor CHARGE syndroom).

Table 1. Clinical criteria for CHARGE syndrome

Verloes´s Criteria	Blake´s Criteria	Hale´s Criteria
	Major Criteria	
1. Ocular Coloboma 2. Choanal Atresia 3. Hypolpastic semicircular canals	1. Coloboma, Microphthalmia 2. Choanal Atresia or cleft palate 3. Characteristic external ear anomaly, middle/inner ear malformations, mixed deafness 4. Cranial nerve dysfunction	1. Coloboma 2. Choanal Atresia or cleft palate 3. Abnormal external, middle or inner ears, including hypoplastic semicircular canals 4. Pathogenic CHD7 variant
	Minor Criteria	
1. Heart or esophagus malformation 2. Malformation of the middle or external ear 3. Rhombencephalic dysfunction including sensorial deafness 4. Hypothalamo-hypophyseal dysfunction (gonadotrophin 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	1. Cardiovascular malformations 2. Trachea-esophageal defects 3. Genital hypoplasia or delayed pubertal development 4. Orofacial cleft 5. Developmental delay 6. Growth deficiency 7. Characteristic facial features Typical CHARGE: 4 major or 3 major + 3 minor	1. Cranial nerve dysfunction including hearing loss 2. Dysphagia/feeding difficulties 3. Structural brain anomalies 4. Developmental delay/Intellectual disability/ autism 5. Hypothalamo-hypophyseal dysfunction (gonadotrophin or growth hormone deficiency) and genital anomalies 6. Heart or esophagus malformation 7. Renal anomalies skeletal/limb anomalies CHARGE: 2 major + any number of minor

From Busa T.Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. Prenat Diagn. 2016 Jun;36(6):561-7.

Tabel 1. Klinische criteria voor CHARGE syndroom

Incidentie en etiologie[2,5-7]

De incidentie is 1:10.000 – 15.000 levendgeborenen met een panethnische distributie. Er is sprake van een heterozygote pathogene variant van het CHD7 gen op chromosoom 8q12.1. Het overgrote deel zijn sequentie varianten (98%). Dit zijn veelal truncerende varianten, zeldzaam is de gen omvattende microdeletie. Er treedt haploinsufficiëntie op waardoor er een afname van functie is. De overerving is autosomaal-dominant, meestal een de novo (97%) mutatie. Er zijn geen mutatie hotspots, weinig recurrente varianten. CHD7 heeft een rol in de DNA-transcriptie, RNA biogenese en het ontrollen van chromatine. De effecten van deze afwijking zijn met name zichtbaar in de vroege embryonale ontwikkeling rondom de neurale lijst cellen, waarbij een defecte interactie is tussen de neurale lijst cellen en het mesoderm. Hierdoor ontstaat een ontwikkelingsdefect van de midline structuren, waarbij met name craniofaciale structuren zijn aangedaan.

Diagnostiek en moleculair onderzoek[1-4,6]

Er zijn diverse mogelijkheden op het gebied van genetisch onderzoek: gerichte diagnostiek (Sanger+MLPA CHD7) of binnen een breder gen panel (WES/WGS). CHD7-omvattende microdeleties kunnen worden gevonden met SNP-array. Met de episign kan een specifiek CHARGE-methyleringspatroon worden aangetoond, dit onderzoek wordt vooral ingezet wanneer de DNA-diagnostiek een VUS aantoont of er een sterke verdenking op CHARGE syndroom is maar er geen variant is gevonden. Er zijn bijvoorbeeld patiënten met een variant in CHD7 die alleen een hypogonadotroop hypogonadisme hebben.

Genotype-fenotype[8]

Er is geen duidelijke genotype-fenotype correlatie. Wel is er sprake van een grote variabiliteit, zowel inter- als intrafamiliair.

Differentiaaldiagnose[1,5,10]

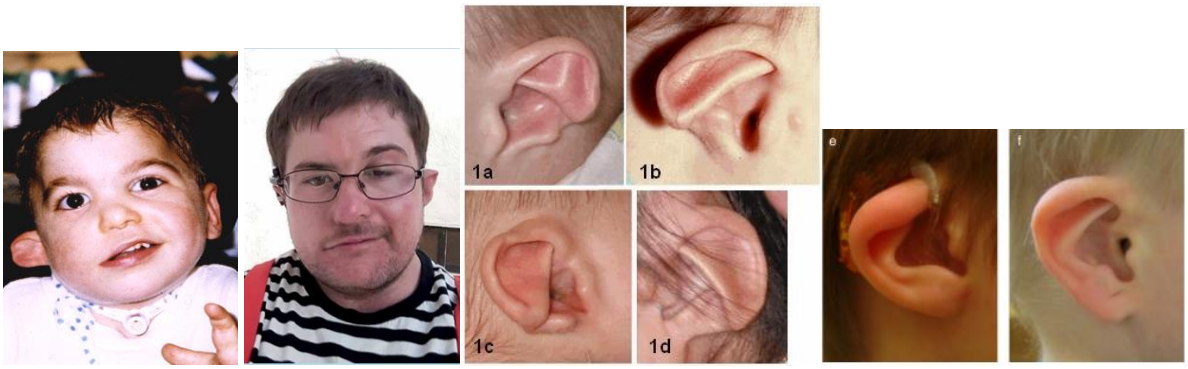
Er is bij CHARGE sprake van een brede differentiaaldiagnose, welke met name afhankelijk is van de symptomen die gevonden worden. Enkele syndromen met overeenkomende kenmerken zijn de 22q11.2 deletie, VACTERL-associatie, Kallmann syndroom en Kabuki syndroom. De aandoeningen in de differentiaaldiagnose voldoen echter niet aan de klinische CHARGE criteria.

	Overeenkomend	Onderscheidend
22q11.2 deletie	Schisis, hartafwijking, oorafwijking, gehoorverlies, groeideficientie, ontwikkelingsachterstand, nierafwijking, tracheo-oesophageale afwijkingen, skeletafwijkingen	+ Andere dysmorfie - Colobomen, afwijkingen semicirculaire kanalen, persisterende voedingsproblemen
VACTERL associatie	Wervelafwijkingen, hartafwijkingen, tracheo-oesphageale fistel, nierafwijkingen, ledemaatafwijkingen	+ Anusatresie - Choane atresie, oorafwijkingen, hersenzenuwafwijkingen, temporal bone afwijkingen
Kallmann syndroom (FGFR1)	Hypogonadotroop hypogonadisme, anosmie, schisis, gehoorverlies, genitaal afwijkingen, (nierafwijkingen)	- Andere aangeboren afwijkingen, geen dysmorfie
Kabuki syndroom	Schisis, hartafwijkingen, gehoorverlies, groeirestrictie, skeletafwijkingen, ontwikkelingsachterstand, genitaalafwijkingen	+ Andere dysmorfie, fetal pads

Tabel 2. Differentiaaldiagnose CHARGE

Dysmorfieën[5,9-12]

Het hoofd kenmerkt zich door de microcefalie, het typische vierkante gelaat door afwijkend temporaal bot met een breed prominent voorhoofd. Er kan sprake zijn van ‘malar flattening’ met asymmetrie veroorzaakt door facialis parese. Vaak is er een korte brede nek met ‘sloping shoulders’. Aan de ogen kunnen colobomen van de iris gezien worden, ptosis en microphtalmie dan wel anophtalmie. Het oog heeft een downward slant en traanwegatresie komt voor. Er kan hypertelorisme gezien worden en een prominente collumella. Zowel cheiloschisis als palatoschisis kunnen voorkomen. Met name het oor is heel kenmerkend. Men spreekt wel van het “typische CHARGE oor”, wat vooral op kinderleeftijd een kenmerk is waaraan je het CHARGE-syndroom kan herkennen. Wat je ziet aan de oren zijn kleine, dysplastische oorschelpen met een prominente anti-helix met overgevouwen rand waardoor een komvormig oor ontstaat met driehoekige concha. Er kan sprake zijn van een afwezige of hypoplastische oorlel. Aan de ledematen kan een hockeystick handlijn, brachydactylie, kleine duim en korte brede palm worden gezien. Het genitaal kan zich bij de man uiten in een micropenis en/of cryptorchisme, bij vrouwen kan sprake zijn van hypoplasie van de labia.



Figuur 1. Verscheidene kernmerken CHARGE. Eerste twee foto's facialis parese, downward slant en hypertelorisme. Middelste vier foto's linksboven incomplete helix, prominente antihelix die niet continue is met de antitragus en afwezige oorlel. Rechtsboven Antihelix niet continue met antitragus, Kleine oorlel. Preauricular tag. Links onder onderbroken helix, prominent antihelix die niet aansluit op antitragus, triangular concha, afwezige oorlel. Rechts onder dunne ongevouwen helix, prominente inferior antihelix met notch richting antitragus, rudimentaire oorlel. Laatste twee foto's links hypoplastisch, overgevouwen oorschelp en oorlel met trianugulaire concha. Rechts vierkante oorschelp en vouw in oorlel.

Klinische kenmerken en gezondheidsproblemen[11,13-17]

Centraal zenuwstelsel	Meerdere congenitale stoornissen zijn beschreven, waaronder arhinencefalie, een hypoplastische bulbus olfactorius, holoprosencefalie en unilaterale uitval van de hersenzenuwen waarvan de facialis parese de meest kenmerkende is. Alle vormen van epilepsie komen voor bij het CHARGE syndroom. Daarnaast zijn er evenwichtsstoornissen.
Endocrien	Hypothalame-hypofysaire dysfunctie, hypothyroïdie, thyroid aplasie, parathyreoïd hypoplasie en groeihormoon deficiëntie komen voor.
Faciaal	Oculair worden zowel aanlegstoornissen gezien (zoals chorioretinaal coloboom, microftalmie en hypoplasie van de n. opticus) alsmede strabisme, refractieafwijkingen en een nystagmus gezien. Nasaal ikan er sprake zijn van choana agenesie en anosmie. Auditief zijn er meerdere aanlegstoornissen, zoals asymmetrische dysplastische oorschelpen, agenesie m. stapedius/ fenestra vestibuli, hypoplasie incus en stapes en vestibulaire a-reflexie door aplasie semicirculaire kanalen. Dentaal worden naast een mogelijk schisis prognathie, overbeet, hypodontie/oligodontie, bruxisme en de verminderde mineralisatie van het tandglazuur gezien.
Tractus respiratorius	Congenitaal komen subglottische stenose, tracheomalacie en ribafwijkingen voor. Gevolg hiervan kunnen aspiratiepneumonie en chronische bronchitis zijn.
Tractus circulatorius	Congenitale defecten, waaronder het atriaal/ventriculair septumdefect, double outlet ventrikel, tetralogie van Fallot, persisterende ductus arteriosus, coarctatio aortae, pulmonaal/aorta stenose.
Tractus digestivus	Congenitaal worden laryngomalacie, oesfagus atresie, tracheo-oesofagale fistel, hernia umbilicalis, omphalocele, duodenum atresia en anale stenose/atresie gezien. Daarnaast komen gedurende het gehele leven bij bijna allen gastro-intestinale en voedingsproblemen voor, waaronder slikstoornissen, gastro-oesofageale reflux, obstipatie en bijkomend 'failure to thrive' voor. Meer dan 90% van de mensen met CHARGE krijgt een vorm van sondevoeding. Het meest voorkomende nieuwe voedingsprobleem zijn koliekpijnen en abdominale migraine.
Tractus uropoeticus	Er zijn renale ectopie, hoefijzernier, hydronefrose, vesico-ureterale reflux, verminderde zindelijkheid en enuresis nocturna beschreven.
Tractus genitalis	Er kan sprake zijn van hypoplasie van de genitaliën, wat zich bij mannen uit in een micropenis en cryptorchisme, bij vrouwen hypoplasie labia. Bij beide geslachten kan sprake zijn van verminderde vruchtbaarheid
Skelet	Beschreven zijn hyperflexibiliteit, heupdysplasie, wervelafwijkingen en hypoplastische nagels. Zeldzaam zijn monodactylie, polydactylie, brachydactylie, clinodactylie, syndactylie, ulnair hypoplasie, tibia aplasie, bifide femur en klompvoeten.

Immunologisch	Alhoewel minder voorkomend worden hypoplasie/aplasie van de thymus, T-cel deficiëntie, lymfopenie en humorale afweerdefecten gemeld. Derhalve is vaccinatie bij CHARGE zeer belangrijk alsmede titerbepaling tijdens adolescentie. Hepatitis B en griepvaccinatie worden geadviseerd indien woonachtig in instelling.
Verstandelijke beperking	Er kan sprake zijn van normale intelligentie tot ernstige verstandelijke beperking. Wel wordt er vaak een vertraagde ontwikkeling gezien als gevolg van evenwichtsstoornissen en slechthorend- en/of slechtziendheid. Geadviseerd wordt dan ook de diagnostiek naar verstandelijke beperking niet te vroeg in te zetten. Er worden geregeld gedragsproblemen gezien, daarnaast zijn ASS, ADHD, OCD's en tics en agressie beschreven
Overig	Zowel in- als doorslaap problemen worden beschreven, net als OSAS. Er worden sensorische integratieproblemen gezien, waarbij een hoge pijngrens en tactiele overgevoeligheid kunnen optreden.

Gezondheid[11,16]

Neontaal: De levensbedreigende problematiek wordt met name veroorzaakt door complexe cyanotische congenitale hartafwijkingen, bilaterale choanale atresie, afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel en oesophagus atresie/tracheo-oesofagale fistel. Er kunnen recidiverende opnames nodig zijn in verband met luchtwegproblematiek zoals infecties en voedingsproblemen waaronder slikstoornissen. De mortaliteit in de eerste levensjaren bedraagt 25%, welke met name gezien wordt in de neonatale periode en door het verhoogd risico op aspiratiepneumonie.

Kinderleeftijd: Visusproblemen en gehoorproblemen komen vaak tot uiting. De groei kan achterblijven en er wordt vaker scoliose beschreven. In deze periode ziet men de eerste ontwikkelingsproblemen en gedragsproblemen.

Adolescentie: In de puberteit is bij CHARGE vaker sprake van pubertas tarda.

Volwassen: Er treden relatief vroeger oculaire afwijkingen zoals cataract voor en er is een verhoogde kans op ablatio retinae. Daarnaast wordt meer overgewicht, osteoporose en migraine gezien. Opvallend is een eerdere achteruitgang in de nierfunctie.

Expertise

- Het Expertisecentrum CHARGE is gevestigd in het UMC Groningen.
- Kentalis is op het gebied van CHARGE een autoriteit betreffende gedrag, communicatie en onderwijs.
- Het ErasmusMC heeft een syndromenpoli voor jongvolwassenen.

CHARGE SYNDROME CHECKLIST: HEALTH SUPERVISION ACROSS THE LIFESPAN (FROM HEAD TO TOE)

**Shaded boxes indicate key assessment points*

		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				

**Abbreviations listed on page 2*

Trider C, Arra-Robar A, van Ravenswaaij-Arts C, Blake K

Bronnen:

1. N. Janssen (2017): CHARGE syndrome: CHD7 mutations, heart defects and overlapping syndromes. Thesis.
2. Janssen N, Bergman JE, Swertz MA, Tranebjaerg L, Lodahl M, Schoots J, Hofstra RM, van Ravenswaaij-Arts CM, Hoefsloot LH. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. Hum Mutat. 2012 Aug;33(8):1149-60. doi: 10.1002/humu.22086. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22461308.
3. Medische zorg voor patiënten met een verstandelijke beperking. W. Braam e.a. Houten, 2014.
4. Busa T, Legendre M, Bauge M, Quarello E, Bretelle F, Bilan F, Sigaudy S, Gilbert-Dussardier B, Philip N. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. Prenat Diagn. 2016 Jun;36(6):561-7. doi: 10.1002/pd.4825. Epub 2016 May 12. PMID: 27061523.
5. www.clinvar.org
6. Van Ravenswaaij-Arts C et al (2017). New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries. Am J Med Genet C Semin Med Genet;175(4):397-406.
7. Gregory LC, Gevers EF, Baker J, Kasia T, Chong K, Josifova DJ, Caimari M, Bilan F, McCabe MJ, Dattani MT. Structural pituitary abnormalities associated with CHARGE syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Apr;98(4):E737-43. doi: 10.1210/jc.2012-3467. Epub 2013 Mar 22.
8. Bergman JE, Janssen N, van der Sloot AM, de Walle HE, Schoots J, Rendtorff ND, Tranebjaerg L, Hoefsloot LH, van Ravenswaaij-Arts CM, Hofstra RM. A novel classification system to predict the pathogenic effects of CHD7 missense variants in CHARGE syndrome. Hum Mutat. 2012 Aug;33(8):1251-60. doi: 10.1002/humu.22106. Epub 2012 May 11.
9. www.chargesyndrome.org
10. Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, Mehr S. CHARGE syndrome: a review. J Paediatr Child Health. 2014 Jul;50(7):504-11. doi: 10.1111/jpc.12497. Epub 2014 Feb 19.
11. www.omim.org
12. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, McPherson JD, Gibbs RA, White LD, Hefner M, Davenport SL, Graham JM, Bacino CA, Glass NL, Towbin JA, Craigen WJ, Neish SR, Lin AE, Belmont JW. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet. 2006 Feb;78(2):303-14. doi: 10.1086/500273. Epub 2005 Dec 29.
13. www.kinderneurologie.eu
14. www.syndromen.net
15. Skei L, Skei S, von Tetzchner S, Hartshorne T, Landrø NI. The assessment and diagnosis of intellectual disability when development is atypical. A Norwegian population study of individuals with CHARGE syndrome. Dev Neurorehabil. 2023 Aug-Oct;26(6-7):349-359. doi: 10.1080/17518423.2023.2242942.Epub 2024 Jan 6.
16. Medische begeleiding van mensen met CHARGE syndroom, informatie en advies voor (huis)arts en tandarts. NVAVG en Platform VG
17. Skei L, von Tetzchner S, Hartshorne T, Skei, S, Landrø NI. Executive Functions in a Population of Individuals with CHARGE Syndrome: Findings from Performance-Based and Rating Scale Measures According to a 3-Factor Model
    Int J Neurosci. 2023 Sep 7:1-14. doi: 10.1080/00207454.2023.2240485. Epub ahead of print.
18. Trider C-L, Arra-Robar A, van Ravenswaaij-Arts C, Blake K. 2017. Developing a CHARGE syndrome checklist: Health supervision across the lifespan (from head to toe).
    Am J Med Genet Part A 173A:684–691.