

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Antaget: 15. august 2006  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Retningslinjerne er godkendt af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin

**Litteratur**

1. Meier G, Buettner J. Peripheral regional anesthesia – an atlas of anatomy and techniques. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006.
2. Auroy Y, Benhamou D, Barques L et al. Major complications of regional anesthesia in France. *Anesthesiology* 2002;97:1274-80.
3. Fanelli G, Casati A, Garancini P. Nerve stimulator and multiple injection technique for upper and lower limb blockade: Failure rate, patient acceptance, and neurologic complications. *Anesth Analg* 1999;88:847-52.
4. Nielsen KC, Steele SM. Outcome after regional anaesthesia in the ambulatory setting – is it really worth it? *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2002;16:145-57.
5. Hadzic A, Vloka JD. *Peripheral Nerve Blocks – Principles and Practice*. New York: McGraw-Hill, 2004.

## Molekylærgenetisk diagnostik af CHARGE-syndrom

Klinisk assistent Anne-Marie Bisgaard Pedersen & professor Flemming Skovby

Rigshospitalet, Juliane Marie Centret, Klinisk Genetisk Afdeling

**Resume**

CHARGE (*coloboma, heart defects, atresia choanae, retarded growth and development, genital anomalies, ear anomalies*) er et genetisk heterogent syndrom med mutationer i genet *chromodomain helicase DNA-binding protein 7 (CHD7)* hos ca. 60% af patienterne. Der er ingen klar genotype-fænotype-korrelation, men flertallet af mutationspositive patienter opfylder de diagnostiske kliniske kriterier. CHARGE-syndrom skal overvejes hos børn med facialisparesse, kolobom og/eller choanalatresi; abnormiteter af det indre og ydre øre er af stor diagnostisk værdi.

CHARGE betegner et kompleks af medfødte misdannelser: *coloboma* (77-90% af patienterne), *heart defects* (75-85%), *atresia choanae* (57-64%), *retarded growth and development* (58-75%), *genital anomalies* (34-80%) og *ear anomalies* (96-100%) [1].

CHARGE blev beskrevet første gang i 1979 i to uafhængige publikationer: *Hall* [2] præsenterede 17 børn med medfødte misdannelser, inkl. choanalatresi, og *Hittner et al* [3] beskrev ti patienter, der bl.a. havde kolobom. CHARGE blev foreslået af *Pagon et al* i 1981 [4] med kravet om, at mindst fire af de seks symptomer, hvoraf et skal være kolobom eller choanalatresi, skal være til stede, for at man kan stille diagnosen. Den estimerede prævalens er 1 ud af 10.000 [5]. CHARGE har været klassificeret som en association, dvs. en kombination af misdannelser, som forekommer hyppigere end forventet og er forårsaget af en teratogen påvirkning af det tidlige embryon [6]. Molekylærgenetiske undersøgelser har afklaret årsagen hos nogle patienter med denne diagnose, idet man i 2004

fandt mutationer i genet *chromodomain helicase DNA-binding protein (CHD7)* [7]. *CHD7* består af 38 exoner og er 188 kb langt. Det kodede protein har indflydelse på kromatinstruktur og genekspression og spiller hermed en vigtig rolle i embryogenesen. Mutationer er fundet hos henholdsvis 65%, 58% og 71% af patienterne med den kliniske diagnose CHARGE-syndrom [8, 10]. Adgangen til molekylærgenetisk diagnostik giver mulighed for at vurdere det kliniske spektrum hos patienter med positivt mutationsfund, og de pågældende familier kan få mere præcis genetisk rådgivning.

**Metode**

Artiklen er baseret på litteratursøgning i PubMed i perioden fra 1979 til april 2006 med søgeordene: *CHARGE syndrome* og *CHARGE association* samt på referencer fra de inkluderede artikler. Hovedvægten er lagt på oversigter samt egne patienters symptomer og molekylærgenetiske fund.

**Tre danske patienter med CHARGE-syndrom**

Patient 1 (**Tabel 1, Figur 1**) var 4½ år. Pigen blev født til forventet termin og havde apgarscore 7/1, 10/5. Der var medfødt højresidig facialisparesse, misdannet ydre højre øre med manglende øreflip og øget afstand mellem første og anden tå på begge fødder. Neonatalperioden var præget af spise- og respirationsproblemer. En laryngoskopi, der blev foretaget, da hun var syv dage gammel, viste en højresidig recurrensparesse og laryngomalaci, og en oftalmoskopi viste retinakolobomer omfattende papillen på begge øjne. En sekundær atrie-septumdefekt lukkede spontant. Fire måneder gammel fik pigen påvist svært høretab (såvel konduktivt som perceptivt) med behov for høreapparat. Synet var nedsat (-6,5 D dxt./-9 D sin.). Siden ottemånedersalderen blev hun udelukkende ernæret via en perkutan endoskopisk gastrostomi. Natlige respirationsproblemer med stimulationskrævende desaturatio-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Tabel 1.** Kliniske karakteristika hos tre danske patienter med molekylærgenetisk verificeret CHARGE-syndrom.

Symptomer	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Kolobom	Kolobom (retina)	Kolobom (retina)	Kolobom (retina), mikroftalmi
Hjertedefekter	Atrieseptumdefekt	Ventrikelseptumdefekt	Atrieseptumdefekt
Atresia choanae	–	–	–
Forsinket vækst og udvikling	Forsinket udvikling	Forsinket udvikling	Forsinket udvikling
Genitale anomalier	–	–	–
Øreanomalier	Misdannelse af ydre øre, nedsat hørelse	Misdannelse af ydre øre, nedsat hørelse	Misdannelse af ydre øre, nedsat hørelse
Øvrige symptomer	Kranienervepareser (n. facialis, n. recurrens) dårlig balance	Dårlig balance, trifalangeal tommel, læbe-ganespalte	Kranienerveparese (n. facialis), dårlig balance, skulderproblemer, recidiverende urinvejsinfektioner

ner blev siden ellevemånedersalderen behandlet med *bilevel positive airway pressure* (Bi-PAP) under søvn med god effekt på vægtstigning og almentilstanden. Den motoriske udvikling var forsinket: Hun kunne sidde alene og gå med støtte, da hun var 2½ år gammel; hun havde selvstændig gangfunktion, da hun var fire år gammel, men har fortsat store balanceproblemer. Der blev ikke blevet foretaget computertomografi (CT) af det indre øre. Hun benyttede tegnstøttet kommunikation.

Kromosomanalyse og undersøgelse for 22q11-deletion var normale. *High resolution* komparativ genomisk hybridisering (HR-CGH) viste en de novo interstitiel deletion af den lange arm af kromosom 8 (8q12-q13) inkluderende hele *CHD7*, og diagnosen var således molekylærcytogenetisk verificeret.

Patient 2 (Tabel 1, Figur 2) var ni år og havde medfødte misdannelser i form af højresidig læbe-ganespalte og store nedre retinakolobomer bilateralt med heraf følgende synsnedsættelse. Venstre tommelfinger var trifalangeal. Der var to små ventrikelseptumdefekter uden hæmodynamisk betydning. Læbe- og ganespalterne blev lukket, da hun var henholdsvis tre måneder og syv måneder gammel. Den motoriske udvikling var forsinket, og hun gik, da hun var 2½ år gammel. Hun var tidligere lav af vækst med højde-for-alder under 3-percentilen, men som niårig svarende til 10-percentilen; vægt-for-højde lå over 90-percentilen. Vækstfaktorerne var normale. Hørelsen var nedsat med behov for høreapparat. Balancen var dårlig, og hun kunne endnu ikke køre på tohjulet cykel.

Der var tendens til anfald, specielt om morgenen, hvor hun kunne være motorisk usikker, føle alment ubehag og evt. kaste op. Profylaktisk migrænebehandling var uden sikker effekt. Der blev ikke foretaget CT af det indre øre. Pigen havde en let ansigtsdysmorf i form af en høj, bred næseryg, næse



**Figur 1.** Patient 1. Bemærk den diskrete ansigtsdysmorf i, højresidige facialisparese samt det højre øre med den trekantede concha og manglende øreflip.



**Figur 2.** Patient 2. Bemærk ansigtsdysmorfien med sequelae efter læbespalte, de kopformede ører med hypoplastiske øreflipper og den venstre trifalangeale tommel.

præget af den tidligere læbespalte, små øjenspalter, spids hage, små ører, hvor specielt venstre var kopformet med overfoldning af helix, prominente anthelix og hypoplastisk øreflip (Figur 2). Der var nystagmus.

Kromosomanalyse, undersøgelse for 22q11-deletion og HR-CGH var normale.

En DNA-analyse (University Medical Centre Nijmegen)

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Diagnostiske kriterier for CHARGE-syndrom.

Verloes A, 2005 [12]

Tre major eller to ud af tre major og mindst to ud af fem minor symptomer

## Major symptomer

Kolobom (med eller uden mikroftalmi)

Choanalatresi

Hypoplasi af de semicirkulære kanaler i det indre øre

## Minor symptomer

Rhombencefalisk dysfunktion (hjernestammedysfunktion, kranienerve VII-XII-parese og neurosensorisk døvhed)

Hypothalamus-hypofyse-dysfunktion (inklusive væksthormon- og gonadotropinmangel)

Mellemøreanomali eller ydre øre-anomali

Malformation af mediastinale organer (hjerte, øsofagus)

Mental retardering

Blake et al, 1998 [5]

Fire major eller tre major og tre minor symptomer

## Major symptomer

Kolobom

Choanalatresi

Karakteristiske øreabnormiteter – ydre øre, mellemøre og/eller indre øre

Kranienervedysfunktion – anosmi, facialispause, døvhed, vestibulære problemer, dysfagi

## Minor symptomer

Genital hypoplasi – inklusive forsinket pubertet

Forsinket udvikling, hypotoni

Hjertemisdannelser

Lille højde

Læbespalte og/eller ganespalte

Trakeoøsofageal fistel

Karakteristisk ansigt

Herudover kan ses involvering af thymus/parathyroidea, nyrer, abdomen, columna vertebralis, hænder, nakke og skuldre

viste en trunkerende *nonsense*-mutation 1786C>T (Q596X) i exon 3 i *CHD7*, og diagnosen er således molekylærgenetisk verificeret. Forældrene havde ikke tegn på syndromet og var ikke mutationsundersøgt.

Patient 3 (Tabel 1) var ti år og var født med højresidig facialispause, misdannelse af højre øre, venstresidig mikroftalmi og partiel syndaktyli af anden og tredje tå på venstre fod. En oftalmoskopi viste et stort retinakolobom inddragende n. opticus i det mikroftalmiske øje og et mindre højresidigt retinakolobom. Synet på venstre øje var minimalt, men godt på højre øje (+ 1,5 D). En lukkedefekt af højre øje blev behandlet med lateral tarsorafik med god effekt.

Der var svært nedsat hørelse på venstre øre og middelsvært (50-60 dB) høretab på højre øre, hvilket betød behov for høreapparat. En atrieseptumdefekt blev lukket i firemånedersalderen. Pigen var tidligere lav af vækst med højde-for-alder på 3-percentilen, men som tiårig svarende til 25-percentilen; vægt-for-højde lå på 50-percentilen. Den motoriske udvikling havde været forsinket, men intellektuelt fungerede hun normalt. Der var vedvarende balanceproblemer, og hun var endnu ikke i stand til at køre på tohjulet cykel. Bevægeligheden i skuldrene var nedsat med god effekt af fysioterapi. Der var tendens til recidiverende øvre og nedre urinvejsinfektioner. Højre nyre var mindre end venstre og varetog 30% af den

samlende nyrefunktion. Der var diskret ansigtsdysmorfie med en høj næseryg og en fyldig næsetip. Ansigtet var præget af facialispause. En tidligere markant kraniofacial asymmetri med fremhælvning af panden på den paretiske side var aftagende.

Kromosomanalyse, undersøgelse for 22q11-deletion og HR-CGH var normale. En DNA-analyse (University Medical Centre Nijmegen) viste en formodet patogen mutation med deletion af fem nukleotider 2504-2508del5 (*frameshift*) i exon 8 i *CHD7*, og diagnosen var således molekylærgenetisk verificeret. Forældrene havde ingen symptomer på CHARGE og blev ikke mutationsundersøgt.

## Diskussion

## Symptomer

Siden 1981 er de kliniske kriterier for CHARGE blevet revideret flere gange (Tabel 2) [5, 11, 12]. Kriterierne stammer fra tiden, før molekylærgenetisk diagnostik var til rådighed. De tre danske patienter opfyldte de diagnostiske kriterier i henhold til Pagon og Blake [4, 5]. De opfyldte ikke Verloes' kriterier, men dette kan skyldes, at der ikke blev foretaget CT af indre øre. Aplasi/hypoplasi af de semicirkulære kanaler er påvist hos 95-100% af *CHD7*-mutationspositive patienter, der har fået foretaget CT af det indre øre [8, 9].

Patient 1, som havde en mikrodeletion af 8q, havde CHARGE i sværere grad end patient 2 og 3, hvilket sammenholdt med to tidligere rapporterede patienter [13, 14], der ligeledes havde deletion af hele genet, støtter mistanken om, at deletioner giver en alvorligere fænotype end *nonsense*- og *frameshift*-mutationer. Årsagen er formodentlig, at en deletion omfatter flere betydende gener [8]. Som de danske patienter viser, er fænotypen blandt patienter med CHARGE meget varierende. Ansigtsdysmorfien kan omfatte en bred pande, et »firkantet ansigt«, asymmetri, høj næseryg, fyldig næsetip, en lille mund, ptose og buede øjenbryn. Med alderen bliver hagen mere fremtrædende og ansigtet relativt smallere [5]. Ørerne er ofte udstående, lavtsiddende, asymmetriske og kopformede med trekantet concha, lille øreflip og en fortsættelse af antihelix mod helix [15, 16]. Kolobomerne i øjet indtager sjældent iris [10, 17, 18].

Der er i 2005-2006 publiceret to større opgørelser over *CHD7*-mutationer hos patienter med CHARGE. I en hollandsk undersøgelse af 107 patienter påviste man unikke mutationer (overvejende *nonsense* og *frameshift*) i *CHD7* hos 65% [8]. Tyve ud af 21 mutationer var opstået de novo; i et tilfælde havde en uafficeret mor til et afficeret søskendepar mosaiktilstand. Patienterne i opgørelsen havde en meget varierende fænotype uden en tydelig genotype-fænotype-korrelation. Når der tages højde for, at læbe-gane-spalte kan erstatte choanalatresi [16], var der kun en *CHD7*-mutationspositiv patient, der ikke opfyldte Blakes og Verloes' diagnostiske kriterier. To ud af 27 *CHD7*-mutationsnegative patienter opfyldte kriterierne. Ingen af de *CHD7*-mutationsnegative patienter havde

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

deletion af hele genet. Gruppen konkluderede bl.a., at CHARGE fortsat er en klinisk diagnose, og at manglende påvisning af en mutation ikke afkræfter diagnosen. En amerikansk gruppe fandt *CHD7*-mutationer hos 58% af 110 patienter med CHARGE [9]. Alle ti patienter, der opfyldte *Verloes'* tre major kriterier havde en *CHD7*-mutation; 67% af patienterne, der opfyldte tre eller fire af *Blakes* major kriterier var ligeledes mutationspositive. Der var også i denne opgørelse overvejende tale om trunkerende mutationer resulterende i haploinsufficiens, dvs. en halvering af genproduktet, så det er utilstrækkeligt til at opretholde dets funktion. Seksogfyre ud af 47 mutationer var opstået de novo; en mutation var nedarvet fra en mildt afficeret mor, og der var et tilfælde af gonademosaiktilstand.

Statistisk signifikant flere *CHD7*-mutationspositive patienter havde hjertemisdannelse, kolobomer og ansigtsasymmetri. I en mindre, japansk undersøgelse [10] påviste man *CHD7*-mutationer hos 71% af 24 børn med CHARGE-syndrom. I en fjerde undersøgelse påviste man *CHD7*-mutationer hos ti aborterede fostre med formodet CHARGE prænatalt. Alle fostre havde postnalt påvist agenesi/hypoplasi af de semicirkulære kanaler, abnorme ydre ører og manglende rhinencephalon [19].

*CHD7* spiller en vigtig rolle i den tidlige embryonale udvikling ved reguleringen af andre gener. I overensstemmelse hermed har ekspressionsanalyser vist korrelation mellem *CHD7*-ekspressionsmønsteret og de i CHARGE-syndrom involverede organer [7, 9, 19]. Ætiologien er genetisk heterogen, og det er sandsynligt, at andre transkriptionsfaktorer er involveret i patogenesen af CHARGE-syndrom blandt *CHD7*-mutationsnegative patienter [9, 19].

Opgørelser fra tiden før DNA-diagnostik for CHARGE har vist, at balance-, tale- og spiseproblemer, påvirket hørelse/døvhed, nedsat syn/blindhed, skoliose, autisme og adfærdsproblemer er overrepræsenteret blandt CHARGE-patienter [20-23]. Ætiologien til balanceproblemerne er formentlig multifaktoriel, idet balancefunktionen er afhængig af den visuelle, proprioceptive, vestibulære og cerebellære funktion. Formodentlig spiller påvirket vestibulær funktion en hovedrolle [24].

Blandt 47 *CHD7*-mutationspositive patienter [8] havde 55% vestibulær dysfunktion, 79% hørenedsættelse, 21% skeletforandringer (60% havde skoliose og en patient havde en trifalangeal tommel), og 98% havde misdannelse af det ydre øre. Autismen og adfærdsproblemer er desværre ikke anført.

### Differentialdiagnostik

Følgende syndromer skal overvejes, når der ikke er tale om en tilstand med typisk CHARGE: hemifaciel mikrosomi, der bl.a. er karakteriseret ved ansigtsasymmetri, øremisdannelse og døvhed; Möbius' syndrom, hvor der er parese af diverse kranienerver; 22q11-deletion, der kan have en meget variabel fænotype og *vertebral anomalies*, *anal atresia*, *cardiac malforma-*

### Faktaboks

Overvej CHARGE-syndrom hos alle nyfødte med kolobom, choanalatresi, facialisparese eller misdannede ører

Kun et mindretal af kolobomer hos patienter med CHARGE-syndrom inddrager iris

*tions*, *tracheoesophageal fistula*, *radial dysplasia*, *limb anomalies* (VACTERL) [5, 25-29].

### Udredning

Ved mistanke om CHARGE er der indikation for øjenundersøgelse, ekkokardiografi, ultralydskanning af nyrer og urinveje og endokrinologisk udredning ved uafklarede vækstproblemer eller genital hypoplasi [5, 18, 30, 31]. Mutationsopgørelserne viser, at flertallet af *CHD7*-mutationspositive patienter opfylder de diagnostiske kriterier. Umiddelbart er *Blakes* kriterier mest anvendelige i klinisk praksis, idet *Verloes'* kriterier kræver, at der foretages CT af det indre øre (Tabel 2).

Kromosomabnormiteter er beskrevet hos patienter med CHARGE-syndrom eller et CHARGE-lignende billede, og det er derfor i alle tilfælde indiceret at foretage kromosomanalyse og undersøgelse for 22q11-deletion [17, 25, 26, 32-34]. CGH-undersøgelse for andre submikroskopiske forandringer kan foretages, hvis de kliniske kriterier ikke er opfyldt, og/eller patienten har flere misdannelser. Der er indikation for mutationsundersøgelse af *CHD7*, hvis patienten opfylder de kliniske kriterier, og hvis der efter normale fund ved ovenstående undersøgelser fortsat er mistanke om CHARGE. Abnormiteter af det indre og ydre øre har stor prædiktiv værdi. Fremtidige undersøgelser må vise værdien af hjertemisdannelse, koloboma og ansigtsasymmetri som indikatorer for *CHD7*-mutation.

I familier med en påvist *CHD7*-mutation eller deletion som årsag til CHARGE bør risikoen for gonademosaiktilstand føre til tilbud om prænatal diagnostik.

### Konklusion

CHARGE er et syndrom med varierende fænotype, der påvirker mange organsystemer og hermed har væsentlig indflydelse på individernes og familiernes liv. Der bliver hvert år født mindst seks børn med CHARGE-syndrom i Danmark. Det er af stor vigtighed at stille diagnosen hurtigt efter barnets fødsel for at kunne vejlede og intervenere med behandling på relevante tidspunkter i barnets liv. Det er fortsat primært en klinisk syndromdiagnose, men den kan molekylærgenetisk verificeres i ca. 60% af tilfældene. Dette er af stor betydning for genetisk rådgivning og prænatal diagnostik. CHARGE kan nu med rette kaldes et syndrom, men ætiologien er genetisk heterogen.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Fremtidige undersøgelser vil formentlig afdække alle de involverede gener og evt. genotype-fænotype-korrelationer.

Korrespondance: *Anne-Marie Bisgaard Pedersen*, Klinisk Genetisk Afdeling, Juliane Marie Centret 4062, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: anne-marie.bisgaard.pedersen@rh.hosp.dk

Antaget: 3. juli 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser: Familiene takkes for deres tilladelse til at offentliggøre fotografier af børnene. Børneafdelingerne i Holbæk og Roskilde takkes for at have henvist børnene til Klinisk Genetisk Afdeling, Rigshospitalet.

## Litteratur

1. Issekutz KA, Graham JM, Jr., Prasad C et al. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet A* 2005;133:309-17.
2. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979;95:395-8.
3. Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM et al. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation – a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16:122-8.
4. Pagon RA, Graham JM, Jr., Zonana J et al. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 1981;99:223-7.
5. Blake KD, Davenport SL, Hall BD et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:159-73.
6. Lubinsky MS. Properties of associations: identity, nature, and clinical criteria, with a commentary on why CHARGE and Goldenhar are not associations. *Am J Med Genet* 1994;49:21-5.
7. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004;36:955-7.
8. Jongmans M, Admiraal R, van der DK et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet* 2006;43:306-14.
9. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2006;78:303-14.
10. Aramaki M, Udaka T, Kosaki R et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *J Pediatr* 2006;148:410-4.
11. Mitchell JA, Davenport SL, Hefner MA et al. Use of an expert model to test diagnostic criteria in CHARGE syndrome. *J Med Syst* 1985;9:425-36.
12. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A* 2005;133:306-8.
13. Hurst JA, Meinecke P, Baraitser M. Balanced t(6;8)(6p8p;6q8q) and the CHARGE association. *J Med Genet* 1991;28:54-5.
14. Arrington CB, Cowley BC, Nightingale DR et al. Interstitial deletion 8q11.2-q13 with congenital anomalies of CHARGE association. *Am J Med Genet A* 2005;133:326-30.
15. Davenport SL, Hefner MA, Thelin JW. CHARGE syndrome. Part I. External ear anomalies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1986;12:137-43.
16. Graham JM, Jr. A recognizable syndrome within CHARGE association: Hall-Hittner syndrome. *Am J Med Genet* 2001;99:120-3.
17. Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998;76:402-9.
18. Russell-Eggitt IM, Blake KD, Taylor DS et al. The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol* 1990;74:421-6.
19. Sanlaville D, Etchevers HC, Gonzales M et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome in fetuses with CHD7 truncating mutations correlates with expression during human development. *J Med Genet* 2006;43:211-7.
20. Stromland K, Sjogreen L, Johansson M et al. CHARGE association in Sweden: malformations and functional deficits. *Am J Med Genet A* 2005;133:331-9.
21. Hartshorne TS, Grialou TL, Parker KR. Autistic-like behavior in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;133:257-61.
22. Hartshorne TS, Hefner MA, Davenport SL. Behavior in CHARGE syndrome: introduction to the special topic. *Am J Med Genet A* 2005;133:228-31.
23. Doyle C, Blake K. Scoliosis in CHARGE: a prospective survey and two case reports. *Am J Med Genet A* 2005;133:340-3.
24. Abadie V, Wiener-Vacher S, Morisseau-Durand MP et al. Vestibular anomalies in CHARGE syndrome: investigations on and consequences for postural development. *Eur J Pediatr* 2000;159:569-74.
25. Devriendt K, Swillen A, Fryns JP. Deletion in chromosome region 22q11 in a child with CHARGE association. *Clin Genet* 1998;53:408-10.
26. de Lonlay-Debeney P, Cormier-Daire V, Amiel J et al. Features of DiGeorge syndrome and CHARGE association in five patients. *J Med Genet* 1997;34:986-9.
27. Shaw-Smith CJ. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006;43:545-54.
28. Van Meter TD, Weaver DD. Oculo-auriculo-vertebral spectrum and the CHARGE association: clinical evidence for a common pathogenetic mechanism. *Clin Dysmorphol* 1996;5:187-96.
29. Miller MT, Stromland K, Ventura L et al. Autism associated with conditions characterized by developmental errors in early embryogenesis: a mini review. *Int J Dev Neurosci* 2005;23:201-19.
30. Lin AE, Chin AJ, Devine W et al. The pattern of cardiovascular malformation in the CHARGE association. *Am J Dis Child* 1987;141:1010-3.
31. Davenport SL, Hefner MA, Mitchell JA. The spectrum of clinical features in CHARGE syndrome. *Clin Genet* 1986;29:298-310.
32. Sanlaville D, Romana SP, Lapierre JM et al. A CGH study of 27 patients with CHARGE association. *Clin Genet* 2002;61:135-8.
33. Johnson DS, Morrison N, Grant L et al. Confirmation of CHD7 as a cause of CHARGE association identified by mapping a balanced chromosome translocation in affected monozygotic twins. *J Med Genet* 2005;43:280-4.
34. Lalani SR, Stockton DW, Bacino C et al. Toward a genetic etiology of CHARGE syndrome: I. A systematic scan for submicroscopic deletions. *Am J Med Genet A* 2003;118:260-6.