

Information CHARGE-Syndrom

Molekulargenetische Untersuchung des Gens *CHD7*

Praxis für Humangenetik

Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhase

Facharzt für Humangenetik

Heinrich-von-Stephan-Str. 5

79100 Freiburg

Telefon (+49) (0)761 / 896454-0

Telefax (+49) (0)761 / 896454-9

E-Mail: ikohlhase@humangenetik-freiburg.de

<http://www.humangenetik-freiburg.de>

Sehr geehrte Eltern,

im Jahre 2004 wurden erstmals Mutationen (Defekte) in der Erbanlage (Gen) mit dem Namen *CHD7* auf Chromosom 8q12.1 als Ursache für das CHARGE-Syndrom beschrieben (Vissers et al., Nature Genetics 36:955-957, 2004).

CHARGE steht für die in typischer Weise miteinander kombinierten Auffälligkeiten bei den betroffenen Kindern:

Colobomata (Defekte in der Iris oder der Aderhaut des Auges)

Herzfehler

Choanal-Atresie (Choanen sind die „inneren Nasenlöcher“, welche die Nasenhöhlen mit dem Rachen verbinden)

Retardierung (Verzögerung) von Wachstum und/ oder geistiger Entwicklung

Genitale Anomalien

Und **Ear(Ohr)-Fehlbildungen**.

Diese Kombination von multiplen Geburtsfehlern ist relativ häufig (ca. 1/ 8500 Neugeborene). Selten zeigen Betroffene eine normale Intelligenz.

Vererbung/ Genetik

Beim CHARGE-Syndrom handelt es sich um eine **autosomal-dominant erbliche Erkrankung**. Ursache sind autosomal-dominante Gendefekte (Mutationen) im *CHD7*-Gen, die bei ca. 58 - 65% der typischen Patienten gefunden werden. Autosomal dominant bedeutet: jede unserer Erbanlagen (Gene)- mit Ausnahme derjenigen auf den Geschlechtschromosomen- liegt in zwei Kopien (Allelen) vor. Ein Allel stammt von der Mutter, das andere Allel vom Vater. Zum Auftreten von Symptomen einer autosomal-dominanten Erkrankung/ Fehlbildung kommt es bereits, wenn eines von beiden Allelen verändert (mutiert) ist. **Vererbte CHARGE-Fälle** sind selten, aber theoretisch besteht für Kinder von Betroffenen ein Wiederholungsrisiko von 50%. Meist sind die Eltern betroffener Kinder vollkommen gesund. Trotzdem besteht für weitere Kinder ein

empirisches Wiederholungsrisiko von 1-2%. Das kommt daher, dass auch gesunde Eltern in einigen Zellen oder auch nur in einigen Keimzellen im Hoden oder Eierstock den Gendefekt tragen können.

Klinische Diagnosestellung nach Verloes 2005:

Ein typisches CHARGE Syndrom liegt vor, wenn 3 der folgenden Hauptkriterien oder 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien vorliegen:

Hauptkriterien

- 1) Colobomata mit oder ohne Mikrophthalmie
- 2) Choanal-Atresie
- 3) Hypoplastische Bogengänge im Innenohr

Nebenkriterien

- 1) Dysfunktion des Rhombenzephalon (Hirnstamm-Fehlfunktionen, Lähmungen der Hirnnerven VII bis XII und Innenohrschwerhörigkeit)
- 2) Fehlbildungen von Herz und Speiseröhre
- 3) Hypothalamo-hypophysäre Fehlfunktion (inklusive hormonelle Störung des Wachstums und der Genitalentwicklung)
- 4) Anomalien von äußerem oder Mittelohr
- 5) Geistige Behinderung bzw. Psychomotorische Retardierung

Klinische Zeichen von Patienten mit CHD7-Mutation	Jongmans et al. 2006 J Med Genet	Lalani et al. 2006 Am J Hum Genet
Colobomata	70 %	89 %
Choanalatresie	36 %	60 %
Ohranomalie/ Taubheit	100 %	
Ohranomalie aussen		95 %
Innenohranomalie		95 %
Taubheit		92 %
Anomalie des Fazialisnervs	21 %	
Gesichtsasymmetrie		64 %
Herz-Gefäß-Fehlbildungen	66 %	92%
Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	36 %	30%
Tracheo-Ösophageale Fistel	17 %	18 %
Wachstumsretardierung	66 %	
Nierenanomalien	19 %	
Genitalhypoplasie (Jungen)	77 %	
Urogenitale Anomalien		55 %
Wirbelsäulenbeteiligung	19 %	

Die obige Tabelle gibt an, bei wieviel Prozent der Patienten mit einer Mutation im *CHD7*-Gen bestimmte Auffälligkeiten beobachtet wurden. Besonders aussagekräftig erscheinen zu kleine oder fehlende Bogengänge im Innenohr, die durch eine Computertomographie des Kopfes (speziell des Felsenbeins) diagnostiziert werden können. In der Studie von Jongmans wurden

solche Veränderungen bei 100% und in der von Lalani bei 95% derjenigen Mutationsträger gesehen, von denen Befunde einer solchen Untersuchung verfügbar waren.

Gentest/ Untersuchung des CHD7-Gens

Was bringt ein Gentest? Die genetische Untersuchung kann zunächst die Diagnose sichern. Nicht alle Kinder mit einer *CHD7*-Mutation haben alle oben genannten Fehlbildungen. Deswegen ist CHARGE meist eine der möglichen klinischen Diagnosen. Ähnliche Krankheitsbilder sind zum Beispiel das Townes-Brocks-Syndrom (Fehlbildungen von Daumen, Ohren, Anus, aber auch Genitalfehlbildungen, Herzfehler und Kolobome kommen vor) oder die VACTERL-Assoziation (Fehlbildungen von Wirbelsäule, Anus, Herz, Luft- und Speiseröhre, Nieren und Gliedmaßen). Die molekulargenetische Untersuchung kann bei Nachweis einer Mutation die Diagnose CHARGE sichern. Der fehlende Nachweis schließt aber eine Diagnose nicht aus. Bei Nachweis einer Mutation besteht die Möglichkeit, diese in einer weiteren Schwangerschaft vorgeburtlich nachzuweisen oder auszuschliessen.

Wenn die Diagnose oder Differentialdiagnose CHARGE-Syndrom besteht, kann durch die Untersuchung des *CHD7*-Gens eventuell die Ursache der Erkrankung festgestellt werden. Wir bieten Ihnen daher die Untersuchung des *CHD7*-Gens auf krankheitsrelevante Veränderungen an. Zur *CHD7*-Diagnostik benötigen wir EDTA-Venenblut (idealerweise 5-10 ml, bei kleinen Kindern reichen auch 2 ml), welches per Post an uns geschickt werden muss. Wir wünschen uns immer auch Blut von den Eltern, um unklare Veränderungen des Gens auf ihre Krankheitsrelevanz zu untersuchen. Bitte haben Sie Verständnis, dass wir zur Auswertung unserer Untersuchungen auch Befunde über Ihre Erkrankung bzw. die Ihres Kindes benötigen. Selbst wenn bei Ihnen/ Ihrem Kind klinisch eindeutig ein CHARGE-Syndrom vorliegt, kann es sein, dass wir keine Mutation finden. In diesem Falle (in ca. 35-42 % der Fälle) könnte eine Mutation in solchen Bereichen des Gens liegen, die nicht untersucht wurden (sog. nicht-proteinkodierende Regionen) oder aber liegt eine Mutation in einem anderen, noch unbekanntem Gen vor, die das gleiche Krankheitsbild verursacht.

Sollten wir eine Mutation finden, werden wir das Ergebnis Ihrem Arzt/ Genetischen Berater mitteilen. Nach den Richtlinien des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker sollen Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden, bei der Sie über die Bedeutung des Befundes und die Konsequenzen z.B. bei (weiterem) Kinderwunsch beraten werden können. Natürlich besteht auch die Möglichkeit, dass Sie sich in meiner Praxis oder in einer anderen Genetischen Beratungsstelle vor der Untersuchung genetisch beraten lassen. Zur Terminvereinbarung bzw. bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an meine Praxis.

Erklärung:

Den vorausgehenden Text habe ich gelesen und zur Kenntnis genommen. Über Chancen und Risiken der Untersuchung sowie Aussagemöglichkeiten und Aussagegrenzen bin ich umfassend aufgeklärt worden. Bei weiteren Fragen kann ich mich jederzeit an die untersuchende Einrichtung wenden.

Ort, Datum

Unterschriften

Einsender:**Untersucher:**

Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhase
Praxis für Humangenetik
Heinrich-von-Stephan-Str. 5
D-79100 Freiburg
Telefon: (0761) 896454-0
Telefax: (0761) 896454-9
Email: : ikohlhase@humangenetik-freiburg.de

1. Ich _____, gebe mein Einverständnis, dass meine Blutprobe und/ oder die meines Kindes _____ zur DNA-Extraktion und *CHD7*-Mutationsanalyse an die Praxis Prof. Kohlhase gesandt wird.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

2. Die DNA darf auf unbestimmte Zeit gelagert werden, so dass weitere Tests in der Zukunft durchgeführt werden können, um die Ursache des bei mir/ meinem Kind vorliegenden Fehlbildungssyndroms zu klären. Es werden keine Erbanlagen untersucht, die hiermit nicht in Zusammenhang stehen.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

3. Ich möchte bei Vorliegen eines Befundes dieser und/ oder neuerer Untersuchungen zur Aufklärung der vorliegenden Erkrankung benachrichtigt werden.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

4. Diese Probe ist nur für die diagnostische Abklärung des CHARGE-Syndroms oder damit verwandten Fehlbildungssyndroms bestimmt, und ich wünsche benachrichtigt zu werden, sollte eine Verwendung der Probe für andere Untersuchungen gewünscht werden. Mir ist bekannt, dass ich die Untersuchung meiner/ unserer Proben jederzeit auf Wunsch stoppen und die Vernichtung der Proben verlangen kann.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

Unterschrift: _____ Name: _____

Datum: _____