

## Nome

CHARGE ASSOCIAZIONE

## Definizione

CHARGE è un acronimo che sta ad indicare: (C) coloboma dell'iride o della retina; (H) difetti cardiaci (è possibile ogni tipo di difetto); (A) atresia delle coane; (R) ritardo di crescita e di sviluppo; (G) anomalie dei genitali, generalmente nei maschi, in cui il pene può essere piccolo e i testicoli ritenuti; (E) anomalie delle orecchie. (R.M. Winter, M. Baraitser, London Dysmorphology Database, Oxford Medical Databases, 2000).

## Segni e Sintomi

Le anomalie delle orecchie consistono per lo più nella semplice protrusione, ma possono includere elici ripiegati, assenza della radice dell'antelice e sordità, che può essere neurosensoriale, conduttiva o entrambe. In un numero significativo di pazienti è presente paralisi facciale uni- o bilaterale, che spesso è parziale e va cercata. Glustein et al. (1996) suggerirono che l'atelia o altre anomalie del capezzolo potessero far parte di questa sindrome. Possono presentarsi anche anomalie renali o fistole tracheo-esofagee, suggerendo una sovrapposizione con l'associazione VATER. In questa sovrapposizione, raramente si possono presentare anomalie degli arti (Prasad et al., 1997). Ci può essere anche una sovrapposizione con la sindrome di Goldenhar (Van Meter and Weaver, 1996). Tra le manifestazioni cliniche è presente la mancanza di equilibrio. I canali semicircolari possono essere aplastici, e la funzione cocleare è severamente ridotta. (R.M. Winter, M. Baraitser, London Dysmorphology Database, Oxford Medical Databases, 2000). La combinazione di anomalie dell'incudine e della staffa, assenza della finestra ovale, assenza del muscolo stapedio (con assenza dell'eminanza piramidale e del seno timpanico) e anomalie di diverse parti dell'orecchio interno (coclea displastica, vestibolo ipoplastico o displastico e assenza dei canali semicircolari) è caratteristica dell'associazione CHARGE. (Dhooge et al.: Otological manifestations of CHARGE association. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998 Nov;107(11 Pt 1):935-41)

## Storia Naturale

L'esatta incidenza della sindrome rimane sconosciuta. Nonostante la prognosi sia cattiva, lo spettro clinico di questa sindrome con anomalie multiple congenite e ritardo mentale è molto variabile. Criteri significativi per una scarsa sopravvivenza comprendono il sesso maschile, malformazioni a carico del sistema nervoso centrale e/o dell'esofago, e atresia delle coane bilaterale. Non sono stati identificati fattori predittivi per quanto riguarda la prognosi dello sviluppo. C'è una espressione fenotipica della sindrome più severa nei maschi, forse associata con una maggiore mortalità fetale, che potrebbe spiegare il rapporto maschi-femmine non bilanciato che si osserva. La morte è frequente, e di solito si verifica durante i primi mesi di vita. (Tellier et al.: CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998 Apr 13;76(5):402-9) Vi è un'alta incidenza di anomalie genitourinarie nella CHARGE. Per questo motivo, i pazienti con questa condizione dovrebbero essere sottoposti ad una accurata valutazione genito-urinaria che includa ecografia reno-vescicale e screening cistouretrografico. (Ragan et al.: Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol* 1999 Feb;161(2):622-5). Per valutare lo sviluppo sensoriale ed intellettuale di questi bambini sono necessari studi retrospettivi un grande numero di pazienti che siano stati seguiti per lungo tempo. (Tellier et al.: CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998 Apr 13;76(5):402-9).

## Eziologia

La causa della sindrome CHARGE rimane sconosciuta. La maggior parte dei casi descritti è

sporadica. Tuttavia, molti aspetti depongono a favore del coinvolgimento di una anomalia genetica, in particolare la concordanza di fenotipo nei gemelli monozigoti e la discordanza nei gemelli dizigoti, l'assenza di fattori ambientali, una età paterna al concepimento significativamente aumentata, l'esistenza di anomalie cromosomiche e, infine, la rarità delle forme familiari. Ciò suggerisce il possibile ruolo di una mutazione dominante de novo o una anomalia cromosomica non individuabile nei pazienti CHARGE. (Tellier et al.: CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998 Apr 13;76(5):402-9) De Lonlay-Debeney et al., (1997) descrissero 5 casi con caratteristiche della CHARGE associate alla sindrome di DiGeorge. Rejjal et al., (1994) descrissero una serie di 23 neonati con atresia delle coane. Due pazienti presentavano i segni dell'associazione CHARGE. Sei casi avevano anomalie cerebrali comprendenti l'assenza del corpo calloso, oloprosencefalia, calcificazioni cerebrali e microcefalia. Il 75 per cento dei casi con atresia della coane di tipo membranoso presentava malformazioni cerebrali, contro il 16 per cento dei casi con atresia di tipo osseo. Cormier-Daire et al., (1996) descrissero dei casi con alcune sovrapposizioni tra le associazioni CHARGE e VATER, che presentavano un deficit della catena respiratoria mitocondriale. (R.M. Winter, M. Baraitser, London Dysmorphology Database, Oxford Medical Databases, 2000). Nei bambini con associazione CHARGE, si è riscontrata un'età paterna significativamente più alta, se comparata con la popolazione di controllo. Al contrario, l'età materna non era statisticamente differente, tra i pazienti e i controlli. Questi dati suggeriscono il possibile ruolo, nella CHARGE, di una mutazione dominante o, con minor probabilità, una fine anomalia cromosomica. (Tellier AL et al. Increased paternal age in CHARGE association. *Clin Genet* 1996 Dec;50(6):548-50).

### Diagnosi

Per fare diagnosi, devono essere presenti quattro dei criteri maggiori, uno dei quali dovrebbe essere o l'atresia delle coane o un coloboma. (R.M. Winter, M. Baraitser, London Dysmorphology Database, Oxford Medical Databases, 2000).

### Diagnosi prenatale e prevenzione

A tutt'oggi, non è stata descritta in letteratura diagnosi prenatale dell'associazione CHARGE. (Tellier et al.: CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998 Apr 13;76(5):402-9)

### Terapia

I bambini con associazione CHARGE presentano molti problemi di tipo medico, e comportamenti autistici possono facilmente venire trascurati. L'autismo, in questa sindrome, può rappresentare una disfunzione neuroendocrina. E' di vitale importanza un approccio multidisciplinare rispetto alla valutazione, al trattamento e alla riabilitazione. (Fernell et al.: Autistic disorders in children with CHARGE association. *Dev Med Child Neurol* 1999 Apr;41(4):270-2).

### Bibliografia

Bamiou-DE; Worth-S; Phelps-P; Sirimanna-T; Rajput-K  
Eighth nerve aplasia and hypoplasia in cochlear implant candidates: The clinical perspective  
OTOLOGY-AND-NEUROTOLOGY. JUL 2001; 22 (4) : 492-496

Scholtz-AW; Fish-JH; Kammen-Jolly-K; Ichiki-H; Hussl-B; Kreczy-A; Schrott-Fischer-A  
Goldenhar's syndrome: Congenital hearing deficit of conductive or sensorineural origin?  
Temporal bone histopathologic study  
OTOLOGY-AND-NEUROTOLOGY. JUL 2001; 22 (4) : 501-505

Vanzieleghe-BD; Lemmerling-MM; Vermeersch-HF; Govaert-P; Dhooge-I; Meire-F; Mortier-GR; Leroy-J; Kunnen-MF

Imaging studies in the diagnostic workup of neonatal nasal obstruction

JOURNAL-OF-COMPUTER-ASSISTED-TOMOGRAPHY. JUL-AUG 2001; 25 (4) : 540-549

Lemmerling-M; Vanzieleghe-B; Dhooge-I; Van-Cauwenberge-P; Kunnen-M

CT and MRI of the semicircular canals in the normal and diseased temporal bone

EUROPEAN-RADIOLOGY. 2001; 11 (7) : 1210-1219

Martin-DM; Sheldon-S; Gorski-JL

CHARGE association with choanal atresia and inner ear hypoplasia in a child with a de novo chromosome translocation t(2;7)(p14;q21.11)

AMERICAN-JOURNAL-OF-MEDICAL-GENETICS. MAR 1 2001; 99 (2) : 115-119

Liktor-B; Csokonai-LV; Gerlinger-I

A new endoscopic surgical method for unilateral choanal atresia

LARYNGOSCOPE-. FEB 2001; 111 (2) : 364-366

Meer-A; Tschopp-K

Choanal atresia in premature dizygotic twins - a transnasal approach with Holmium: YAG-laser

RHINOLOGY-. DEC 2000; 38 (4) : 191-194

Onwochei-BC; Simon-JW; Bateman-JB; Couture-KC; Mir-E

Ocular colobomata

SURVEY-OF-OPHTHALMOLOGY. NOV-DEC 2000; 45 (3) : 175-194

Sabaratnam-M; Turk-J; Vroegop-P

Case report: autistic disorder and chromosomal abnormality 46, XX duplication (4) p12-p13

EUROPEAN-CHILD-AND-ADOLESCENT-PSYCHIATRY. 2000; 9 (4) : 307-311

Wang,-R-Y; Earl,-D-L; Ruder,-R-O; Graham,-J-M Jr

Syndromic ear anomalies and renal ultrasounds.

Pediatrics. 2001 Aug; 108(2): E32

Becker,-R; Stiemer,-B; Neumann,-L; Entezami,-M

Mild ventriculomegaly, mild cerebellar hypoplasia and dysplastic choroid plexus as early prenatal signs of CHARGE association.

Fetal-Diagn-Ther. 2001 Sep-Oct; 16(5): 280-3

Acham,-A; Walch,-C

Mondini-Dysplasie ohne funktionelle Beeinträchtigung im Rahmen einer CHARGE-Assoziation.

Laryngorhinootologie. 2001 Jul; 80(7): 381-4

Keller,-J-L; Kacker,-A

Choanal atresia, CHARGE association, and congenital nasal stenosis.

Otolaryngol-Clin-North-Am. 2000 Dec; 33(6): 1343-51, viii

Prabha,-P-C; Hussain,-M-J; Bhat,-B-V; Krishnan,-S-G

CHARGE association--need for choanostomy.  
Indian-Pediatr. 2000 Oct; 37(10): 1129-33

Graham,-J-M Jr  
A recognizable syndrome within CHARGE association: Hall-Hittner syndrome.  
Am-J-Med-Genet. 2001 Mar 1; 99(2): 120-3

Al-Shamsan,-L; Alawi,-A; Crankson,-S; Al-Sadoon,-H  
Charge association and infantile hypertrophic pyloric stenosis.  
Clin-Pediatr-(Phila). 2000 Oct; 39(10): 623-4

Ozeki,-H; Shirai,-S; Nozaki,-M; Ikeda,-K; Ogura,-Y  
Maldevelopment of neural crest cells in patients with typical uveal coloboma.  
J-Pediatr-Ophthalmol-Strabismus. 1999 Nov-Dec; 36(6): 337-41

Lev,-D; Nakar,-O; Bar-Am,-I; Zudik,-A; Watemberg,-N; Finkelstien,-S; Katzin,-N; Lerman-Sagie,-  
T  
CHARGE association in a child with de Novo chromosomal aberration 46, X,der(X)t(X;2)  
(p22.1;q33) detected by spectral karyotyping.  
J-Med-Genet. 2000 Dec; 37(12): E47

Kawame,-H  
CHARGE association: a review  
Ryoikibetsu-Shokogun-Shirizu. 2000; (30 Pt 5): 154-5

Lemmerling,-M-M; Vanzielegheem,-B-D; Mortier,-G-R; Dhooge,-I-J; Kunnen,-M-F  
Unilateral semicircular canal aplasia in Goldenhar's syndrome.  
AJNR-Am-J-Neuroradiol. 2000 Aug; 21(7): 1334-6

Martinez-Frias,-M-L; Bermejo,-E; Rodriguez-Pinilla,-E  
Anal atresia, vertebral, genital, and urinary tract anomalies: a primary polytopic developmental  
field defect identified through an epidemiological analysis of associations.  
Am-J-Med-Genet. 2000 Nov 13; 95(2): 169-73

Boudny,-P; Kurrer,-M-O; Stamm,-B; Laeng,-R-H  
Malakoplakia of the colon in an infant with severe combined immunodeficiency (SCID) and  
charge association.  
Pathol-Res-Pract. 2000; 196(8): 577-82

Wheeler,-P-G; Quigley,-C-A; Sadeghi-Nejad,-A; Weaver,-D-D  
Hypogonadism and CHARGE association.  
Am-J-Med-Genet. 2000 Sep 18; 94(3): 228-31

**Inizio periodo consultato**  
Gennaio 2001

**Ultimo aggiornamento**  
12/11/2001

**Database**  
**Medline**

**Codici**

**icd9: - icd9cm: 759.89 - icd10: - mim: 214800 - esenzione: RN0850**

**A cura di**

**Simona Sforzin**