

Genetik des CHARGE-Syndroms

Jürgen Kohlhase

Das CHARGE-Syndrom (Akronym für Coloboma, Heart Anomaly, Choanal Atresia, Retardation, Genital and Ear Anomalies) ist charakterisiert durch die Kombination von Choanalatresie, Spaltbildung von Lippe/Gaumen (cleft), Kolobome der Augen, Herzfehler, Retardierung von Wachstum und/oder Entwicklung, Ohrfehlbildungen und Hörschädigung. Die einzige bisher bekannte Ursache sind Mutationen im CHD7-Gen auf Chromosom 8q12. Das CHARGE-Syndrom ist eine autosomal dominant erbliche Erkrankung, d. h. es liegen Mutationen auf einer von beiden Kopien des Gens vor. In den meisten Fällen tritt die Erkrankung infolge einer Neumutation auf, selten wird die Mutation vererbt, wobei dann ein Elternteil in der Regel mild betroffen ist. Die Diagnose wird klinisch/radiologisch gestellt und molekulargenetisch gesichert, in einigen Fällen, wenn die klinische Diagnose nicht eindeutig ist, auch molekulargenetisch gestellt. Hauptkriterien – nach *Blake et al. (1998)* – sind Auffälligkeiten des Ohres, in 90 bis 100 % der Betroffenen mit CHD7-Mutation, wobei fehlende oder hypoplastische Bogengänge im Innenohr charakteristisch sind (CT-Befund). Ebenso sind okuläre Kolobomata und/oder Mikrophthalmie mit 80 bis 90 % sehr häufig. Die Choanalstenose oder -atresie findet man nur in 50 bis 60 %. Eine Fehlfunktion der Hirnnerven ist ebenfalls häufig, besonders Schluckprobleme mit Aspiration in 70 bis 90 %. Minorkriterien (nach *Blake*) sind Genitalhypoplasie, Entwicklungsretardierung, Wachstumsretardierung, Herzfehler, orofaziale Spaltbildungen, tracheoösophageale Fisteln und Gesichtsdysmorphien. Die Diagnose wird gestellt, wenn vier Haupt- oder drei Haupt- und drei Minorkriterien vorliegen. Punktmutationen in CHD7 sind nur in 60 bis 65 % der Patienten zu finden, bei denen die Diagnose nach den klinischen Kriterien eindeutig gestellt werden kann. Somit sind noch Mutationen anderer Gene als Ursache des CHARGE-Syndroms bei 35 bis 40 % der Betroffenen wahrscheinlich.

CHARGE-Syndrom unter besonderer Berücksichtigung des Cochlear-Implants

Roland Laszig, Antje Aschendorff, Susan Arndt

In einer retrospektiven Analyse der Patienten der Universitäts-HNO-Klinik Freiburg im Zeitraum von 1998 bis 2009 haben wir die Innenohrschwerhörigkeit Fehlbildungen des Innenohres Daten von 10 Patienten, die den Anforderungen für die Definition eines CHARGE-Syndroms nach *Blake* et al. 1998 erfüllen, ausgewertet. Zusätzlich haben wir drei Patienten, die das klinische Bild eines CHARGE-Syndroms zeigten, aber nicht alle Hauptmerkmale aufweisen, als CHARGE-like Syndrom nach *Shah* et al. 1998 bezeichnet und in die Analyse einbezogen. Die audiometrischen Untersuchungen haben wir dem Alter und Entwicklungsstand der Patienten angepasst. Alle Patienten erhielten eine Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA). CT- und MRT-Datensätze wurden hinsichtlich der vorliegenden Fehlbildungen beurteilt. Bei zehn Patienten führten wir eine Cochlear-Implantation, zum Teil navigiert mit intraoperativer Bildgebung, durch. Die intraoperativen Befunde und das operative Vorgehen werteten wir aus. Eine Bone Anchored Hearing Aid (BAHA) Operation erfolgte in einem Fall. Die audiometrischen Untersuchungen nach Cochlear-Implantation erfolgten mit dem Freiburger Sprachtest und Oldenburger Satztest bei 70 dB in Ruhe und waren bei 2 Patienten möglich. Alle anderen Patienten konnten entweder keinen Test absolvieren, oder es wurde eine Aufblähkurve mit dem Cochlear-Implantat gemessen. Zusätzlich wurden die logopädischen Rehabilitationsberichte ausgewertet.

Die Analyse der Patienten unserer Klinik ergab 10 Patienten (6 weiblich, 4 männlich), die den Anforderungen für die Definition eines CHARGE-Syndroms nach *Blake* et al. 1998 erfüllen, sowie 3 Patienten (2 weiblich, 1 männlich), die das klinische Bild eines CHARGE-Syndroms zeigen und als CHARGE-like Syndrom eingeordnet werden. Die individuelle Verteilung der Haupt- und Nebenmerkmale der Patienten ist in Tabelle 1 ersichtlich. Neun der 10 Patienten mit CHARGE-Syndrom waren congenital taub, und eine Patientin stellte sich im Alter von 3 Jahren mit einer kombinierten Schwerhörigkeit vor. Von den Patienten mit CHARGE-like Syndrom waren 2 Patienten congenital taub, ein Patient wies eine progrediente Schwerhörigkeit auf und wurde erstmals im Alter von 20 Jahren in unserer Klinik behandelt. Audiologische Befunde Tonaudiometrische Untersuchungen erfolgten bei allen Patienten, wobei in 5 Fällen lediglich eine Fühlkurve beidseits vorhanden war. Bei den

anderen Patienten konnten wir eine Knochenleitungsschwelle zwischen 70 und 100 dB beidseits ermitteln. Das Kind mit der kombinierten Schwerhörigkeit wies eine Hörschwelle im freien Schallfeld bis 1000 Hz von 35 dB und ab 2000 Hz von 50 dB auf. Die Sprachabstandsprüfung war unauffällig, Flüstersprache wurde aus 8 m Entfernung verstanden. 12 der 13 Patienten hatten keine Potenziale in der BERA. Das Kind mit der kombinierten Schwerhörigkeit wies rechts eine Knochenleitungshörschwelle von 20 dB und links von 30 dB, sowie beidseits eine Luftleitungsschwelle von 40 bis 50 dB auf. 9 Kinder erhielten im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren Luftleitungshörgeräte und zwei Kinder im Alter von 2 Jahren entweder ein Knochenleitungsbügel oder eine Knochenleitungsbrille. Die Aufblähkurven mit Hörgerät konnten bei 6 Patienten ermittelt werden und befanden sich zwischen 50 und 70 dB (1 Patient), bei allen anderen zwischen 70 und 90 dB.

Alle Patienten erhielten ein Felsenbein-Dünnschicht-CT, in 12 Fällen ergänzt durch eine MRT. Die Fehlbildungen des Mittel- und Innenohres der Patienten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die häufigste Mittelohrfehlbildung waren dysplastische oder fehlende Ossikel (alle Patienten). Einen atypischer Verlauf des Nervus facialis sowie von emissarischen Venen haben wir bei 6 Patienten und eine atypische Anatomie des Sinus Sigmoides bei 5 Patienten gesehen. Alle Patienten wiesen eine Hypoplasie der Cochlea auf, in 12 der 13 Patienten war eine Aplasie der Bogengänge nachweisbar. Bei 10 Patienten haben wir eine Atresie des ovalen Fensters und bei 9 Patienten des runden Fensters gesehen. In der CT war in 7 Fällen eine Dysplasie der Inneren Gehörgänge nachweisbar, in der MRT konnte bei 4 Patienten ein fehlender Nervus vestibulocochlearis und in 1 Fall eine fehlende Pars cochlearis des N. VIII nachgewiesen werden. Seltener war eine Dysplasie des Vestibulums, und nur bei einem Patienten ein erweiterter Aquäduktus vestibuli (LAV) vorhanden.

Urologisch relevante Anomalien des CHARGE-Syndroms

Christian Thomas, Joachim W. Thüroff

Etwa acht von zehn Patienten mit CHARGE-Syndrom leiden unter urologischen Fehlbildungen. Während sich Anomalien der äußeren Geschlechtsorgane häufig schon »auf den ersten Blick« diagnostizieren lassen, imponieren Anomalien der Harnwege gegebenenfalls durch klinische Symptome. Die genitalen Anomalien beruhen auf einer hormonellen Störung der Hypothalamus-Hypophysenachse. Aus diesem Grund ist eine endokrinologische Diag-

nostik bei diesen Patienten indiziert, um mögliche Hormondefizite medikamentös auszugleichen. Eine operative Indikation besteht letztendlich nur zur Korrektur eines Hodenhochstandes. Die Anomalien der Harnwege erklären sich durch eine fehlerhafte Ausbildung des metanephrogenen Blastems während der Embryonalzeit. Während ein Großteil der Nierenanomalien asymptomatisch bleibt und keinerlei Therapie bedürfen, sollte der vesikoureterale Reflux bei klinischer Symptomatik therapiert werden, um Nierenschäden bis hin zur Niereninsuffizienz als Folge zu vermeiden.

Bei der initialen Behandlung von Patienten mit CHARGE-Syndrom spielt die Urologie häufig eine untergeordnete Rolle, da die Therapie von Atemwegs- und Herzfehlbildungen höchste Priorität hat. Dennoch weisen etwa 80 bis 90 % der Jungen genitale Anomalien auf. Hierzu gehören am häufigsten der Mikropenis, der Hypogonadismus sowie der Hodenhochstand. Fälle mit zusätzlich bestehender Hypospadie sind sehr selten. Die Anomalien des externen Genitale lassen sich unmittelbar nach der Geburt diagnostizieren. Dem hingegen ist die Diagnose der Harnwegsanomalien ohne bildgebende Diagnostik kaum möglich. Nierenhypoplasie und Nierenaplasie, Hufeisenniere, Doppelnieren als auch der vesikoureterale Reflux treten in etwa 10 bis 40 % der Fälle auf. Dieses Buchkapitel soll dazu dienen, dem Leser einen Einblick in die beiden Gruppen der häufigsten urologischen Anomalien beim CHARGE-Syndrom zu ermöglichen.