

Syndrom CHARGE (OMIM 214800)

CHARGE syndrom je velmi variabilní autozomálně dominantní syndrom spojený s četnými malformacemi, které postihují několik orgánových systémů. Klinicky se částečně překrývá s Kallmannovým syndromem.

Asi 2/3 pacientů s CHARGE syndromem mají mutaci v genu *CHD7* (chromodomain helicase DNA-binding protein) na dlouhém raménku 8. chromozomu. Jedná se převážně o heterozygotní mutace typu nonsense nebo frameshift, většinou jsou unikátní. Žádná korelace genotyp-fenotyp nebyla dosud pozorována.

Název syndromu je akronym, v němž se skrývá výčet nejčastějších znaků:

C-coloboma (oční kolobom), H-heart (defekty srdce), A-atresia (atrémie choan), R-retardace (růstu a vývoje), G-genital (anomálie genitálu), E-ear (anomálie uší spojené s hluchotou).

Protein kódovaný genem *CHD7*, vyskytující se v nukleoplasmě a v jádru, se účastní regulace transkripce, protože ovlivňuje organizaci chromatinu.

Gen tvoří 38 exonů, první exon a část exonů 2 a 38 se nepřekládá.

Syndrom CHARGE se vyskytuje s prevalencí přibližně 1 na 10 000-15 000 novorozenech dětí. Dědičnost je autozomálně dominantní, s různou penetrancí. Naprostá většina mutací je *de novo*, nicméně byl popsán i přenos z rodiče s mírnými příznaky na potomka; riziko rekurence se blíží 1 %. Literatura potvrzuje riziko germinálního mozaicismu.

Indikační kritéria

Diagnostická kritéria jsou jasně stanovena, ačkoli se u pacientů nevyskytují vždy všechny typické malformace a naopak někteří z pacientů s typickým fenotypem nemají mutaci v genu *CHD7*.

Podstatná je zejména přítomnost triády kolobom - atrémie choan - abnormální semicirkulární kanálky.

Další znaky zahrnují rombencefalickou dysfunkci, hypothalamo-hypofyzární dysfunkci (včetně deficiencie růstového hormonu a gonadotropinu), abnormální střední nebo zevní ucho, malformace mediastinálních orgánů (srdce, jícen), mentální retardace.

Analytické metody

Metoda	Vyšetřované markery/oblasti:
Cíleně vyšetření metodou sekvenování dle Sangera	Mutace v kódující oblasti genu <i>CHD7</i> Ref. Sek. NM_017780.2
Cíleně vyšetření pomocí SALSA MLPA kitu P201 (MRC - Holland)	Delece a duplikace u vybraných exonů genu <i>CHD7</i>
Vyšetření metodou NGS - panel v rámci WES	Mutace a změny počtu kopií kódující oblasti genu <i>CHD7</i> Ref. Sek. NM_017780.2

Doby odezvy vzorků

Metoda	Doba odezvy (pracovní dny):	
	Běžně	Statim
Cíleně vyšetření genu <i>CHD7</i> metodou sekvenování dle Sangera a MLPA vyšetření <i>CHD7</i> genu	25	10
Vyšetření metodou NGS - panel v rámci WES	120	25

Kontaktní informace	Požadavky na vzorek	Odkazy
Oddělení lékařské molekulární genetiky 4. patro, G ÚBLG 2. LF UK a FN Motol, V úvalu 84/1, Praha 5, 150 06 Centrální příjem vzorků: Po–Pá 7:30 až 14:30 h	Krev: min. 4 ml do K₃EDTA Kultivované buňky plodové vody, nativní nebo kultivované choriové klky: 10 mg (po dohodě nativní plodová voda) Izolovaná DNA: koncentrace 50–300 ng/μl a více v množství minimálně 200 μl Vzorek označit minimálně jménem, příjmením a rodným číslem pacienta a datem odběru vzorku. DNA plodu označit jednoznačně jako DNA plodu.	Odkazy Verloes, A., American Journal of Medical Genetics 133A:306–308 (2005)

Transport vzorku musí respektovat maximální dobu stability vzorku - viz Laboratorní příručka ÚBLG. Transport vzorku poštou musí vyhovět požadavkům České pošty.