

Pautas en el síndrome de CHARGE y el eslabón perdido: Imágenes craneales

Christa M. de Geus^{1,2}  | Rolien H. Libre^{1,3} | Berit M. Verbist^{4,5} | Débora A. Sival^{1,6} |
 Kim D. Blake^{7,8} | Linda C. Meiners^{1,9} | Conny MA van Ravenswaaij-Arts^{1,2} 

¹ Universidad de Groningen, Facultad de Medicina de la Universidad
 Centro Groningen, Centro de Experiencia para
 Síndrome de CHARGE, Groningen, Países Bajos
² Universidad de Groningen, Facultad de Medicina de la Universidad
 Centro Groningen, Departamento de Genética,
 Groningen, Países Bajos
³ Universidad de Groningen, Facultad de Medicina de la Universidad
 Centro Groningen, Departamento de Otorrinolaringología,
 Groningen, Países Bajos
⁴ Departamento de Radiología, Universidad de Leiden
 Centro Médico, Leiden, Países Bajos
⁵ Departamento de Radiología, Radboud
 Centro Médico Universitario de Nijmegen,
 Nimega, Países Bajos
⁶ Universidad de Groningen, Hospital Infantil Beatrix
 Hospital, Centro Médico Universitario
 Groningen, Departamento de Pediatría,
 Groningen, Países Bajos
⁷ Centro de salud IWK, Halifax, Nueva Escocia,
 Canadá
⁸ Facultad de Medicina, Universidad de Dalhousie,
 Halifax, Nueva Escocia, Canadá
⁹ Universidad de Groningen, Facultad de Medicina de la Universidad
 Centro Groningen, Departamento de Radiología,
 Groningen, Países Bajos

Correspondencia

Conny MA van Ravenswaaij-Arts, Centro de especialización
 para el síndrome CHARGE, Universidad de Groningen,
 Centro médico universitario de Groningen, Groningen,
 Países Bajos.
 Correo electrónico: cmavan.ravenswaaij@umcg.nl

El "síndrome CHARGE" es un síndrome complejo con niveles altos y extremadamente variables comorbilidad. Como resultado, los médicos pueden tener dificultades para proporcionar información precisa y completa. Atención primaria, lo que ha llevado a la publicación de varias directrices de vigilancia clínica. y recomendaciones para el síndrome CHARGE, basadas en observaciones de casos individuales y estudios de cohorte. Aquí realizamos una revisión bibliográfica estructurada para examinar todos los asesoramiento existente. Nuestros hallazgos brindan apoyo adicional a la validez del reciente Lista de verificación de Trider publicada. También identificamos una laguna en la literatura al revisar todos directrices y recomendaciones, y proponemos una guía para la práctica neurorradiológica. evaluación de pacientes con síndrome CHARGE. Esto es importante, ya que los pacientes con Los pacientes con CHARGE corren el riesgo de sufrir complicaciones perianestésicas, lo que dificulta la obtención de imágenes recurrentes. Los procedimientos bajo anestesia presentan un riesgo particular en la práctica clínica. Sin embargo, La obtención de imágenes craneales completas también es de enorme valor para el diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado de los síntomas y para una mayor investigación sobre el síndrome CHARGE. Nosotros Esperamos que la guía para la evaluación neurorradiológica ayude a los médicos a brindar una evaluación eficiente. y atención integral a personas con síndrome de CHARGE.

PALABRAS CLAVE

Síndrome CHARGE, CHD7, TC, directrices, RMN

1 | INTRODUCCIÓN

El síndrome CHARGE es un síndrome genético que se presenta con relativa frecuencia. Con una incidencia estimada de 1 en 15.000. Es un síndrome muy complejo. con un fenotipo amplio que puede involucrar casi todos los órganos y sistemas sensoriales sistemas. Como resultado, la comorbilidad es alta y extremadamente variable. Hay

También hay una sorprendente variabilidad en la gravedad, con casos muy leves y graves. casos letales tempranos que no se diagnostican. El desafío clínico de tal Un trastorno complejo es que algunos problemas clínicos pueden permanecer sin diagnosticar. ya que otras complicaciones más graves o incluso potencialmente mortales consumen todo Atención médica. Los diversos aspectos clínicos del síndrome CHARGE Han sido estudiados por varios grupos en todo el mundo, dando como resultado resultados extremadamente

Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial, que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite correctamente la obra original y no se utilice con fines comerciales.

© 2017 Los autores. Revista estadounidense de genética médica, parte C. Publicado por Wiley Periodicals, Inc.

Pautas y recomendaciones útiles. Para este número especial del American Journal of Medical Genetics (parte C), hemos examinado estas pautas mediante una búsqueda bibliográfica estructurada y la revisión de las recomendaciones existentes, incluyendo los artículos clave de Blake et al. (1998) y la lista de verificación clínica publicada recientemente por Trider (véase la Figura 1, [Trider, Arra-Robar, van Ravenswaaij-Arts y Blake, 2017]).

Hasta la fecha, no se han publicado directrices para la imagenología craneal en el síndrome de CHARGE, pero consideramos que existen dos razones importantes para su necesidad. En primer lugar, según nuestra experiencia y la de otros, la imagenología craneal en personas con síndrome de CHARGE suele realizarse de forma incompleta o con resolución insuficiente. Como resultado, algunas de las malformaciones craneales que se presentan en el síndrome de CHARGE...

CHARGE SYNDROME CHECKLIST: HEALTH SUPERVISION ACROSS THE LIFESPAN (FROM HEAD TO TOE)

**Shaded boxes indicate key assessment points*

		INFANCY (0-2 years)	CHILDHOOD (3-11 years)	ADOLESCENCE (12-17 years)	ADULTHOOD (18+ years)
GENETICS	Clinical diagnosis (Blake et al. or Verloes or Hale et al. criteria)				
	Genetic testing – Genetics consult (CHD7 analysis, array CGH)				
	Genetic counselling				
NEUROLOGY	CNS malformations/hypoplasia olfactory bulb/temporal bone (semi-circular canal) malformations – requires MRI/CT				
	Seizures – more common at older ages – consider EEG				
	Cranial nerve problems – monitor for absent sense of smell, facial nerve palsy, sensorineural hearing loss, vertigo, swallowing problems				
EYES, EARS, NOSE AND THROAT	Coloboma, risk of retinal detachment - Ophthalmology consult (dilated eye exam in infancy, vision assessments)				
	Corneal exposure – lubricating eye drops				
	Photophobia – tinted glasses, sunhat				
	Choanal atresia/cleft palate/tracheoesophageal fistula - ENT/Plastics consult				
	Audiometry and tympanometry, monitor for recurrent ear infections				
	Adaptive services for individuals with deafness/blindness				
	Cochlear implant assessment if applicable				
	Obstructive sleep apnea – monitor for tonsil/adenoid hypertrophy				
	Excessive secretions – consider Botox, medication				
	Dental issues – consider cleaning under anaesthetic				
CARDIOLOGY RESPIROLOGY	Cardiac malformations common – major/minor defects, vascular ring or arrhythmias possible (echocardiogram, chest x-ray, ECG) - Cardiology consult				
	Sinusitis, pneumonia, asthma - monitor				
	Anesthesia risk (difficult intubations/post-op airway obstruction/aspiration) – extensive pre-operative assessment, combine surgical procedures				
GASTROENTEROLOGY GENITOURINARY	Gastroesophageal reflux – Gastroenterology consult – consider motility agents with proton pump inhibitor				
	Poor suck/chew/swallow - feeding team assessment/intervention				
	Aspiration risk, tracheoesophageal fistula – swallowing studies				
	May need supplemental feeds – frequently requires gastrostomy tube or gastrojejunostomy tube				
	Constipation – consider Senna glycoside with polyethylene glycol				
	Renal anomalies – abdominal u/s +/- VCUG, blood pressure monitoring				
ENDOCRINOLOGY	Hypogonadotropic hypogonadism – LH, FSH by 3 months				
	Genital hypoplasia (if undescended testes - consider orchidoplexy)				
	Delayed puberty – Endocrinology consult - gonadotropin levels, HRT				
	Osteoporosis – DEXA scan				
	Poor growth – Endocrinology consult – GH stimulation test, GH therapy				
	Obesity - monitor				
IMMUNE SYSTEM	Fertility and contraception - discuss				
	Note presence of thymus at open heart surgery				
	Routine immunizations/antibody titres to immunizations in adolescence				
MSK	Recurrent infections – Immunology consult				
	Scoliosis/kyphosis- monitor				
PSYCHOLOGY DEVELOPMENTAL	Mobility (affected by ataxia, hypotonia) - evaluate				
	Assess gross and fine motor skills – Occupational Therapy, Physiotherapy				
	Communication, language, writing abilities – Speech Language Therapy				
	Consider deaf-blind consultant				
	Prepare for transitions to school, situations, places, systems				
	Psychoeducational assessment, Individualized Education Plan				
	Sleep disturbances – consider melatonin				
	Behavior management – self-regulation, impulse control, anxiety, obsessions, compulsions, anger				
	Toileting skills - support				
	Life skills/adaptive behaviour/social skills/social play				
	Address sexuality				
	Family stress – offer supports and resources				
	Medical self-management – work on managing medications, understanding conditions, seeing healthcare provider independently				

FIGURA 1. Lista de verificación de Trider. Republicada (con autorización) de Trider CL, Arra-Robar A, van Ravenswaaij-Arts C, Blake K. 2017. Desarrollo de una lista de verificación para el síndrome CHARGE: Supervisión de la salud a lo largo de la vida (de la cabeza a los pies). American Journal of Medical Genetics, Parte A, 173A, 684–691. La lista de verificación está disponible en PDF para su descarga en <https://www.chargesyndrome.org/wp-content/uploads/2016/03/CHARGE-Syndrome-Checklist.pdf>

(Continúa)

Recomendación	Referencias	Revisión
Quirúrgica.		
Resección de la aorta abdominal.	[10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000,1001,1002,1003,1004,1005,1006,1007,1008,1009,1010,1011,1012,1013,1014,1015,1016,1017,1018,1019,1020,1021,1022,1023,1024,1025,1026,1027,1028,1029,1030,1031,1032,1033,1034,1035,1036,1037,1038,1039,1040,1041,1042,1043,1044,1045,1046,1047,1048,1049,1050,1051,1052,1053,1054,1055,1056,1057,1058,1059,1060,1061,1062,1063,1064,1065,1066,1067,1068,1069,1070,1071,1072,1073,1074,1075,1076,1077,1078,1079,1080,1081,1082,1083,1084,1085,1086,1087,1088,1089,1090,1091,1092,1093,1094,1095,1096,1097,1098,1099,1100,1101,1102,1103,1104,1105,1106,1107,1108,1109,1110,1111,1112,1113,1114,1115,1116,1117,1118,1119,1120,1121,1122,1123,1124,1125,1126,1127,1128,1129,1130,1131,1132,1133,1134,1135,1136,1137,1138,1139,1140,1141,1142,1143,1144,1145,1146,1147,1148,1149,1150,1151,1152,1153,1154,1155,1156,1157,1158,1159,1160,1161,1162,1163,1164,1165,1166,1167,1168,1169,1170,1171,1172,1173,1174,1175,1176,1177,1178,1179,1180,1181,1182,1183,1184,1185,1186,1187,1188,1189,1190,1191,1192,1193,1194,1195,1196,1197,1198,1199,1200,1201,1202,1203,1204,1205,1206,1207,1208,1209,1210,1211,1212,1213,1214,1215,1216,1217,1218,1219,1220,1221,1222,1223,1224,1225,1226,1227,1228,1229,1230,1231,1232,1233,1234,1235,1236,1237,1238,1239,1240,1241,1242,1243,1244,1245,1246,1247,1248,1249,1250,1251,1252,1253,1254,1255,1256,1257,1258,1259,1260,1261,1262,1263,1264,1265,1266,1267,1268,1269,1270,1271,1272,1273,1274,1275,1276,1277,1278,1279,1280,1281,1282,1283,1284,1285,1286,1287,1288,1289,1290,1291,1292,1293,1294,1295,1296,1297,1298,1299,1300,1301,1302,1303,1304,1305,1306,1307,1308,1309,1310,1311,1312,1313,1314,1315,1316,1317,1318,1319,1320,1321,1322,1323,1324,1325,1326,1327,1328,1329,1330,1331,1332,1333,1334,1335,1336,1337,1338,1339,1340,1341,1342,1343,1344,1345,1346,1347,1348,1349,1350,1351,1352,1353,1354,1355,1356,1357,1358,1359,1360,1361,1362,1363,1364,1365,1366,1367,1368,1369,1370,1371,1372,1373,1374,1375,1376,1377,1378,1379,1380,1381,1382,1383,1384,1385,1386,1387,1388,1389,1390,1391,1392,1393,1394,1395,1396,1397,1398,1399,1400,1401,1402,1403,1404,1405,1406,1407,1408,1409,1410,1411,1412,1413,1414,1415,1416,1417,1418,1419,1420,1421,1422,1423,1424,1425,1426,1427,1428,1429,1430,1431,1432,1433,1434,1435,1436,1437,1438,1439,1440,1441,1442,1443,1444,1445,1446,1447,1448,1449,1450,1451,1452,1453,1454,1455,1456,1457,1458,1459,1460,1461,1462,1463,1464,1465,1466,1467,1468,1469,1470,1471,1472,1473,1474,1475,1476,1477,1478,1479,1480,1481,1482,1483,1484,1485,1486,1487,1488,1489,1490,1491,1492,1493,1494,1495,1496,1497,1498,1499,1500,1501,1502,1503,1504,1505,1506,1507,1508,1509,1510,1511,1512,1513,1514,1515,1516,1517,1518,1519,1520,1521,1522,1523,1524,1525,1526,1527,1528,1529,1530,1531,1532,1533,1534,1535,1536,1537,1538,1539,1540,1541,1542,1543,1544,1545,1546,1547,1548,1549,1550,1551,1552,1553,1554,1555,1556,1557,1558,1559,1560,1561,1562,1563,1564,1565,1566,1567,1568,1569,1570,1571,1572,1573,1574,1575,1576,1577,1578,1579,1580,1581,1582,1583,1584,1585,1586,1587,1588,1589,1590,1591,1592,1593,1594,1595,1596,1597,1598,1599,1600,1601,1602,1603,1604,1605,1606,1607,1608,1609,1610,1611,1612,1613,1614,1615,1616,1617,1618,1619,1620,1621,1622,1623,1624,1625,1626,1627,1628,1629,1630,1631,1632,1633,1634,1635,1636,1637,1638,1639,1640,1641,1642,1643,1644,1645,1646,1647,1648,1649,1650,1651,1652,1653,1654,1655,1656,1657,1658,1659,1660,1661,1662,1663,1664,1665,1666,1667,1668,1669,1670,1671,1672,1673,1674,1675,1676,1677,1678,1679,1680,1681,1682,1683,1684,1685,1686,1687,1688,1689,1690,1691,1692,1693,1694,1695,1696,1697,1698,1699,1700,1701,1702,1703,1704,1705,1706,1707,1708,1709,1710,1711,1712,1713,1714,1715,1716,1717,1718,1719,1720,1721,1722,1723,1724,1725,1726,1727,1728,1729,1730,1731,1732,1733,1734,1735,1736,1737,1738,1739,1740,1741,1742,1743,1744,1745,1746,1747,1748,1749,1750,1751,1752,1753,1754,1755,1756,1757,1758,1759,1760,1761,1762,1763,1764,1765,1766,1767,1768,1769,1770,1771,1772,1773,1774,1775,1776,1777,1778,1779,1780,1781,1782,1783,1784,1785,1786,1787,1788,1789,1790,1791,1792,1793,1794,1795,1796,1797,1798,1799,1800,1801,1802,1803,1804,1805,1806,1807,1808,1809,1810,1811,1812,1813,1814,1815,1816,1817,1818,1819,1820,1821,1822,1823,1824,1825,1826,1827,1828,1829,1830,1831,1832,1833,1834,1835,1836,1837,1838,1839,1840,1841,1842,1843,1844,1845,1846,1847,1848,1849,1850,1851,1852,1853,1854,1855,1856,1857,1858,1859,1860,1861,1862,1863,1864,1865,1866,1867,1868,1869,1870,1871,1872,1873,1874,1875,1876,1877,1878,1879,1880,1881,1882,1883,1884,1885,1886,1887,1888,1889,1890,1891,1892,1893,1894,1895,1896,1897,1898,1899,1900,1901,1902,1903,1904,1905,1906,1907,1908,1909,1910,1911,1912,1913,1914,1915,1916,1917,1918,1919,1920,1921,1922,1923,1924,1925,1926,1927,1928,1929,1930,1931,1932,1933,1934,1935,1936,1937,1938,1939,1940,1941,1942,1943,1944,1945,1946,1947,1948,1949,1950,1951,1952,1953,1954,1955,1956,1957,1958,1959,1960,1961,1962,1963,1964,1965,1966,1967,1968,1969,1970,1971,1972,1973,1974,1975,1976,1977,1978,1979,1980,1981,1982,1983,1984,1985,1986,1987,1988,1989,1990,1991,1992,1993,1994,1995,1996,1997,1998,1999,2000,2001,2002,2003,2004,2005,2006,2007,2008,2009,2010,2011,2012,2013,2014,2015,2016,2017,2018,2019,2020,2021,2022,2023,2024,2025,2026,2027,2028,2029,2030,2031,2032,2033,2034,2035,2036,2037,2038,2039,2040,2041,2042,2043,2044,2045,2046,2047,2048,2049,2050,2051,2052,2053,2054,2055,2056,2057,2058,2059,2060,2061,2062,2063,2064,2065,2066,2067,2068,2069,2070,2071,2072,2073,2074,2075,2076,2077,2078,2079,2080,2081,2082,2083,2084,2085,2086,2087,2088,2089,2090,2091,2092,2093,2094,2095,2096,2097,2098,2099,2100,2101,2102,2103,2104,2105,2106,2107,2108,2109,2110,2111,2112,2113,2114,2115,2116,2117,2118,2119,2120,2121,2122,2123,2124,2125,2126,2127,2128,2129,2130,2131,2132,2133,2134,2135,2136,2137,2138,2139,2140,2141,2142,2143,2144,2145,2146,2147,2148,2149,2150,2151,2152,2153,2154,2155,2156,2157,2158,2159,2160,2161,2162,2163,2164,2165,2166,2167,2168,2169,2170,2171,2172,2173,2174,2175,2176,2177,2178,2179,2180,2181,2182,2183,2184,2185,2186,2187,2188,2189,2190,2191,2192,2193,2194,2195,2196,2197,2198,2199,2200,2201,2202,2203,2204,2205,2206,2207,2208,2209,2210,2211,2212,2213,2214,2215,2216,2217,2218,2219,2220,2221,2222,2223,2224,2225,2226,2227,2228,2229,2230,2231,2232,2233,2234,2235,2236,2237,2238,2239,2240,2241,2242,2243,2244,2245,2246,2247,2248,2249,2250,2251,2252,2253,2254,2255,2256,2257,2258,2259,2260,2261,2262,2263,2264,2265,2266,2267,2268,2269,2270,2271,2272,2273,2274,2275,2276,2277,2278,2279,2280,2281,2282,2283,2284,2285,2286,2287,2288,2289,2290,2291,2292,2293,2294,2295,2296,2297,2298,2299,2300,2301,2302,2303,2304,2305,2306,2307,2308,2309,2310,2311,2312,2313,2314,2315,2316,2317,2318,2319,2320,2321,2322,2323,2324,2325,2326,2327,2328,2329,2330,2331,2332,2333,2334,2335,2336,2337,2338,2339,2340,2341,2342,2343,2344,2345,2346,2347,2348,2349,2350,2351,2352,2353,2354,2355,2356,2357,2358,2359,2360,2361,2362,2363,2364,2365,2366,2367,2368,2369,2370,2371,2372,2373,2374,2375,2376,2377,2378,2379,2380,2381,2382,2383,2384,2385,2386,2387,2388,2389,2390,2391,2392,2393,2394,2395,2396,2397,2398,2399,2400,2401,2402,2403,2404,2405,2406,2407,2408,2409,2410,2411,2412,2413,2414,2415,2416,2417,2418,2419,2420,2421,2422,2423,2424,2425,2426,2427,2428,2429,2430,2431,2432,2433,2434,2435,2436,2437,2438,2439,2440,2441,2442,2443,2444,2445,2446,2447,2448,2449,2450,2451,2452,2453,2454,2455,2456,2457,2458,2459,2460,2461,2462,2463,2464,2465,2466,2467,2468,2469,2470,2471,2472,2473,2474,2475,2476,2477,2478,2479,2480,2481,2482,2483,2484,2485,2486,2487,2488,2489,2490,2491,2492,2493,2494,2495,2496,2497,2498,2499,2500,2501,2502,2503,2504,2505,2506,2507,2508,2509,2510,2511,2512,2513,2514,2515,2516,2517,2518,2519,2520,2521,2522,2523,2524,2525,2526,2527,2528,2529,2530,2531,2532,2533,2534,2535,2536,2537,2538,2539,2540,2541,2542,2543,2544,2545,2546,2547,2548,2549,2550,2551,2552,2553,2554,2555,2556,2557,2558,2559,2560,2561,2562,2563,2564,2565,2566,2567,2568,2569,2570,2571,2572,2573,2574,2575,2576,2577,2578,2579,2580,2581,2582,2583,2584,2585,2586,2587,2588,2589,2590,2591,2592,2593,2594,2595,2596,2597,2598,2599,2600,2601,2602,2603,2604,2605,2606,2607,2608,2609,2610,2611,2612,2613,2614,2615,2616,2617,2618,2619,2620,2621,2622,2623,2624,2625,2626,2627,2628,2629,2630,2631,2632,2633,2634,2635,2636,2637,2638,2639,2640,2641,2642,2643,2644,2645,2646,264	

[illegible]

se observaron primero en modelos animales (p. ej., anomalías cerebelosas (Yu et al., 2013)) o se encontraron solo después de una evaluación estructurada de imágenes de una serie de individuos (Hoch et al., 2017). En segundo lugar, como los individuos con síndrome de CHARGE tienen un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias de las vías respiratorias, los procedimientos bajo anestesia deben combinarse tanto como sea posible (Blake et al., 2009). Por lo tanto, la necesidad de mejorar las imágenes al tiempo que se reducen los riesgos justifica directrices para realizar neuroimágenes de forma óptima y eficiente. En conjunto, sostenemos que las recomendaciones estandarizadas para los protocolos de neuroimágenes podrían contribuir a la conciencia clínica de las anomalías craneales heterogéneas implicadas en el síndrome de CHARGE y mejorar la atención.

2 | RESUMEN DE LAS DIRECTRICES Y RECOMENDACIONES DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed el 17 de agosto de 2017 utilizando la cadena de búsqueda: ("CHARGE syndrome" OR "CHARGE association"

O CHD7) Y (guía* O consenso O recomendar* O "mejores prácticas" O "vigilancia"). Esto resultó en 112 resultados, de los cuales 42 contenían guías o recomendaciones útiles. Se encontraron otros 15 artículos con guías o recomendaciones mediante el examen de las referencias. La lista completa resultante con recomendaciones se presenta en la Tabla Suplementaria S1. A continuación, categorizamos las guías y recomendaciones de la literatura médica por sistema orgánico o como "generales" (véase la Tabla 1) y verificamos si estaban incluidas en la lista de verificación Trider (véanse la Figura 1 y la Tabla 1).

De las 73 recomendaciones formuladas, 53 estaban contempladas en la lista de verificación de Trider o en el documento que la acompaña. De las otras 20, solo una realmente "falta" en la lista: 12 estaban fuera del alcance de una lista de verificación de vigilancia clínica, seis eran demasiado detalladas para ser incluidas, y Una fue una recomendación de no realizar una prueba (evaluación suprarrenal). La recomendación faltante se refiere al consejo a padres, terapeutas y profesores para que tengan en cuenta los defectos del campo visual. Una última recomendación se incluyó en el artículo de Trider, pero no se incluyó en su lista de verificación. Trider aconseja realizar pruebas de detección a los pacientes con

TABLA 2 Recomendaciones de la literatura respecto al análisis de CHD7

Recomendación	Base de la recomendación	Referencias
La indicación para el análisis de CHD7 se puede determinar a través del diagrama de flujo proporcionado por Bergman et al.	Validado en una cohorte de 280 pacientes	Bergman, Janssen y otros. (2011)
La prueba de CHD7 puede confirmar un diagnóstico incierto en casos leves. pacientes afectados	Validado en cohortes de 280 y 28 pacientes	Bergman, Janssen, et al. (2011); Hale, Niederriter, Green y Martin (2016)
Si un padre tiene alguna característica del síndrome CHARGE, es adecuada una prueba genética molecular si se ha identificado una variante patogénica CHD7 en el probando.	Serie de casos de cinco familias	Jongmans y otros (2008)
Se debe realizar un array de todo el genoma en pacientes con síndrome CHARGE pero sin una mutación CHD7	Opinión de expertos	Corsten-Janssen y otros (2013)
El rendimiento del análisis MLPA es muy bajo en pacientes con síndrome CHARGE pero sin mutaciones causales de CHD7.	Cohorte de 54 pacientes: 1 delección de múltiples exones; varios informes de casos	Bergman y otros (2008); Wincent y cols. (2008); Wincent y cols. (2009)
El análisis de CHD7 debe realizarse en pacientes con un fenotipo de delección 22q11.2 sin haploinsuficiencia TBX1	5 mutaciones de CHD7 en 20 pacientes	Corsten-Janssen y otros (2013)
El análisis de CHD7 debe realizarse en pacientes con Síndrome de Kallmann que tienen al menos dos características CHARGE adicionales o canal semicircular anomalías	Rendimiento del 6% en (2 estudios combinados) 96 pacientes con síndrome de Kallmann/hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático normósico; pérdida auditiva enriquecida en probandos con síndrome de Kallmann y mutación CHD7 frente a sin mutación CHD7	Bergman et al. (2012); Costa-Barbosa et al. (2013); Jongmans et al. (2009)
CHD7 debería incluirse en paralelo masivo Paneles de genes de secuenciación para el diagnóstico en pacientes con cardiopatías sindrómicas	Opinión de expertos	Corsten-Janssen y otros (2014)
El análisis de CHD7 no debe realizarse de forma rutinaria en pacientes con defectos cardíacos conotruncales o del tabique auricular aislados.	Cohorte de 46 pacientes, sin mutaciones CHD7	Corsten-Janssen y otros. (2014)
El análisis de CHD7 no debe realizarse en pacientes con displasia septoóptica o hipopituitarismo sin características del síndrome CHARGE.	Cohorte de 100 pacientes, sin mutaciones CHD7	Gregory y otros (2013)

MLPA, amplificación de sonda dependiente de ligadura multiplex; TBX1, gen T-box 1.

Anomalías			
Estructura	Anomalia	Referencia	Referencias
Cabeza	Hipoplasia facial, disproporcionada	disproporcionada	Wardle et al. (2017)
	Hipoplasia		
Omnifaciales			
I	Hipoplasia	disproporcionada	Wardle et al. (2017)
Omnifaciales			
VII	Coloboma	hipoplásica	Wardle et al. (2017)
VIII	Hipoplasia	disproporcionada	Wardle et al. (2017)
IX	Hipoplasia	disproporcionada	Wardle et al. (2017)
XII	Hipoplasia	disproporcionada	Wardle et al. (2017)
Oreja			
Cóclea	Displasia, displasia, displasia	displasia	Wardle et al. (2017)
Oído	Hipoplasia, displasia, displasia	displasia	Wardle et al. (2017)
Semicircular canales			
Cerebro	Hipoplasia	displasia	Wardle et al. (2017)
Cerebelo	Hipoplasia	displasia	Wardle et al. (2017)
Ventriculos	Hipoplasia	displasia	Wardle et al. (2017)
Tronco	Hipoplasia	displasia	Wardle et al. (2017)
Idioma	Hipoplasia	displasia	Wardle et al. (2017)
Plutina	Hipoplasia	displasia	Wardle et al. (2017)

(Continúa)

TABLA (Continuado)				
Estructura	Anomalia	Relevancia	Recomendación	Referencias
Olfativo paraneuronal	Hipoplasia	Hipoplasia.	CHARGE CISS	(Bergman et al., 2011)
labial	hemis	Identificación	CHARGE personalización	(Bergman et al., 2011)
Coanas	óseas	Identificación	CHARGE; personalización	(Bergman et al., 2011)

Se cobra un cargo por la cirugía de implante coclear antes de los tres años; sin embargo, la casilla correspondiente a la etapa de implante coclear en su lista de verificación no está sombreada en la columna "infancia". Nuestra revisión indica que la lista de verificación de vigilancia Trider está bien respaldada por la literatura, con solo omisiones menores. Las recomendaciones respecto del análisis de CHD7, el gen causante del síndrome CHARGE, quedan fuera del alcance de la lista de verificación clínica destinada al seguimiento, pero hemos incluido un resumen de estas pautas en la Tabla 2.

Como se comentó en la introducción, actualmente no existen directrices formales para la imagenología craneal, si bien argumentamos que es una herramienta clínica importante que debe manejarse con cuidado. Las directrices que presentamos aquí para la imagenología craneal en pacientes con síndrome de CHARGE se basan en recomendaciones neurorradiológicas publicadas previamente (Asakura et al., 2008; Bergman, Janssen, et al., 2011; Fujita et al., 2009; Gregory et al., 2013; Pinto et al., 2005; Vesseur, Free, et al., 2016), además de los conocimientos actuales sobre anomalías neurorradiológicas detectables y variantes anatómicas en pacientes con síndrome de CHARGE (véase la Tabla 3).

3 | VALOR DIAGNÓSTICO DEL CRANEAL
IMÁGENES

Se recomienda la obtención de imágenes de los canales semicirculares en pacientes con Presentación atípica del síndrome para decidir si CHD7

Se justifica la realización de pruebas o para confirmar el diagnóstico clínico cuando se presenta CHD7

Las pruebas no revelan ninguna variante o solo una variante no clasificada (Bergman, Janssen, et al., 2011). Esto se debe a la aplasia o hipoplasia de los canales semicirculares.

Está presente en el 95% de los individuos con una variante patogénica en el CHD7

gen, lo que lo convierte en una de sus características clínicas más prevalentes (Abadie et al., 2000; Bauer, Goldin y Lusk, 2002; Lemmerling y otros, 1998; Morimoto et al., 2006; Tellier y otros, 1998; Wiener-Vacher, Amanou, Denise, Nancy y Manach, 1999). La configuración del laberinto en

El síndrome de CHARGE es típico: un vestíbulo malformado y aplásico o canales semicirculares hipoplásicos que a veces se combinan con malformación coclear. Estas anomalías ya se pueden observar en imágenes fetales (Tílea et al., 2006) y pueden, por sí solas, proporcionar una

Una primera pista valiosa hacia el diagnóstico.

La arrinencefalia es otra característica común en el síndrome CHARGE. (Legendre et al., 2012; Sanlaville et al., 2006) que se pueden observar en imágenes. Los nervios olfatorios pueden ser hipo o aplásicos, generalmente en Combinación con borramiento del surco olfatorio. Otros nervios craneales, En particular el nervio facial y el acústico, también pueden ser hipo o aplásicos.

Hoch et al. (2017) publicaron recientemente los hallazgos de la resonancia magnética del Cabeza y cuello de 10 personas con síndrome de CHARGE y se observó que las anomalías de la base del cráneo (9/10) a menudo estaban presentes además de anomalías del canal semicircular (10/10) e hipoplasia del sistema olfativo (10/10). Estas anomalías de la base del cráneo consistían en una Silla turca en forma de J y angulación dorsal del clivus. Estos hallazgos confirman los hallazgos de Fujita et al. (2009) y son consistentes con los Resultados preliminares de un estudio en el que analizamos el clivus de 23

Pacientes con CHARGE confirmado mediante resonancia magnética o tomografía computarizada. Descubrimos que La gran mayoría tenía un clivus anormal (Figura 2) [aún no publicado]

Estas observaciones sugieren que las anomalías del clivus pueden utilizarse como una herramienta diagnóstica adicional importante.

Por último, también pueden observarse anomalías orbitarias como la microftalmia y los colobomas, y anomalías nasales como la atresia de coanas.

en la resonancia magnética craneal.

Como se resume en la Tabla 3, existen múltiples características observables en la resonancia magnética o la tomografía computarizada craneal que pueden ayudar al diagnóstico clínico del síndrome de CHARGE. Estas incluyen hipoplasia del canal semicircular, hipoplasia o aplasia del nervio olfatorio y el surco olfatorio, hipoplasia o aplasia de otros pares craneales, anomalías del clivus, colobomas y atresia de coanas.

4 | VALOR DE LAS IMAGENOLÓGÍAS CRANEALES EN TRATAMIENTO Y MANEJO

4.1 | Pérdida auditiva

Entre el sesenta y el ochenta por ciento de los pacientes con síndrome de CHARGE tienen pérdida auditiva de moderada a grave, ya sea conductiva, neurosensorial o mixta (Blake, Hartshorne, Lawand, Dailor y Thelin, 2008).

Las pruebas auditivas combinadas con los hallazgos de la TC y la RMN son necesarias para (i) diagnosticar el tipo de pérdida auditiva; (ii) elegir el tipo óptimo de rehabilitación; y (iii) planificar un (posible) implante coclear (IC) o un implante auditivo de tronco encefálico (ITB). La TC y la RMN proporcionan información complementaria en esta situación: la anatomía ósea se estudia mejor con la TC, mientras que la RMN proporciona información adicional sobre el oído interno y permite...

Visualización del nervio vestibulococlear.

La patología del oído medio, como huesecillos displásicos o una ventana oval o redonda ausente/estenótica, se observa en la TC mastoidea en más del 70 % de los casos. Pacientes (Vesseur, Verbist, et al., 2016). En algunos de estos niños, un audífono osteointegrado (BAHA, a veces conocido como BCD, dispositivo de conducción ósea) puede ser una buena solución auditiva. Un BAHA permite la percepción del sonido al eludir el oído medio, siempre que la cóclea y el nervio auditivo estén intactos (Reinfeldt, Hakansson, Taghavi y Eeg-Olofsson, 2015). La hipoplasia o aplasia del nervio coclear se observa con relativa frecuencia en la CHARGE (Holcomb, Rumboldt y White, 2013), lo que reduce las posibilidades de IC. En estos casos, el cerebro auditivo

La implantación de un vástago puede ser una opción, aunque los resultados auditivos parecen ser menos exitosos mientras la cirugía sea más extensa que para los implantes cocleares (Colletti, Colletti, Mandala y Colletti, 2014).

Las imágenes por TC también proporcionan información adicional sobre los puntos de referencia quirúrgicos para la implantación coclear, como información detallada sobre los canales semicirculares laterales, que sirven como punto de referencia para Mastoidectomía. Por otro lado, un trayecto aberrante del nervio facial aumenta el riesgo de lesión perioperatoria y puede dificultar la cocleostomía (Vesseur, Free, et al., 2016). Las anomalías vasculares también pueden dificultar el procedimiento quirúrgico. Vesseur, Free, et al. (2016) publicaron recientemente una guía sobre la implantación de IC en CHARGE que abarca ampliamente las imágenes preoperatorias.

4.2 | Bulbos olfatorios e inducción de la pubertad

Estudios fetales encontraron arrinencefalia en 36 de 40 (90%) fetos con una variante patógena confirmada de CHD7 (Legendre et al., 2012). Esto se observa con menos frecuencia después del nacimiento, aunque la anosmia se diagnostica en aproximadamente el 80% de los individuos con síndrome CHARGE (Bergman, Bocca, et al., 2011). Bergman, Bocca, et al. (2011) demostraron que el olfato y el inicio espontáneo de la pubertad están correlacionados en el síndrome CHARGE: todos (11/11) los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico (HH) no podían oler, mientras que los pacientes sin HH tenían la capacidad de oler (4/4). Esta combinación de síntomas también se observa en el síndrome de Kallmann y se explica por factores comunes que facilitan la guía axonal para las neuronas olfativas y GnRH (Yanicostas, Herbomel, Dipietromaria y Soussi-Yanicostas, 2009).

La correlación entre la anosmia y la HH permite predecir la HH en pacientes con CHARGE que presentan anosmia, lo cual es útil porque después de los 3 meses de edad, la evaluación endocrinológica de la HH es imposible hasta el inicio de la pubertad. Por lo tanto, en niños sin evaluación endocrinológica antes de los 3 meses, la anosmia puede ayudar a predecir si será necesario inducir la pubertad. Dado que la evaluación formal del olfato es bastante compleja y solo es posible a partir de los 5 años (de desarrollo), y que un sentido del olfato deteriorado puede tener múltiples causas, la evidencia radiológica de aplasia o hipoplasia del nervio olfatorio/bulbo olfatorio puede ayudar en

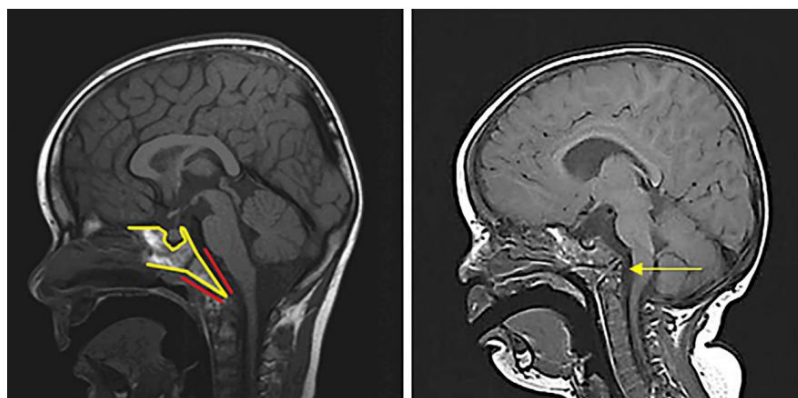


FIGURA 2 Anomalías del clivus en el síndrome de CHARGE. Anatomía normal (izquierda) y clivus de CHARGE típico en un niño de 22 meses (derecha). El clivus y la esfenobasiación se han marcado en amarillo, y el clivus se indica con líneas rojas.

CT AND MR SCANNING IN CHARGE SYNDROME	
Objective	Uniformity in MRI and CT scanning in CHARGE syndrome Awareness of difficult airway in patients with CHARGE syndrome
Background CHARGE syndrome is a rare congenital anomaly syndrome with a highly variable clinical spectrum. Common symptoms are coloboma of the eye (C), congenital heart defects (H), choanal atresia (A), retardation of growth or development (R), genital hypoplasia (G) and ear abnormalities (E). Additionally, cleft lip/palate, cranial nerve hypo- or aplasia and vestibular dysplasia are common. Individuals with CHARGE syndrome have a significantly increased risk of post-anesthesia airway complications due to a combination of factors, such as cranial nerve dysfunction and abnormal anatomy of the upper airways. The wide spectrum of symptoms in CHARGE syndrome requires imaging for several different indications. For many children, CT and MR imaging will have to be performed under anesthesia. To reduce the risk of anesthesia and minimize exposure to radiation, we recommend: - performing comprehensive CT and MRI scanning in one session - comprehensive pre-anesthesia screening, including cardiac screening, by a pediatric anesthesiologist	
Scans to be performed Indicated in all CHARGE patients: - CT temporal bone/mastoid - MRI brain On indication: CT thorax (larynx, trachea, bronchial tree), cervical MRI, preoperative navigational CT of choanae	
Typical abnormalities in cranial imaging in CHARGE syndrome - Cranial nerves: hypoplasia or aplasia of cranial nerves, aberrant course of the facial nerve, colobomata - Cochlea: various types of malformations - Middle ear: dysplasia of the stapes/incus, absent or stenotic oval and round windows, persistent petrosquamous sinus, aberrant emissary vein, underpneumatization of the mastoid - Semicircular canals and utriculus/vestibulum: aplasia or dysplasia - Brain: cerebellar vermis hypoplasia, ventriculomegaly, frontal lobe hypoplasia, ectopic posterior pituitary, anterior pituitary hypoplasia, hypo- or aplasia of the olfactory nerve/bulb and effacement of olfactory groove - Skull base: basioccipital hypoplasia, clivus hypoplasia, hypoplasia/J-shaped sella	
Advised scanning techniques and sequences <i>CT temporal bone</i> Patient in supine position; minimize radiation dose to the lens (e.g. scan parallel to the inferior orbitomeatal line) Scan range should include tegmen tympani up to the mastoid tip Axial acquired volume of the temporal bone. Perform volume scan acquisition if the target can be covered in one single rotation. Otherwise, perform a helical acquisition in 4-slice mode with 0.5-0.625mm as slice thickness (i.e. 4x0.5 mm or 4x0.625 mm collimation) Zoomed in reconstructions (field of view=90mm, slice thickness 0.5-0.625mm and same or halved image spacing) of each ear magnified separately, selecting an ultrahigh resolution reconstruction algorithm specific for bone: - axial plane: parallel to horizontal semicircular canal - coronal plane: perpendicular to axial MPR <i>MRI brain</i> The MR imaging should ideally be performed on a 1.5 or 3 Tesla MRI - Brain, including cerebellum: axial T2-TSE, 2D or 3D FLAIR, IR, SWI, DWI, and a sagittal MPRAGE through the entire brain and skull base. Sagittal T2 for additional imaging of cerebellar and clival pathology - Orbits and choanal area: axial T2 images and coronal STIR and T1 - Clivus: sagittal T1. In neonates, with less contrast between marrow and bone, T2 may be useful - Olfactory nerves: coronal T2-FSE from the frontal basis to the brain stem, to include the olfactory nerves and sulci. MPRAGE/3D T1/SPACE from the frontal basis, to the brain stem through to the level of the hypoglossal nerve, to include the olfactory nerves - Other cranial nerves and labyrinth: T2 CISS 3D from the level of the olfactory nerves through to the foramen magnum with sagittal and coronal reconstructed slices - Pituitary gland: small field of view sagittal and coronal T1 and T2 If the child is restless acquisitions with radial k-space filling (e.g. BLADE, PROPELLOR, MultiVane) may be used in order to minimize artifacts, while retaining the contrast and spatial resolution Acronyms and synonyms: CISS - Constructive Interference in the Steady State. Synonym: FIESTA-C; DWI - diffusion weighted images; FLAIR - fluid-attenuated Inversion recovery; IR - Inversion recovery; MPRAGE - Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo. Synonyms: 3D T1-TFE; 3D BRAVO; PROPELLOR - Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction. Synonym: MultiVane; STIR - short T1 inversion recovery; SWI - susceptibility weighted images; TSE - turbo spin echo. Synonym: FSE	

Centre of Expertise for CHARGE syndrome, University Medical Center Groningen, the Netherlands

FIGURA 3 Guía para la obtención de imágenes por TC y RM en el síndrome de CHARGE

Predecir el riesgo de HH en pacientes. Sin embargo, dado que las imágenes olfativas no son un predictor perfecto del sentido del olfato, las imágenes olfativas... por sí solo no es suficiente para determinar el estado de HH.

4.3 | Otras anomalías cerebrales

La resonancia magnética ha revelado diversas anomalías cerebrales en el síndrome CHARGE (Hoch et al., 2017). En casos específicos, la presencia de

Las anomalías cerebrales detectadas en la resonancia magnética pueden explicar una característica clínica particular en un paciente. Por ejemplo, el daño postasfíxia puede explicar un retraso grave en el desarrollo, por lo demás inesperado, en un niño con síntomas leves en general. Sin embargo, predecir los síntomas clínicos a partir de las anomalías detectadas en la resonancia magnética es más difícil. Por ejemplo, aunque la displasia o hipoplasia cerebelosa es bastante común en el síndrome de CHARGE (Yu et al., 2013), hasta la fecha no se ha descrito ninguna relación con la ataxia (Sohn et al., 2016). La investigación sobre la relevancia clínica de las anomalías cerebelosas está en curso.

5 | INVESTIGACIÓN E IMAGENOLÓGIA CRANEAL

Desde la identificación de CHD7 como el gen causal del síndrome CHARGE, se han desarrollado varios modelos animales, siendo los modelos murinos los más estudiados. Esto ha llevado a la identificación en ratones de características anatómicas significativas que se desconocían o que solo se describían anecdóticamente en individuos con síndrome CHARGE. El mejor ejemplo de esto es la hipoplasia del vermis cerebeloso. Las anomalías del cerebelo se mencionaron esporádicamente en artículos sobre el síndrome CHARGE, pero fue solo después de la identificación en ratones de la función de Chd7 en el organizador istmico que se realizó un estudio sistemático de resonancias magnéticas humanas.

Se revelaron anomalías cerebelosas en al menos la mitad de los individuos con Síndrome de CHARGE (Haldipur y Millen, 2013; Yu et al., 2013).

Jiang et al. (2012) describieron anomalías de la línea media telencefálica en un modelo de ratón con una mutación sin sentido en Chd7. Estos ratones tenían Arrhinencefalia, dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales, reducción de la corteza cerebral y fallo en el cruce del cuerpo caloso. Como se describió anteriormente, la arrhinencefalia es una característica bien conocida de CHARGE, pero no fue hasta hace poco que se describieron ventriculomegalia y anomalías del cuerpo caloso en pacientes con CHARGE (Hoch et al., 2017; Jiang et al., 2012).

Sperry et al. (2014) encontraron varias características fenotípicas bien conocidas en humanos con síndrome CHARGE en ratones con deficiencia condicional de Foxg1 y Wnt1, pero también observaron anomalías en los huesos del cráneo, como displasia de los huesos frontal, parietal y occipital, e hipoplasia del maxilar (Sperry et al., 2014). Estas mismas anomalías no se observaron en ratones heterocigotos Chd7 y no se han descrito en humanos, pero, como se describió anteriormente, el clivus y

Las anomalías petrosas son comunes en personas con síndrome de CHARGE.

Las anomalías del oído interno y medio (hueso petroso) se han estudiado ampliamente en humanos y ratones debido a su efecto sobre la audición. Por lo tanto, la mayoría de las anomalías anatómicas observadas en ratones deficientes en Chd7 ya se habían documentado extensamente en individuos con síndrome CHARGE. Sin embargo, una característica menos conocida es la fusión, similar a la otosclerosis, de la platina del estribo con la ventana oval coclear, descrita por Ogier et al. (2014) en ratones Looper. Un estudio reciente de imágenes de TC del hueso petroso de individuos con síndrome CHARGE mostró que, además de las anomalías (conocidas) de la ventana oval, el estribo era displásico o no identificable en la mitad de los oídos con ventana oval estenótica (Vesseur, Verbist, et al.,

2016).

Es evidente que los investigadores que estudian modelos animales están interesados en aplicar sus hallazgos a los humanos. Realizar resonancias magnéticas o tomografías computarizadas en niños con síndrome de CHARGE únicamente con fines de investigación es éticamente difícil de aceptar, especialmente porque la mayoría de los niños deberán ser sedados, con el riesgo de presentar problemas respiratorios posteriores a la sedación. Sin embargo, cuando existe una indicación clínica para realizar estudios de imagen, realizarlos lo más completos y detallados posible ayuda tanto a las personas con síndrome de CHARGE a obtener un diagnóstico más preciso y completo como a los investigadores a obtener una visión más completa y completa de las características del síndrome de CHARGE.

6 | GUÍA PARA LA IMAGENOLÓGIA CRANEAL

Según nuestra experiencia, en cada persona con CHARGE, diferentes especialistas médicos suelen realizar una amplia variedad de exploraciones. Esto da lugar a exploraciones con diferentes niveles de integridad y secuencias. Otra complicación es que las exploraciones suelen realizarse en diferentes hospitales y a los padres les puede resultar difícil recordar si se realizaron las imágenes y dónde, lo que demuestra que los primeros años de los niños con síndrome de CHARGE suelen ser agitados y abrumadores.

Las personas con síndrome de CHARGE suelen someterse a numerosos procedimientos bajo anestesia (Blake et al., 2009). Para reducir el riesgo de anestesia recurrente y minimizar la exposición a la radiación, las neuroimágenes deben realizarse preferentemente en una sola sesión eficiente. Con este objetivo, una guía radiológica que combine la TC y la RMN y describa las secuencias correctas puede permitir una evaluación radiológica diagnóstica precisa de la anatomía craneal y auditiva en una sola sesión. Esta guía se presenta en la Figura 3. En niños de hasta 6 meses de edad, el riesgo innecesario de la anestesia puede evitarse envolviéndolos (duración de la TC: 0,5-2 min, duración de la RMN: aproximadamente 30 min). En nuestra opinión, evitar la anestesia innecesaria es más importante que la pequeña probabilidad de movimiento.

Artefactos en la resonancia magnética de un bebé envuelto en pañales.

7 | CONCLUSIÓN

El síndrome de CHARGE es una entidad compleja con una amplia gama de consecuencias congénitas, anomalías y síntomas clínicos. La multitud de problemas que

Las personas con síndrome CHARGE se enfrentan, sobre todo en los primeros años de vida, a grandes desafíos. aumenta el riesgo de que su atención sea fragmentada o incompleta. Nuestra La revisión confirma que la lista de verificación de Trider proporciona un buen respaldo. Marco para la vigilancia clínica. Nuestra guía para la imagenología craneal. Proporciona una ayuda a los médicos para brindar una atención precisa y óptima. al tiempo que limita los procedimientos anestésicos riesgosos y puede permitir más Investigación eficaz sobre las anomalías craneales en el síndrome de CHARGE.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Agradecemos a Jackie Senior y Kate McIntyre por editar el manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

ORCIDO

Christa M. de Geus  <http://orcid.org/0000-0002-7996-056X>

Conny MA van Ravenswaaij-Arts  <http://orcid.org/0000-0002-8744-1305>

REFERENCIAS

Abadie, V., Wiener-Vacher, S., Morisseau-Durand, MP, Poree, C., Amiel, J., Amanou, L., ... Manac'h, Y. (2000). Anomalías vestibulares en CHARGE

Síndrome: Investigaciones sobre el desarrollo postural y sus consecuencias. *Revista Europea de Pediatría*, 159, 569–574.

Arndt, S., Laszig, R., Beck, R., Schild, C., Maier, W., Birkenhager, R., ... Aschendorff, A. (2010). Espectro de trastornos auditivos y su manejo en niños con síndrome CHARGE. *Otología y Neurología*, 31, 67–73.

Asakura, Y., Toyota, Y., Muroya, K., Kurosawa, K., Fujita, K., Aida, N., ... Adachi, M. (2008). Estudios endocrinos y radiológicos en pacientes con síndrome de CHARGE confirmado molecularmente. *Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo*, 93, 920–924.

Asher, BF, McGill, TJ, Kaplan, L., Friedman, EM, y Healy, GB (1990). Complicaciones de la vía aérea en la asociación CHARGE. *Archivos de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*, 116, 594-595.

Bauer, PW, Wippold, FJ, 2.º, Goldin, J., y Lusk, RP (2002). Implante coclear en niños con asociación CHARGE. *Archivos de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello*, 128, 1013-1017.

Bergman, JE, Blake, KD, Bakker, MK, du Marchie Sarvaas, GJ, Free, RH y Ravenswaaij-Arts, CM (2010). Muerte en el síndrome CHARGE después del período neonatal. *Genética clínica*, 77, 232–240.

Bergman, JE, Bocca, G., Hoefsloot, LH, Meiners, LC y Ravenswaaij-Arts, CM (2011a). La anosmia predice hipogonadismo hipogonadotrópico en el síndrome CHARGE. *Revista de Pediatría*, 158, 474–479.

Bergman, JE, de Ronde, W., Jongmans, MC, Woffenbuttel, BH, Drop, SL, Hermus, A., ... van Ravenswaaij-Arts, CM (2012). Los resultados del análisis CHD7 en pacientes clínicamente bien caracterizados con síndrome de Kallmann. *Revista de endocrinología clínica y metabolismo*, 97, E858–E862.

Bergman, JE, de Wijs, I., Jongmans, MC, Admiraal, RJ, Hoefsloot, LH y Ravenswaaij-Arts, CM (2008). Las alteraciones en el número de copias del exón del gen CHD7 no son una causa importante de CHARGE y del síndrome similar a CHARGE. *Revista europea de genética médica*, 51, 417–425.

Bergman, JE, Janssen, N., Hoefsloot, LH, Jongmans, MC, Hofstra, RM y van Ravenswaaij-Arts, CM (2011b). Mutaciones en CHD7 y síndrome CHARGE: Implicaciones clínicas de un fenotipo en expansión. *Journal of Medical Genetics*, 48, 334–342.

Blake, K., Kirk, JM, y Ur, E. (1993). Crecimiento en la asociación CHARGE. *Archivos de enfermedades en la infancia*, 68, 508–509.

Blake, K., Maccuspie, J., Hartshorne, TS, Roy, M., Davenport, SL y Corsten, G. (2009). Eventos posoperatorios de la vía aérea en personas con síndrome de CHARGE. *Revista Internacional de Otorrinolaringología Pediátrica*, 73, 219–226.

Blake, KD y Brown, D. (1993). Asociación CHARGE: una mirada al futuro: la voz de un grupo de apoyo familiar. *Cuidado Infantil, Salud y Desarrollo*, 19, 395–409.

Blake, KD, Davenport, SL, Hall, BD, Hefner, MA, Pagon, RA, Williams, MS, ... Graham, JM, Jr. (1998). Asociación CHARGE: Actualización y revisión para el pediatra de atención primaria. *Pediatría Clínica*, 37, 159-173.

Blake, KD, Hartshorne, TS, Lawand, C., Dailor, AN y Thelin, JW (2008). Manifestaciones de los nervios craneales en el síndrome CHARGE. *American Journal of Medical Genetics, Parte A*, 146, 585–592.

Blake, KD, Russell-Eggitt, IM, Morgan, DW, Ratcliffe, JM y Wyse, RK (1990). ¿Quién está en CHARGE? Manejo multidisciplinario de pacientes con asociación CHARGE. *Archivos de Enfermedades en la Infancia*, 65, 217-223.

Butler, DP, Henry, FP, Leckenby, JI y Grobelaar, AO (2014). Incidencia de agenesia de vasos faciales en pacientes con parálisis facial congénita sindrómica. *Cirugía Plástica y Reconstructiva*, 134, 955e–958e.

Chopra, C., Baretto, R., Duddridge, M. y Browning, MJ (2009). Inmunodeficiencia de células T en el síndrome CHARGE. *Acta Paediatrica*, 98, 408–410.

Colletti, L., Colletti, G., Mandala, M. y Colletti, V. (2014). El dilema terapéutico de la deficiencia del nervio coclear: ¿Implante coclear o de tronco encefálico? *Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello*, 151, 308–314.

Corsten-Janssen, N., du Marchie Sarvaas, GJ, Kerstjens-Frederikse, WS, Hoefsloot, LH, van Beynum, IM, Kapusta, L. y van Ravenswaaij-Arts, CM (2014). Las mutaciones CHD7 no son una causa importante de enfermedad auriculoventricular

Defectos cardíacos septales y conotruncales. *Revista Americana de Genética Médica, Parte A*, 164A, 3003–3009.

Corsten-Janssen, N., Saitta, SC, Hoefsloot, LH, McDonald-McGinn, DM, Driscoll, DA, Derks, R., ... van Ravenswaaij-Arts, CM (2013). Mayor solapamiento clínico entre el síndrome de delección 22q11.2 y el síndrome CHARGE de lo que se suele anticipar. *Molecular Syndromology*, 4, 235–245.

Corsten-Janssen, N., van Ravenswaaij-Arts, CMA y Kapusta, L. (2016). Anomalías congénitas del arco vascular en el síndrome de CHARGE: Una característica frecuente con riesgo de comorbilidad. *IJC Heart & Vasculture*, 12, 21–25.

Costa-Barbosa, FA, Balasubramanian, R., Keefe, KW, Shaw, ND, Al-Tassan, N., Plummer, L., ... Crowley, WF, Jr. (2013). Priorización de las pruebas genéticas en pacientes con síndrome de Kallmann mediante fenotipos clínicos. *Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo*, 98, E943–E953.

Dobbelsteyn, C., Peacocke, SD, Blake, K., Crist, W. y Rashid, M. (2008). Dificultades alimentarias en niños con síndrome CHARGE: Prevalencia, factores de riesgo y pronóstico. *Disfagia*, 23, 127–135.

Doyle, C. y Blake, K. (2005). Escoliosis en CHARGE: Un estudio prospectivo y dos informes de casos. *Revista Americana de Genética Médica, Parte A*, 133A, 340–343.

Edwards, BM, Kileny, PR y Van Riper, LA (2002). Síndrome de CHARGE: Una ventana de oportunidad para la intervención audiológica. *Pediatría*, 110, 119–126.

Forward, KE, Cummings, EA y Blake, KD (2007). Factores de riesgo de mala salud ósea en adolescentes y adultos con síndrome de CHARGE. *Revista estadounidense de genética médica, parte A*, 143, 839–845.

Fujita, K., Aida, N., Asakura, Y., Kurosawa, K., Niwa, T., Muroya, K., ... Inoue, T. (2009). Desarrollo anormal del basioccipucio en el síndrome CHARGE. *AJNR Revista Estadounidense de Neurorradiología*, 30, 629–634.

Gregory, LC, Gevers, EF, Baker, J., Kasia, T., Chong, K., Josifova, DJ, ... Dattani, MT (2013). Anomalías hipofisarias estructurales asociadas con el síndrome CHARGE. *Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo*, 98, E737–E743.

Haldipur, P., y Millen, KJ (2013). Déficits en la identidad temprana del tubo neural detectados en el síndrome CHARGE. *Elife*, 2, e01873.

Hale, CL, Niederriter, AN, Green, GE y Martin, DM (2016). Fenotipos atípicos asociados con variantes patogénicas de CHD7 y una propuesta para ampliar los criterios de diagnóstico clínico del síndrome CHARGE. *American Journal of Medical Genetics, Parte A*, 170A, 344–354.

Harris, J., Robert, E. y Kallen, B. (1997). Epidemiología de la atresia de coanas con especial referencia a la asociación CHARGE. *Pediatría*, 99, 363–367.

Hartshorne, TS, Nicholas, J., Grialou, TL y Russ, JM (2007). Síndrome de función ejecutiva a cargo. *Neuropsicología Infantil*, 13, 333–344.

Hoch, MJ, Patel, SH, Jethanamest, D., Win, W., Fatterpekar, GM, Roland, JT y Hagiwara, M. (2017). Hallazgos de resonancia magnética de cabeza y cuello en el síndrome de CHARGE. *American Journal of Neuroradiology*, <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5297> (publicación electrónica previa a su impresión).

Holcomb, MA, Rumboldt, Z., y White, DR (2013). Deficiencia del nervio coclear en niños con síndrome CHARGE. *Laringoscopia*, 123, 793–796.

Hudson, A., Macdonald, M. y Blake, K. (2016). Empaque y conductas alimentarias problemáticas en el síndrome CHARGE: Un análisis cualitativo. *Revista Internacional de Otorrinolaringología Pediátrica*, 82, 107–115.

Issekutz, KA, Graham, JM, Jr., Prasad, C., Smith, IM y Blake, KD (2005). Análisis epidemiológico del síndrome CHARGE: Resultados preliminares de un estudio canadiense. *American Journal of Medical Genetics, Parte A*, 133, 309–317.

Jiang, X., Zhou, Y., Xian, L., Chen, W., Wu, H. y Gao, X. (2012). La mutación en chd7 causa la expresión errónea de bmp4 y defectos del desarrollo en la línea media telencefálica. *The American Journal of Pathology*, 181, 626–641.

Jongmans, MC, Hoefsloot, LH, van der Donk, KP, Admiraal, RJ, Magee, A., van de Laar, I., ... van Ravenswaaij, CM (2008). Síndrome CHARGE familiar y el gen CHD7: un error recurrente

- Mutación, recurrencia intrafamiliar y variabilidad. *American Journal of Medical Genetics* Parte A, 146, 43–50.
- Jongmans, MC, Ravenswaaij-Arts, CM, Pitteloud, N., Ogata, T., Sato, N., Claahsen-van der Grinten, HL, ... Hoefsloot, LH (2009). Mutaciones de CHD7 en pacientes con diagnóstico inicial de síndrome de Kallmann: la superposición clínica con el síndrome CHARGE. *Clinical Genetics*, 75, 65–71.
- Laitinen, EM, Tommiska, J., Sane, T., Vaaralahti, K., Toppari, J. y Raivio, T. (2012). Hipogonadismo hipogonadotrópico congénito reversible en pacientes con mutaciones en CHD7, FGFR1 o GNRHR. *PLoS ONE*, 7, e39450.
- Lalani, SR, Hefner, MA, Belmont, JW y Davenport, SLH (2012). Síndrome de CARGA. En RA Pagon, MP Adam, HH Ardinger y otros. (Eds.), *GeneReviews®*. Seattle (WA): Universidad de Washington, Seattle.
- Lanson, BG, Green, JE, Roland, JT, Jr., Lalwani, AK y Waltzman, SB (2007). Implante coclear en niños con síndrome de CHARGE: Decisiones terapéuticas y resultados. *Laringoscopia*, 117, 1260–1266.
- Legendre, M., Gonzales, M., Goudefroye, G., Bilan, F., Parisot, P., Perez, MJ, ... Attie-Bitach, T. (2012). Espectro prenatal del síndrome CHARGE en 40 fetos con mutaciones CHD7. *Revista de genética médica*, 49, 698–707.
- Lemmerling, M., Dhooge, I., Mollet, P., Mortier, G., Van Cauwenberge, P. y Kunnen, M. (1998). TC del hueso temporal en la asociación CHARGE. *Neurorradiología*, 40, 462–465.
- Marcos, S., Sarfati, J., Leroy, C., Fouveau, C., Parent, P., Metz, C., ... Dode, C. (2014). La prevalencia de mutaciones de sentido erróneo frente a mutaciones truncantes en CHD7 es mayor en pacientes con síndrome de Kallmann que en pacientes con CHARGE típico. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99, E2138–E2143.
- McMain, K., Robitaille, J., Smith, I., Johnson, J., Wood, E., Tremblay, F. y Blake, K. (2008). Características oculares del síndrome CHARGE. *Revista de la AAOPOS*, 12, 460–465.
- Morimoto, AK, Wiggins, RH, III, Hudgins, PA, Hedlund, GL, Hamilton, B., Mukherji, SK, ... Harnsberger, HR (2006). Ausencia de canales semicirculares en el síndrome CHARGE: espectro radiológico de hallazgos. *AJNR Revista estadounidense de neurorradiología*, 27, 1663–1671.
- Ogier, JM, Carpinelli, MR, Arhatari, BD, Symons, RC, Kile, BT y Burt, RA (2014). La deficiencia de CHD7 en el "looper", un nuevo modelo murino del síndrome CHARGE, provoca malformación oscular, otosclerosis y pérdida auditiva. *PLoS ONE*, 9, e97559.
- Pinto, G., Abadie, V., Mesnage, R., Blustajn, J., Cabrol, S., Amiel, J., ... Netchine, I. (2005). El síndrome CHARGE incluye hipogonadismo hipogonadotrópico y desarrollo anormal del bulbo olfatorio. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90, 5621–5626.
- Ragan, DC, Casale, AJ, Rink, RC, Cain, MP y Weaver, DD (1999). Anomalías genitourinarias en la asociación CHARGE. *Revista de Urología*, 161, 622–625.
- Reinfeldt, S., Hakansson, B., Taghavi, H. y Eeg-Olofsson, M. (2015). Nuevos avances en implantes auditivos de conducción ósea: Una revisión. *Medical Devices (Auckland)*, 8, 79–93.
- Roger, G., Morisseau-Durand, MP, Van Den Abbeele, T., Nicollas, R., Triglia, J. M., Narcy, P., ... Garabedian, EN (1999). La asociación CHARGE: El papel de la traqueotomía. *Archivos de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello*, 125, 33–38.
- Russell-Eggitt, IM, Blake, KD, Taylor, DS y Wyse, RK (1990). El ojo en la asociación CHARGE. *British Journal of Ophthalmology*, 74, 421–426.
- Sanlaville, D., Etchevers, HC, Gonzales, M., Martinovic, J., Clement-Ziza, M., Delezoide, AL, ... Attie-Bitach, T. (2006). El espectro fenotípico del síndrome CHARGE en fetos con mutaciones truncantes de CHD7 se correlaciona con la expresión durante el desarrollo humano. *Revista de genética médica*, 43, 211–217.
- Sato, N., Hasegawa, T., Hasegawa, Y., Arisaka, O., Ozono, K., Amemiya, S., ... Tanaka, T. (2015). Situación del tratamiento del hipogonadismo hipogonadotrópico masculino en pediatría y propuesta de testosterona y
- Protocolos de terapia de reemplazo de gonadotropinas. *Endocrinología Pediátrica Clínica*, 24, 37–49.
- Sohn, YB, Ko, JM, Shin, CH, Yang, SW, Chae, JH y Lee, KA (2016). Hipoplasia del vermis cerebeloso en el síndrome de CHARGE: Caracterización clínica y molecular de 18 pacientes coreanos no emparentados. *Journal of Human Genetics*, 61, 235–239.
- Song, MH, Cho, HJ, Lee, HK, Kwon, TJ, Lee, WS, Oh, S., ... Kim, Reino Unido (2011). Análisis mutacional de CHD7 y consideraciones clínicas para la rehabilitación auditiva en pacientes sordos con síndrome CHARGE. *PLoS ONE*, 6, e24511.
- Sperry, ED, Hurd, EA, Durham, MA, Reamer, EN, Stein, AB y Martin, DM (2014). La proteína de remodelación de la cromatina CHD7, mutada en el síndrome CHARGE, es necesaria para el correcto desarrollo craneofacial y traqueal. *Developmental Dynamics*, 243, 1055–1066.
- Stack, CG y Wyse, RK (1991). Incidencia y manejo de los problemas de la vía aérea en la asociación CHARGE. *Anestesia*, 46, 582–585.
- Tellier, AL, Cormier-Daire, V., Abadie, V., Amiel, J., Sigaudy, S., Bonnet, D., ... Lyonnet, S. (1998). Síndrome CHARGE: Reporte de 47 casos y revisión. *Revista estadounidense de genética médica*, 76, 402–409.
- Thelin, JW, y Fussner, JC (2005). Factores relacionados con el desarrollo de la comunicación en el síndrome CHARGE. *American Journal of Medical Genetics, Parte A*, 133, 282–290.
- Tilea, B., Garel, C., Menez, F., Vuillard, E., Elmaleh-Berges, M., Delezoide, AL y Sebag, G. (2006). Contribución de la resonancia magnética fetal al diagnóstico de anomalías del oído interno: informe de dos casos. *Radiología pediátrica*, 36, 149–154.
- Trider, CL, Arra-Robar, A., van Ravenswaaij-Arts, C. y Blake, K. (2017). Desarrollo de una lista de verificación para el síndrome CHARGE: Supervisión de la salud a lo largo de la vida (de la cabeza a los pies). *American Journal of Medical Genetics, Parte A*, 173, 684–691.
- Trider, CL y Blake, K. (2012). Apnea obstructiva del sueño en un paciente con síndrome de CHARGE. *Informes de casos en otorrinolaringología*, 2012, 907032.
- Verloes, A. (2005). Criterios diagnósticos actualizados para el síndrome de CHARGE: Una propuesta. *American Journal of Medical Genetics, Parte A*, 133, 306–308.
- Vesseur, A., Free, R., Langereis, M., Snels, C., Snik, A., Ravenswaaij-Arts, C. y Mylanus, E. (2016a). Sugerencias para una guía para la implantación coclear en el síndrome CHARGE. *Otología y neurología*, 37, 1275–1283.
- Vesseur, AC, Verbist, BM, Westerlaan, HE, Kloostera, FJJ, Admiraal, RJC, van Ravenswaaij-Arts, CMA, ... Mylanus, EAM (2016b). Hallazgos en TC del hueso temporal en el síndrome CHARGE: Aspectos de importancia en la cirugía de implante coclear. *Archivos europeos de otorrinolaringología*, 273, 4225–4240.
- Wheeler, PG, Quigley, CA, Sadeghi-Nejad, A., y Weaver, DD (2000). Hipogonadismo y asociación CHARGE. *Revista Americana de Genética Médica*, 94, 228–231.
- White, DR, Giambra, BK, Hopkin, RJ, Daines, CL y Rutter, MJ (2005). Aspiración en niños con síndrome de CHARGE. *Revista Internacional de Otorrinolaringología Pediátrica*, 69, 1205–1209.
- Wiener-Vacher, SR, Amanou, L., Denise, P., Narcy, P. y Manach, Y. (1999). Función vestibular en niños con la asociación CHARGE. *Archivos de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello*, 125, 342–347.
- Wincent, J., Holmberg, E., Stromland, K., Solter, M., Mirzaei, L., Djureinovic, T., ... Schoumans, J. (2008). Espectro de mutación de CHD7 en 28 pacientes suecos con diagnóstico de síndrome CHARGE. *Clinical Genetics*, 74, 31–38.
- Wincent, J., Schulze, A. y Schoumans, J. (2009). Detección de delecciones de CHD7 mediante MLPA en pacientes con síndrome CHARGE con un fenotipo menos típico. *European Journal of Medical Genetics*, 52, 271–272.
- Wong, MT, Lambeck, AJ, van der Burg, M., la Bastide-van Gemert, S., Hogendorf, LA, van Ravenswaaij-Arts, CM y Scholvinck, EH (2015). Disfunción inmunitaria en niños con síndrome CHARGE: Un estudio transversal. *PLoS ONE*, 10, e0142350.
- Wong, MT, van Ravenswaaij-Arts, CM, Munns, CF, Hsu, P., Mehr, S. y Bocca, G. (2016). La insuficiencia suprarrenal central no es una característica común en el síndrome CHARGE: Un estudio transversal en dos cohortes. *Journal of Pediatrics*, 176, 150–155.

Writzl, K., Cale, CM, Pierce, CM, Wilson, LC y Hennekam, RC (2007).

Anormalidades inmunológicas en el síndrome CHARGE. *Revista Europea de Genética Médica*, 50, 338–345.

Wyse, RK, al-Mahdawi, S., Burn, J. y Blake, K. (1993). Cardiopatía congénita Enfermedad en asociación con CHARGE. *Cardiología Pediátrica*, 14, 75–81.

Yanicostas, C., Herbomel, E., Dipietromaria, A. y Soussi-Yanicostas, N. (2009). La anosmina-1a es necesaria para la fasciculación y la orientación terminal de los axones de las neuronas sensoriales olfativas en el sistema olfativo del pez cebra. *Endocrinología molecular y celular*, 312, 53–60.

Yu, T., Meiners, LC, Danielsén, K., Wong, MT, Bowler, T., Reinberg, D., ... Basson, MA (2013). La desregulación del factor de crecimiento fibroso (FGF) y la expresión génica homeótica subyacen a la hipoplasia del vermis cerebeloso en el síndrome de CHARGE. *Elife*, 2, e01305.



CHRISTA M. DE GEUS es médica en

Se está formando como genetista clínica. Actualmente cursa su doctorado, centrado en los síntomas neurológicos del síndrome de CHARGE.



ROLIEN H. FREE, MD, PhD, es un otorrinolaringólogo-otólogo/otorrinolaringólogo pediátrico cuyo enfoque particular es la cirugía de oídos y la implantación coclear. Ella tiene pub- Se ha publicado extensamente sobre este tema, incluyendo artículos sobre hallazgos radiológicos, cóclea implantación y desarrollo del lenguaje del habla

Desarrollo en pacientes con CHARGE. Es otorrinolaringóloga del centro de especialización CHARGE en Groningen, Países Bajos.



BERIT M. VERBIST es un especialista en cabeza y cuello radiólogo en la Universidad Médica de Leiden Centro con interés específico en otología y neurología. Su investigación en esa área Se centra en la implantación coclear. Tiene publicado sobre anomalías en las imágenes en Síndrome de CHARGE y su relevancia para implantación coclear.



DEBORAH A. SIVAL, MD, PhD, es pediatra neurólogo, con un interés específico en la campo del desarrollo fetal y neonatal Neurología. Ella es la neuróloga pediátrica involucrado en el centro de experiencia CHARGE en Groningen, Países Bajos.



La Dra. **KIM BLAKE** es profesora de Pediatría en Facultad de Medicina de la Universidad de Dalhousie y una Pediatra general en IWK Health Centro en Halifax, Canadá. Ella es una Experta internacional en el síndrome CHARGE. Dirige una clínica multidisciplinaria para el síndrome CHARGE en la región atlántica canadiense, en un importante centro pediátrico de atención terciaria (Centro de Salud IWK) en Halifax.



La Dra. **Linda C. Meiners** es neurorradióloga pediátrica. Colabora con el centro de especialización CHARGE en Groningen desde 2009.



CONNY MA VAN RAVENSWAAIJ-ARTS, MD, PhD es consultor en Genética Clínica y

Catedrática de Dismorfología en el Departamento de Genética del Centro Médico Universitario de Groningen (Países Bajos). Sus proyectos de investigación se centran en los síndromes del neurodesarrollo, con especial interés en el síndrome de CHARGE y los

trastornos cromosómicos raros. Coordina un centro acreditado de especialización en ambos trastornos y es miembro de la Red Europea de Referencia.

ITACA.

INFORMACIÓN DE APOYO

Se puede encontrar información de apoyo adicional en línea en

Pestaña de información complementaria para este artículo.

Cómo citar este artículo: de Geus CM, Free RH, Verbist BM, et al. Directrices sobre el síndrome CHARGE y el eslabón perdido: Imágenes craneales. *Am J Med Genet Parte C Semin Med Genet*. 2017;175C:450–464. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31593>