

Síndrome CHARGE en recién nacido con rearreglo de los cromosomas 15 y Y. Reporte de caso

Lina Marcela Barrera-Arenas¹ , Camila Andrea Vargas-Londoño² ,
Valentina Muñetón-Echeverry² , Sebastián Álvarez-Giraldo³ ,
Edisson Alexander Uribe-Graciano³ , Laura Vanesa Díaz-Ruiz² 

¹ Biol, MSC, PhD. Grupo de Investigaciones Biomédicas. Docente Investigador. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Ingenieros de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Egresada del programa de Medicina Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

³ Egresado del programa de Medicina Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

Palabras clave

Anomalías Congénitas;
Coloboma;
Mutación;
Síndrome CHARGE

Recibido: febrero 12 de 2023

Aceptado: agosto 9 de 2023

Correspondencia:

Laura Vanesa Díaz-Ruiz;
laudiaz62@gmail.com

Cómo citar: Barrera-Arenas LM, Vargas-Londoño CA, Muñetón-Echeverry V, Álvarez-Giraldo S, Uribe-Graciano EA, Díaz-Ruiz LV. Síndrome CHARGE en recién nacido con rearreglo de los cromosomas 15 y Y. Reporte de caso. *Iatreia* [Internet]. 2024 Oct-Dic;37(4):539-548. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.259>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

RESUMEN

Neonato pretérmino de 35+4 semanas, nacido por cesárea debido a estado fetal no tranquilizador. Antecedentes perinatales ecográficos de restricción del crecimiento intrauterino, malformaciones cardíacas y sospecha de alteraciones en sistema nervioso central. Presentó al nacer síndrome dismórfico, atresia de coanas, implantación baja, con malformación bilateral de pabellones auriculares y micropene. El cariotipo reportó variantes en los cromosomas 15 y Y. Fue valorado por especialista en genética médica quien diagnosticó clínicamente síndrome CHARGE. Recibió manejo multidisciplinario, requirió ventilación mecánica invasiva, traqueostomía, toracostomía y gastrostomía. Tuvo alta hospitalaria con reingreso por neumonía broncoaspirativa. Falleció antes de ser realizado el diagnóstico molecular de la presencia de alguna variante patogénica para CHD7. El presente reporte constituye un caso de diagnóstico clínico de síndrome CHARGE que presentó alteraciones estructurales en los cromosomas 15 y Y, las cuales no han sido reportadas ni asociadas en la literatura como responsables de la etiología de dicho síndrome.

CHARGE Syndrome in a Newborn with Rearrangement of Chromosomes 15 and Y. Case Report

Lina Marcela Barrera-Arenas¹ , Camila Andrea Vargas-Londoño² ,
Valentina Muñetón-Echeverry² , Sebastián Álvarez-Giraldo³ ,
Edisson Alexander Uribe-Graciano³ , Laura Vanesa Díaz-Ruiz² 

¹ Biol, MSc, PhD. Biomedical Research Group. Research Professor. Faculty of Health Sciences. Escuela de Ingenieros de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Graduate of the Medicine program, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

³ Graduate of the Medicine program, Corporación Universitaria Remington, Medellín, Colombia.

ARTICLE INFORMATION

Keywords

Coloboma;
CHARGE syndrome;
Congenital Abnormalities;
Mutation

Received: February 12, 2023

Accepted: August 9, 2023

Correspondence:

Laura Vanesa Díaz-Ruiz;
laudiaz62@gmail.com

How to cite: Barrera-Arenas LM, Vargas-Londoño CA, Muñetón-Echeverry V, Álvarez-Giraldo S, Uribe-Graciano EA, Díaz-Ruiz LV. CHARGE Syndrome in a Newborn with Rearrangement of Chromosomes 15 and Y. Case Report. *Iatreia* [Internet]. 2024 Oct-Dec;37(4):539-548. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.259>



Copyright: © 2024
Universidad de Antioquia.

ABSTRACT

Preterm neonate of 35+4 weeks, delivered by cesarean section due to non-reassuring fetal status. Prenatal ultrasound history of intrauterine growth restriction, cardiac malformations, and suspected central nervous system abnormalities. At birth, the neonate presented with a dysmorphic syndrome, choanal atresia, low ear implantation with bilateral malformation of the auricular pavilions and micropenis. The karyotype reported variants in chromosomes 15 and Y. A medical genetics specialist clinically diagnosed CHARGE syndrome. The patient received multidisciplinary management, requiring invasive mechanical ventilation, tracheostomy, thoracostomy and gastrostomy. He was discharged but readmitted due to aspiration pneumonia and died before a molecular diagnosis of the presence of a pathogenic variant for CHD7 could be made. This report constitutes a case of clinical diagnosis of CHARGE syndrome that presented structural alterations in chromosomes 15 and Y, which have not been described or associated in the literature as responsible for the etiology of this syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome CHARGE es una condición genética rara, con prevalencia de 1 en 10.000 – 15.000 nacimientos/año (1–4). Representado por el acrónimo CHARGE de sus siglas en inglés, conformado por coloboma ocular, malformaciones cardíacas, atresia de coanas, retardo del crecimiento —desarrollo, anomalías genitales y malformaciones de pabellones auriculares—, sordera (1–2,5–7). Entre las características genéticas está la mutación en el exón 2 del gen *CHD7* ubicado en el locus 8q12.1 (8). También se han descubierto variantes en los exones 3, 26 y el 30 de este gen con relativa frecuencia (9).

Dentro del grupo de características de estos pacientes podemos encontrar alteraciones oftalmológicas como coloboma del iris y macroftalmia (8,10–12) asociado a anomalías vestibulares como hipoacusia, agenesia de canales semicirculares, microtia, pabellones auriculares cuadrados, de implantación baja o ausencia del lóbulo de la oreja, (8,11,13–14); nasofaríngeas, como atresia de coanas, palatosquisis y micrognatia (10–11); neurológicas como agenesia del cuerpo caloso, atrofia de la corteza cerebral e hipoplasia ponto cerebelosa (10–11); malformaciones cardiovasculares asociadas a ventrículo derecho con doble salida, conducto arterioso persistente, estenosis aórtica, comunicación interauricular - interventricular [CIA – CIV, respectivamente (10–11,13)]. Gastrointestinales como fístula traqueoesofágica, atresia esofágica y estenosis anal (10–11); alteraciones endocrinas y urogenitales como criptorquidia, micropene, agenesia renal y deficiencia de la hormona gonadotropa (11,15) y esqueléticas como escoliosis o pulgar trifalángico (11,15). Cabe resaltar que, a pesar de su heterogeneidad fenotípica, estos pacientes presentan características clínicas típicas descritas en el acrónimo CHARGE (8,16).

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1979 por Hall y Hittner (17–20), pero no fue hasta 1981 que se acuñó el acrónimo CHARGE por parte de Pagon *et al.* (17,21). Posteriormente, Blake *et al.* y Verloes propusieron un grupo de criterios diagnósticos (mayores y menores) para el síndrome CHARGE (Tabla 1) (17,22–24) y lo clasificaron en típico, parcial y atípico (23) (Tabla 1). Finalmente, Hale incluyó dentro del grupo de criterios mayores la presencia de la variante patogénica para el gen *CHD7* en el exón 2 (7). En 2004, Vissers *et al.* descubrieron la mutación del gen de la proteína de unión al cromodominio de la ADN-helicasa 7 (*CHD7*) (9) causante del 60 – 70% de los casos. Se han descrito múltiples variantes de dicho gen; las más reportadas recientemente son: c.2828, _2829 del AG, y c.1480C > T, y c.7873C > T y c.6079C > T (1–2,5,7,9,17,25), la mayoría de ellas con un patrón de herencia autosómico dominante (17,26) y debido a las diversas variantes presentes en este gen se le ha dado el carácter de síndrome a esta enfermedad (9).

Tabla 1. Criterios diagnósticos

Criterios de Verloes	Criterios de Blake	Criterios de Hale
Criterios mayores		
1. Coloboma ocular 2. Atresia de coanas 3. Canales semicirculares hipoplásicos	1. Coloboma, microftalmia 2. Atresia de coana o paladar hendido 3. Anomalía del oído externo-medio, malformaciones pabellón auricular. 4. Disfunción nervios craneanos	1. Coloboma 2. Atresia coanal o paladar hendido 3. Anomalía del oído externo, medio e interno, incluyendo hipoplasia de canales semicirculares 4. Variante patogénica CHD7
Criterios menores		
1. Malformación cardiaca o esofágica 2. Malformación del oído medio o externo 3. Disfunción romboencefálica incluyendo sordera sensorio-neural CHARGE típico: 3 mayores o 2 mayores + 2 menores CHARGE parcial: 2 mayores + 1 menor CHARGE atípico: 2 mayores o 1 mayor y 3 menores	1. Malformaciones cardiovasculares 2. Defectos traqueoesofágicos 3. Hipoplasia genital, retraso puberal 4. Defectos orofaciales 5. Retraso del desarrollo 6. Retraso del crecimiento 7. Características faciales CHARGE típico: 4 mayores o 3 mayores + 3 menores	1. Disfunción nervios craneanos incluye sordera 2. Disfagia, trastorno alimentario 3. Anomalías estructurales cerebrales 4. RDSM, DI, autismo 5. Disfunción hipotálamo hipofisiaria 6. Malformación cardiaca o esofágica 7. Anomalías renales, esqueléticas o de extremidades CHARGE: 2 mayores y cualquier número de menores

RDSM: Retraso del desarrollo psicomotor, DI: Discapacidad intelectual

Fuente: adaptada de Sánchez N, Hernández M, Cruz JP, Mellado C. Espectro fenotípico de Síndrome de CHARGE neonatal. Rev Chil Pediatr. 2019;90(5):533–8

CASO CLÍNICO

Neonato pretérmino de 35+4 semanas, producto de embarazo único, madre primigestante de 20 años, reporte de exámenes para enfermedades infecciosas negativos, con exposición ocupacional a radiación ionizante, sin otros antecedentes de importancia. Ecografía del primer trimestre con ventriculomegalia unilateral izquierda la cual no se evidenció en ecografías posteriores. A la semana 32 se reportó disminución de percentiles de crecimiento.

Por todo lo anterior, se realizaron estudios adicionales: ecocardiografía fetal con presencia de vena cava superior izquierda persistente, neurosonografía con ventriculomegalia unilateral izquierda del cuarto ventrículo, sospecha de comunicación entre el cuarto ventrículo y la cisterna magna por agenesia del vermis cerebeloso (variante de Dandy Walker).

Nace por cesárea emergente por estado fetal no tranquilizador, recibido por neonatóloga con Apgar al minuto de 6, adaptación neonatal conducida mediante presión positiva, con dificultad para paso de sonda por fosa nasal izquierda. Al examen físico: peso 2060 gr, perímetro cefálico 33 cm, fontanela amplia, suturas diastadas, pabellones de implantación baja sin formación de hélix, asimetría facial, hipertelorismo, lagofthalmos, puente nasal ancho, cóncavo, con punta bulbosa, micrognatia (ver Figuras 1, 2, 3), soplo cardiaco grado 2/4 en foco pulmonar, micropene de 0,6 cm;

criptorquidia bilateral, disminución de la abducción en ambas caderas, condición clínica general que requirió traslado a la unidad de cuidado intensivo neonatal (UCIN).



Figura 1. Pabellón auricular derecho de baja implantación, con a. malformación del hélix, trago, antitrago, b. concha triangular y ausencia del lóbulo auricular

Fuente: elaboración propia



Figura 2. Pabellón auricular izquierdo de baja implantación, con forma de copa; a. malformación del hélix, trago, antitrago y b. ausencia del lóbulo auricular. No es posible visualizar la concha desde esta perspectiva

Fuente: elaboración propia

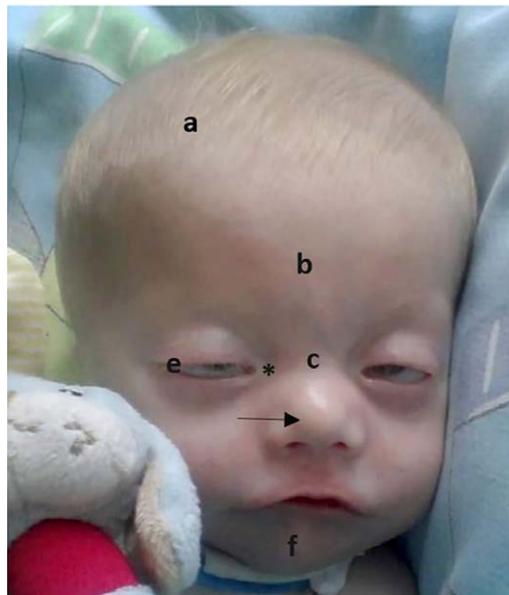


Figura 3. Se observa a. macrocefalia, b. región frontal ancha, c. puente nasal ancho y cóncavo con punta bulbosa (flecha negra), e. hipertelorismo, lagofthalmos, exoftalmos, f. microrretrognatia

Fuente: elaboración propia

A su ingreso, se le realizaron las siguientes imágenes diagnósticas: tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo que descartó malformación tipo Dandy Walker. TAC de senos paranasales que evidenció atresia de coana izquierda, igualmente documentada por fibronasolaringoscopia. Ecocardiografía con ductus arterial persistente, CIV, vena cava superior izquierda persistente, aorta de 4,7 mm y arteria pulmonar de 7,7 mm, potenciales evocados visuales con anomalía en ojo derecho por ausencia de respuesta al estímulo visual.

Se realizó un cariotipo con bandeado R, tipo BrdU, Hoechst y Giemsa (BHG) que reportó: 46, XY, varón normal. Sin evidencia de trisomía del cromosoma 21. Sin embargo, en la mayoría de las metafases analizadas, se detectó una región atípica en el brazo corto de uno de los cromosomas del par 15 al igual que en el brazo largo del cromosoma Y (ver Figura 4). Para determinar la etiología citogenética del caso, se realizaron análisis cromosómicos a los progenitores, los cuales fueron reportados como normales.

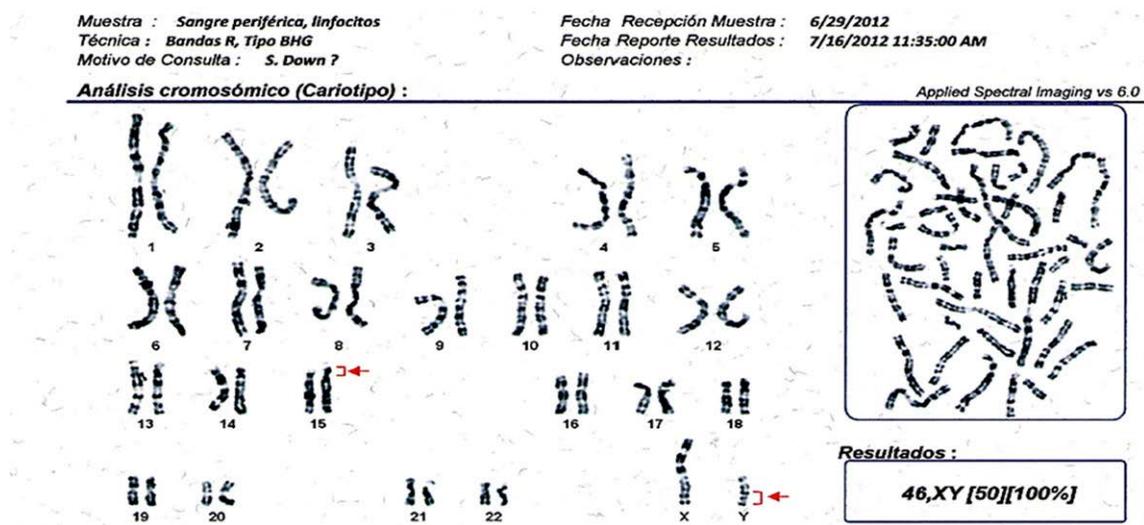


Figura 4. Cariotipo numéricamente 46 XY, en la que se evidencia región atípica en el brazo corto del cromosoma 15, al igual que el brazo largo del cromosoma Y

Fuente: elaboración propia

Tras 4 meses de estadía en UCIN, egresó con oxígeno por cánula nasal, y sonda nasogástrica. Durante la estancia domiciliaria presentó neumonía broncoaspirativa por lo cual fue ingresado a la unidad de cuidado intensivo pediátrica donde posterior a complicaciones por paso de catéter venoso central, requirió toracostomía por hemotórax bilateral, adicionalmente, se le realizó traqueostomía y gastrostomía. Fue dado de alta dos meses después. Recibió valoración ambulatoria por especialista en genética quien determinó presencia de cráneo dolicocefalo, fontanela anterior casi cerrada, desarrollo del hemicráneo derecho menor que el del izquierdo, asimetría facial, micrognatia, anomalías en los nervios craneales (I, VII, VIII, IX y X), sospecha de coloboma ocular, succión deficiente e incompetencia velopalatina.

Debido al fenotipo del recién nacido, el genetista determinó como impresión diagnóstica síndrome CHARGE, asociado a cromosopatía estructural de los cromosomas 15 y Y, por lo que ordenó los exámenes de hibridación fluorescente in situ (FISH) para determinar la presencia de la

mutación del gen *CHD7*, específico de la etiología de este síndrome y potenciales evocados auditivos (PEA). A la edad de 6 meses con 19 días, el paciente fallece, por lo que no fue posible realizar FISH ni PEA, por lo tanto, no pudo determinarse la presencia de la mutación en dicho gen, debido a esto no hubo una confirmación molecular de síndrome CHARGE. Ver línea del tiempo (Tabla 2).

Tabla 2. Línea del tiempo

Semana 34+5 de gestación	Nacimiento
Día 1 de vida	Ingreso a la unidad de cuidado intensivo
4 meses de vida	Alta hospitalaria
4,5 meses de vida	Reingreso hospitalario
5 meses de vida	Realización de traqueostomía y gastrostomía
5 meses de vida	Valoración por especialista en genética médica (diagnóstico de síndrome CHARGE), solicitud de pruebas moleculares
6 meses de vida	Reingreso hospitalario
6 meses con 17 días	Alta hospitalaria
6 meses con 19 días	Defunción

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

En el cariotipo con bandeado G se hallaron cambios en el patrón de bandas en los cromosomas 15 y Y, específicamente en las regiones 15p1 y Yq12 respectivamente, que hasta el momento no han sido descritas ni reportadas en la literatura para el síndrome CHARGE. Al realizar una búsqueda en la base de datos en línea Mendelian inheritance in Man (OMIM, de sus siglas en inglés), se encontró que algunos genes ubicados en estas regiones pueden estar relacionados con las anomalías presentes en el síndrome CHARGE, entre ellos el gen ARN ribosomal 3 (*RNR3*) ubicado en el locus 15p1, cuya expresión es baja en ausencia de daño y no es completamente indispensable para la supervivencia celular, pero que al asociarse con estrés genotóxico aumenta su expresión entre 100 a 500 veces. Aunque se desconoce la función fisiológica de la proteína RNR3, diversos estudios han demostrado que puede regular la velocidad de replicación del ADN, por lo que puede asociarse a múltiples alteraciones genéticas, entre ellas algunas manifestaciones del síndrome CHARGE. Por otra parte, en la región Yq12 se ha encontrado el gen de control de crecimiento, por sus siglas en inglés (*GCY*), también conocido como gen *STAVSY*, cuyas deleciones se asocian con baja estatura, infertilidad, e igualmente han sido relacionadas con el control de crecimiento, sin embargo, la literatura al respecto sobre estos últimos genes es escasa y por ello, la información limitada (29–31).

Actualmente el gen *CHD7* es el único asociado a este síndrome y hace parte de la familia de proteínas de unión del cromodominio ADN helicasa el cual cumple un papel importante en la regulación de la transcripción de la cromatina y se ha reportado que las variantes en dicho gen pueden originar alteraciones multisistémicas (27).

Según los criterios de Verloes, Blake y Hale, este paciente presentaba un síndrome CHARGE típico por su fenotipo y criterios diagnósticos, a pesar de no tener una confirmación molecular.

Con respecto a las variantes que presentaba el paciente y sus manifestaciones clínicas, se puede argumentar que la presencia de rearrreglos en regiones ricas en heterocromatina, sugieren que la

presencia del síndrome dismórfico en el paciente se deba a la regulación extensa y la alteración de la cromatina que puede conllevar a malformaciones en múltiples sistemas (28), incluidos los diagnósticos diferenciales, como síndrome de Kallman, VAC- TERL, Kabuki, síndrome de microdelección 22q11.2, etc. (8).

CONCLUSIÓN

La justificación principal de esta revisión radica en la descripción del estudio citogenético (Bandeo G), de una mutación cromosómica no documentada hasta la fecha de los cromosomas 15 y Y en relación con el síndrome CHARGE, hecho que sugiere que exista alguna asociación con la presencia de este síndrome y las variantes genéticas presentadas en el recién nacido.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los progenitores del paciente para la publicación de este informe de caso y las imágenes que lo acompañan, adicionalmente, fue aprobado por el comité de bioética institucional.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS

1. Sekiguchi K, Itonaga T, Maeda T, Fukami M, Yorufuji T, Ihara K. A case of CHARGE syndrome associated with hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2018;61(6):312-4. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.01.008>
2. Macdonald M, Hudson A, Bladon A, Ratcliffe E, Blake K. Experiences in feeding and gastrointestinal dysfunction in children with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2017;173(11):2947-2953. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38458>
3. Peñaherrera C, Rikeros E, Tamariz E, Timm G, Tumbaco C. Reporte de caso: Síndrome CHARGE. *Rev Med FCM-UCSG* [Internet]. 2011;17(3):202-8. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/268481464.pdf>
4. Hefner MA, Fassi E. Genetic counseling in CHARGE syndrome: Diagnostic evaluation through follow up. *Am J Med Genet Semin Med Genet* [Internet]. 2017;175(4):407-16. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31589>
5. López-Ramírez LS, Ortíz-Piedrahita C, Guzmán-Bustamante MI, Ruz-Montes M, Estrada M. Atresia traqueal y síndrome de Charge. Reporte de caso. *Rev med CES* [Internet]. 2007;21(1):121-30. Disponible en: <https://revistas.ces.edu.co/index.php/medicina/article/view/94>
6. Benson MD, Jivraj I, Damji KF, Solarte CE. Congenital Glaucoma and CHARGE Syndrome : A Case Report. *J Glaucoma* [Internet]. 2017;26(2):84-6. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000555>
7. Busa T, Legendre M, Bauge M, Quarello E, Bretelle F, Bilan F, et al. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. *Prenat Diagn* [Internet]. 2016;36(6):561-7. <https://doi.org/10.1002/pd.4825>
8. Sánchez N, Hernández M, Cruz JP, Mellado C. Espectro fenotípico de Síndrome de CHARGE neonatal. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2019;90(5):533-8. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1080>
9. Vissers L, Van-Ravenswaaij CMA, Admiraal R, Hurst JA, Vries BBA, Janssen IM, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 2004;36(9):955-7. <https://doi.org/10.1038/ng1407>
10. Lalani SR, Safuillah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE et al. Spectrum of CHD7 Mutations in 110 Individuals with CHARGE Syndrome and Genotype--Phenotype Correlation. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2006;78(2):303-14. <https://doi.org/10.1086/500273>

11. Geus CM, Free RH, Verbist BM, Sival DA, Blake KD, Meiners LC, et al. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging. *Am J Med Genet Semin Med Genet* [Internet]. 2017;175(4):450-64. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31593>
12. George A, Cogliati T, Brooks BP. Genetics of syndromic ocular coloboma: CHARGE and COACH syndromes. *Exp Eye Res* [Internet]. 2020;193:107940. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.107940>
13. Puali S, Bajpai R, Borchers A. CHARGEEd with neural crest defects. *Am J Med Genet Semin Med Genet* [Internet]. 2017;175(4): 478-486. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31584>
14. Wineland A, Menezes M, Shimony JS, Shinawi MS, Hullar TE, Hirose K. Prevalence of semicircular canal hypoplasia in patients with charge syndrome. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2017;143(2):168-77. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3175>
15. Jongmans MCJ, Admiraal RJ, Van der Donk KP, Vissers LELM, Bass AF, Kapusta L, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet* [Internet]. 2006;43(4):306-15. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.036061>
16. Zentner GE, Layman WS, Martin DM SP, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2010;152(3):674-86. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33323>
17. Qin Z, Su J, Li M, Yang Q, Shang Y, Zheng H, et al. Clinical and Genetic Analysis of CHD7 Expands the Genotype and Phenotype of CHARGE Syndrome. *Front Genet* [Internet]. 2020;11(592):1-5. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00592>
18. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2006;8:1-8. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-34>
19. Wincent J, Holmberg E, Strömland K, Soller M, Mirzaei L, Djureinovic T, et al. CHD7 mutation spectrum in 28 Swedish patients diagnosed with CHARGE syndrome. *Clin Genet* [Internet]. 2008;74(1):31-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01014.x>
20. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* [Internet]. 1979;95(3):395-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80513-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80513-2)
21. Cheng SS, Luk HM, Chan DK, Lo IF. CHARGE syndrome in nine patients from China. *Am J Med Genet* [Internet]. 2020;182(1):15-19. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61398>
22. Blake KD, Davenport SLH, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, et al. CHARGE Association : An Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 1998;37(3):159-73. <https://doi.org/10.1177/000992289803700302>
23. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet* [Internet]. 2005;133A(3):306-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30559>
24. Gug C, Gorduză EV, Lăcătușu A, Vaida MA, Bîrsășteanu F, Puiu M, et al. CHARGE syndrome associated with de novo (I1460Rfs*15) frameshift mutation of CHD7 gene in a patient with arteria lusoria and horseshoe kidney. *Exp Ther Med* [Internet]. 2020;20(1):479-85. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8683>
25. Hale CL, Niederriter AN, Green GE, Martin DM. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2016;170(2):344-54. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37435>
26. Lalani SR, Hefner, Margaret A. Belmont, John W. Davenport SL. CHARGE Syndrome. *Gene Rev*. 2012;1-23.
27. Janssen N, Bergman JEH, Swertz MA, Tranebjaerg L, Lodahl M, Schoots J et al. Mutation Update on the CHD7 Gene Involved in CHARGE Syndrome. *Hum Mutat* [Internet]. 2012;33(8):1149-60. <https://doi.org/10.1002/humu.22086>
28. Latchman DS. Transcription--Factor mutations and disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1996;334(1):28-33. <https://doi.org/10.1056/NEJM199601043340108>
29. Gonzalez IL, Chambers C, Gorski JL, Stambolian D, Schmickel RD, Sylvester JE. Sequence and structure correlation of human ribosomal transcribed spacers. *J Mol Biol* [Internet]. 1990;212(1):27-35. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(90\)90302-3](https://doi.org/10.1016/0022-2836(90)90302-3)

30. Genome.ucsc.edu. 2022. Human hg38 chrY:26,600,001--57,227,415 UCSC Genome Browser v435. [online] Available at: https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg38&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chrY%3A26600001%2D57227415&hgsid=1440461731_HQgmwEhphmBIOXK1N1qvf3yqYXJ
31. NCBI. GCY growth control, Y chromosome influenced [Homo sapiens (human)] [Internet] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=tsy>