

LA SINDROME DI CHARGE

CHE COS'È

La **sindrome CHARGE** è una sindrome genetica rara, con una incidenza di circa 1/10.000 nati. Fino a quando non si è scoperta la causa genetica della patologia questa era nota come associazione CHARGE.

Il termine **CHARGE** è un acronimo inglese che deriva dalle iniziali delle principali caratteristiche cliniche con cui si manifesta la sindrome:

- **C**: coloboma (malformazione di una delle strutture dell'occhio);
- **H**: anomalie cardiache (Heart);
- **A**: atresia delle coane;
- **R**: ritardo di crescita e dello sviluppo;
- **G**: anomalie dei genitali e/o urinarie;
- **E**: anomalie dell'orecchio (Ear), dei padiglioni auricolari, del condotto uditivo esterno e interno e della coclea.

QUALI SONO LE CAUSE

La sindrome **CHARGE** è una **patologia genetica**. Nel 2004, è stato identificato il gene responsabile della patologia, **il gene CHD7** che si trova sul braccio lungo del cromosoma 8 (8q12.2). La patologia si trasmette come carattere autosomico dominante, quindi causato da mutazioni in eterozigosi (in singola copia) del gene malattia. Nella maggior parte dei casi, si tratta di una patologia sporadica, con un unico caso in famiglia e insorge per una mutazione al momento del concepimento. Una persona affetta ha il 50% di probabilità di trasmettere la mutazione ad un figlio, indipendentemente dal sesso del nascituro.

COME SI MANIFESTA

I segni clinici che possono presentare i pazienti affetti da sindrome CHARGE si dividono in **segni maggiori** (molto caratteristici e spesso presenti) e **minori** (non sempre presenti, aspecifici). I **segni clinici maggiori** con cui la sindrome CHARGE si manifesta comprendono:

- **Coloboma dell'iride, corioideo-retinico** e del nervo ottico con o senza microftalmia (80%-90% dei casi).

Il coloboma è un'anomalia congenita che origina durante lo sviluppo embrionale per una mancata **chiusura della fessura embrionale**. Può dare origine a una serie di difetti della visione, come il campo visivo ristretto, intolleranza per la luce viva e, a volte, un rischio di ulteriori complicanze oculari come il distacco della retina;

- **Atresia o stenosi delle coane unilaterale o bilaterale** (50%-60% dei casi). Uno o entrambe le cavità nasali possono essere strette (stenosi) o ostruite. Il difetto è correggibile chirurgicamente, in uno o più interventi;

- **Disfunzione dei nervi cranici** che causano: **iposmia o anosmia** (riduzione o perdita del senso dell'olfatto), paralisi facciale uni o bilaterale (40% dei casi), difetti di udito e/o difficoltà di deglutizione (70%-90%);

- **Anomalie dei padiglioni auricolari, malformazioni ossiculari** (a carico degli ossicini dell'orecchio medio – martello, incudine e staffa - che servono a trasmettere i suoni dall'aria all'orecchio interno), difetti della coclea e assenza o ipoplasia dei canali semicircolari (>90%);

Altre caratteristiche cliniche (**segni minori**) comprendono:

- **Criptorchidismo** (mancata discesa di uno o entrambi i testicoli nel sacco scrotale) nei maschi e **ipogonadismo ipogonadotropo** sia nei maschi che nelle femmine, con conseguente scarso sviluppo dei genitali e ritardo puberale (50-60% dei casi);
- **Ritardo dello sviluppo psicomotorio e ipotonia** (circa 100% dei casi). I bambini affetti dalla

sindrome raggiungono tardivamente le principali tappe dello sviluppo psicomotorio (controllo del capo, stazione seduta autonoma, deambulazione, linguaggio);

- Malformazioni cardiovascolari tra cui **difetti del troncocono** (es. tetralogia di Fallot), canale atrioventricolare, e anomalie dell'arco aortico (75-85% dei casi);
- Difetti di crescita, con bassa statura di solito a esordio dopo la nascita con o senza difetto dell'ormone della crescita (70%-80%)
- Schisi orofacciali, **labiopalatoschisi** (15%-20%)
- Fistola tracheoesofagea (comunicazione anomala tra esofago e trachea) (15%-20%);
- Dismorfismi craniofacciali tipici della sindrome.

I bambini affetti da sindrome CHARGE presentano spesso una **asimmetria del volto** (anche quando non è presente la paralisi facciale), una microcefalia (circonferenza cranica più piccola rispetto alla norma), viso squadrato con fronte ampia e prominente, radice nasale prominente, ipoplasia mediana del viso).

COME SI FA LA DIAGNOSI

La diagnosi di sindrome CHARGE si formula sulla base della presenza dei criteri clinici maggiori e minori. In particolare, secondo la classificazione di Blake [1998], una diagnosi clinica suggestiva per sindrome CHARGE viene formulata quando sono presenti tutti e quattro i **segni clinici** maggiori oppure quando sono presenti 3 segni maggiori e 3 minori.

Una diagnosi di probabile sindrome CHARGE viene formulata quando sono presenti uno o due dei segni maggiori e vari segni minori.

La diagnosi clinica è confermata mediante analisi molecolare del gene CHD7 (sequenziamento dell'intero gene, e se negativo, mediante ricerca di microdelezioni intrageniche). Quando sono presenti tutti i **criteri clinici di Blake**, la mutazione viene trovata in oltre il 90% dei casi; nei casi in cui la diagnosi clinica è probabile secondo il numero dei criteri clinici maggiori e minori, la mutazione si trova nel 65-70% circa dei casi. Ad oggi, il gene CHD7 è l'unico gene associato alla sindrome CHARGE, ad eccezione di un solo paziente riportato in letteratura con una mutazione del gene SEMA3E (locus 7q21).

COME SI CURA

Non esiste un trattamento risolutivo della patologia. I bambini affetti dalla sindrome CHARGE devono essere seguiti sin dalla nascita secondo un **approccio multidisciplinare** che includa la presenza di specialisti per la gestione multidisciplinare delle problematiche dell'alimentazione, deglutizione e del linguaggio.

I neonati necessitano di una valutazione della pervietà delle vie aeree, dell'alimentazione, cardiaca e dell'udito. Spesso hanno bisogno di interventi chirurgici già nei primi giorni di vita che possono richiedere lunghe degenze in ospedale con una presa in carico da parte di medici con diverse competenze. L'atresia bilaterale delle coane è un'emergenza alla nascita, mentre quella unilaterale può restare inizialmente inosservata fino all'età infantile. La **fistola tracheo-esofagea**, presente nel 15-20% dei pazienti, può favorire polmoniti ab ingestis (da aspirazione di cibo, diretta o in seguito a rigurgito di contenuto gastrico), facilitate anche dalla palatoschisi e dalla difficoltà alla deglutizione, dovute dalla disfunzione del IX e X nervo cranico, che possono causare reflusso gastroesofageo, rigurgito nasale, tosse o soffocamento. Interventi come la funduplicatio di Niessen, la gastrostomia e la **tracheotomia** possono rendersi necessari per prevenire la compromissione della funzionalità respiratoria.

Se necessario, il bambino deve essere sottoposto a controlli periodici per i difetti cardiaci, a valutazioni audiologiche (per valutare la necessità o meno di utilizzare apparecchi acustici), oculistiche e renali.

Sono indicati **controlli endocrinologici** e test per ipogonadismo ipogonadotropo se la pubertà non sopraggiunge a 13-14 anni di età.

I bambini necessitano di valutazioni psicologiche e di supporto scolastico.

CONSULENZA GENETICA

Per un genitore di un bambino con sindrome CHARGE il rischio di avere un fratello o una sorella con la stessa sindrome è del 50%. In genere, però, si tratta di una patologia che è sporadica e in questi casi viene da **genitori asintomatici**, per una mutazione de novo, ossia al momento del concepimento. Ciò implica che il rischio di ricorrenza per i genitori che hanno avuto un precedente figlio affetto, è sostanzialmente trascurabile. Tale rischio, che viene calcolato su base empirica intorno all'1-2%, viene attribuito per lo più ad un rischio di mosaicismo germinale (mutazione confinata alle cellule gonadiche dell'apparato riproduttivo) in uno dei due genitori, che giustificerebbe la ricorrenza della sindrome CHARGE in due figli, da genitori clinicamente asintomatici. **La diagnosi prenatale** (mediante villocentesi o amniocentesi) è possibile solo qualora la mutazione responsabile della sindrome CHARGE sia stata caratterizzata (identificata).