

# CHARGE 증후군 환자에서 호흡기 문제에 관한 분석: 단일 기관 연구

송상미<sup>1</sup>, 박미란<sup>1,2</sup>, 김지현<sup>1,2</sup>, 최연아<sup>3</sup>, 허 준<sup>1</sup>, 강이석<sup>1</sup>, 정만기<sup>4</sup>, 정한신<sup>4</sup>, 손영익<sup>4</sup>, 안강모<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>성균관대학교 의과대학 소아청소년과학교실, <sup>2</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 아토피환경보건센터, <sup>3</sup>성균관대학교 의과대학 영상의학과교실, <sup>4</sup>성균관대학교 의과대학 이비인후과학교실

## Analysis of respiratory problems in CHARGE syndrome: a single center study

Sangmi Song<sup>1</sup>, Mi-Ran Park<sup>1,2</sup>, Jihyun Kim<sup>1,2</sup>, Youn-Ah Choi<sup>3</sup>, Jinyoung Song<sup>1</sup>, June Huh<sup>1</sup>, I Seok Kang<sup>1</sup>, Man Ki Chung<sup>4</sup>, Han-Sin Jeong<sup>4</sup>, Young-Ik Son<sup>4</sup>, Kangmo Ahn<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul; Departments of <sup>3</sup>Radiology and <sup>4</sup>Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** CHARGE syndrome consists of multiple malformation including coloboma, heart defect, choanal atresia, growth or developmental retardation, genital anomalies, and ear anomalies. The aim of this study was to evaluate the respiratory problems in children with CHARGE syndrome.

**Methods:** Out of 9 patients with CHARGE syndrome, medical records from 8 patients showing respiratory distress or respiratory failure were retrospectively reviewed. We investigated the causes of respiratory problems by physical examination, endoscopy, echocardiogram, computed tomography, rigid bronchoscopy, swallowing test, and 24-hour impedance monitoring.

**Results:** Five patients required endotracheal intubation soon after birth due to bilateral choanal atresia (n=2) and congenital heart diseases (n=3). Three patients were intubated within a month because of surgery for complex heart diseases (n=2) or recurrent apnea (n=1). Tracheostomy was performed in 3 patients who showed primary or secondary subglottic stenosis. Among 8 patients who had aspiration or respiratory distress after feeding, cricopharyngeal incoordination and gastroesophageal reflux disease were found in 7 and 2 children, respectively. One patient died of aspiration during oral feeding.

**Conclusion:** Patients with CHARGE syndrome manifest respiratory distress or failure due to various causes including congenital anomaly in the airway, cardiac anomaly, neurologic or gastrointestinal problems. Therefore, pediatricians should be alert to the respiratory symptoms and signs in CHARGE syndrome and take active intervention from the birth to improve their long-term prognosis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:70-74)

**Keywords:** CHARGE syndrome, Feeding methods, Choanal atresia, Subglottic stenosis

## 서 론

CHARGE 증후군은 생존아의 1/8,500-1/10,000의 비율로 발생하는 선천성 기형으로, 안구 결함(coloboma), 심장 결함(heart defect), 후비공폐쇄(choanal atresia), 성장 및 발달 지연(growth retardation), 비뇨생식기 이상(genital abnormalities), 귀 이상과 난청

(ear abnormalities)을 특징으로 한다.<sup>1-4)</sup> 이외에도 얼굴 기형 또는 비대칭, 기도 및 후두 기형, 신장 기형, 얼굴갈림증, 뇌신경 장애 등이 동반될 수 있다.<sup>4-8)</sup> 원인으로는 2004년 Vissers가 염색체 8q12.1에 위치한 chromodomain helicase DNA-binding protein-7 (*CHD7*) 유전자의 변이를 보고한 바 있으며, 주로 돌연변이로 인해 산발적으로 발생하지만 일부에서 상염색체 우성으로 유전된다.<sup>9-11)</sup>

Correspondence to: Kangmo Ahn  
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Tel: +82-2-3410-3539, Fax: +82-2-3410-0043, E-mail: kmaped@skku.edu  
Received: July 23, 2013 Revised: September 23, 2013 Accepted: September 25, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

CHD7 유전자는 염색체 8q12.1에 위치하며 chromodomain helicase DNA-binding protein을 암호화하는 부위로 CHARGE 증후군의 60% 정도에서 변이가 발견된다.<sup>9)</sup> N-말단 꼬리의 메틸화를 인식하여 결합하는 이 단백질 도메인 부위는 SWI2/SNF2-like ATPase/helicase domain과 DNA binding domain을 구성하며, 37개의 coding exon으로 이루어져 있다. CHD 단백질 복합체는 chromatin 구조와 유전자 표현에 영향을 주고, 배아 발달과 세포 주기에 중요한 역할을 한다.<sup>10,11)</sup> 쥐의 배아를 이용한 제자리 부합법 실험(*in situ* hybridization)에서 CHD7이 심장 유출로, 동맥간, 얼굴-청 신경절 이전 복합체, 후뇌, 전뇌, 아가미공의 하악골 부위, 이 소포, 안 소포, 후각 오목 부위 등 여러 생체 조직에서 발현되는 것으로 나타났으며, CHD7 유전자 변이가 발견된 군에서 발견되지 않은 군보다 심혈관 기형, 안 결함, 안면 비대칭의 빈도가 높았다.<sup>12)</sup> 하지만 동일한 부위의 유전자 변이를 가진 환자라 하더라도 표현형과 중증도에는 큰 차이를 보일 수 있으며,<sup>13)</sup> 국내 보고에서는 CHD7 유전자 변이가 확인된 3명의 CHARGE 증후군 환자 중 2명의 과오 돌연변이(mis-sense mutation)를 가진 환자들의 증상이 1명의 무의미 돌연변이(nonsense mutation)를 가진 환자보다 더 경미한 것으로 나타났다.<sup>14)</sup>

CHARGE 증후군은 두 개 얼굴 기형으로 인하여 다양한 정도의 기도 문제가 동반될 수 있다. CHARGE 증후군 영아의 10%~60%가 기관절개술을 시행 받은 보고가 있으며, 이들은 출생 후 기관지 협착, 기관지 연화증 등으로 인한 호흡곤란이 발생하였고 이후 장기적인 기계 호흡이 필요하였다.<sup>15-18)</sup> 하지만 국내에서는 CHARGE 증후군에 대한 소수의 증례 보고만 있으며,<sup>19,20)</sup> 이 환자들에서 동반되는 호흡기 문제에 대하여 보고된 바가 거의 없는 실정이다. 상기도 협착을 포함하여 출생 초기에 발생하는 호흡기 문제는 심각한 후유증 및 사망과 연관될 수 있으므로, 이에 저자들은 본원에서 10년 동안 경험한 CHARGE 증후군 환자들에서 나타난 호흡기 문제의 원인, 빈도 및 임상 경과에 대하여 조사하고자 하였다.

## 대상 및 방법

2003년 1월부터 2012년 12월까지 10년 동안 삼성서울병원 소아청소년과에서 CHARGE 증후군으로 진단 받은 환자 9명(남아 5명, 여아 4명)을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. CHARGE 증후군은 1998년 Blake 등<sup>21)</sup>이 제안한 정의에 따라 안구 결함, 후비공폐쇄 또는 협착, 뇌신경 장애, 귀 이상의 주 기준 4가지를 만족하거나, 주 기준 중 3가지와 심장 결함, 기관식도루, 비노생식기 이상, 발달 지연, 성장 지연, 구순열 또는 구개열의 부 기준 중 3가지를 만족하는 경우로 정의하였다.

안구 결함은 안검, 홍채, 맥락막의 선천적 결손과 소안구증, 무안구증을 포함하였고, 후비공폐쇄는 편측 또는 양측의 폐쇄 또는 협착을 의미하였다. 뇌신경 장애는 1번 뇌신경 마비로 인한 후각 장애,

7번 뇌신경 마비로 인한 얼굴 마비, 8번 뇌신경 마비로 인한 감각 신경 난청 또는 전정기관의 문제, 9번과 10번 뇌신경 마비로 인한 연하곤란을 포함하였다. 모든 환자에서 이비인후과 전문의가 외이와 중이의 구조적 이상을 조사하였고, 생후 1개월부터 뇌간유발 반응 청력검사(brainstem evoked response audiometry)를 2회 이상 시행하여 감각 신경성 난청 및 전정기관 이상에 대하여 평가하였다. 심장 결함에 대해서는 소아 심장 전문의에 의해 심초음파검사가 시행되었다. 또한 9명 중 4명의 환자의 보호자가 동의하여 염색체 8q12에 위치하고 있는 CHD7 유전자의 38개 exon을 염기 서열을 분석하여 변이 여부를 확인하였다.

이들 중 호흡곤란 혹은 호흡부전을 보인 8명을 대상으로 환자들의 의무기록에서 호흡곤란의 빈도와 원인, 기관 내 삽관의 시기, 발관 실패 및 기관절개술 시행 여부를 조사하였다. 기도 또는 흉부의 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)을 시행 받은 환자들에서는 영상 판독을 확인하고 CT에서 가장 좁은 기관(trachea)과 성문하 부위의 직경을 측정하였다. 후두미세수술을 시행 받은 환자들에서는 기도의 선천적 또는 후천적 구조적 이상 유무를 조사하였다. 호흡기의 구조적 이상 없이 호흡곤란을 일으킬 수 있는 섭식 장애 여부를 확인하기 위하여 의무기록에 나와 있는 식이 방법과 비디오 연하조영 검사(video fluoroscopic swallowing study, VFSS) 소견, 24시간 식도 impedance 검사 결과를 조사하였다. 출생 시부터 추적 가능했던 기간 동안 환자들의 성장 발달을 조사하기 위해 체중(kg) 및 키(cm)를 확인하였고, 이를 한국 소아 신체 발육 표준치(2007)를 기준으로 나이에 따른 체중(weight for age), 나이에 따른 신장(height for age)으로 변환하였다.

환자들의 정보 분석에 관하여 삼성서울병원의 기관윤리심의위원회 승인을 받았다(Institutional Review Board No. 2013-01-049).

## 결 과

전체 9명의 환자 중 8명(88.9%)에서 안구 결함이 있었으며 대상 환자 모두에서 귀의 형태학적 이상과 뇌간 유발 반응 청력 검사상 난청 소견을 보였으며, 심장 기형, 뇌신경 장애를 동반하고 있었다. 또한 CHD7 유전자검사를 시행한 4명 모두에서 변이를 발견하였다(Table 1).

9명의 환자 중 출생 후 한차례 이상 기관 내 삽관을 시행 받은 환자는 8명이었고, 이들 중 4명(44.4%)에서 후비공폐쇄가 있었는데, 이 중 2명은 양측 폐쇄를 나타냈다. 편측 후비공폐쇄를 보인 1명의 환자는 호흡기 증상을 나타내지 않아 교정 수술을 시행하지 않았다. 5명의 환자가 양측 후비공폐쇄(2명)와 선천성 심장 기형(3명)으로 호흡부전 소견을 보여 출생 당일에 기관 내 삽관을 시행 받았다. 출생 당일 기관 내 삽관을 시행 받지 않은 3명의 환자 중, 2명은 선천성 심장 기형의 교정 수술을 위하여, 1명은 반복적인 무호흡으로

**Table 1.** Clinical manifestation and anomalies in patients with CHARGE syndrome

No.	Sex	Coloboma	Choanal atresia	Ear anomaly	Cranial nerve dysfunction	Heart defect	CHD7 gene mutation	Other anomalies
1	Female	Yes	No	Yes	VIII	PDA	Missense: c.3760C>T (p.His1254Tyr)	
2	Male	Yes	Left	Yes	VII, VIII, IX, X	PDA	Nonsense: c.1480C>T (p.Arg494*)	Genital hypoplasia
3	Female	Yes	Bilateral	Yes	VII, VIII, IX, X	PDA	N/D	
4	Male	Yes	No	Yes	VIII, IX, X	PDA	N/D	Genital hypoplasia, TEF (H-type)
5	Male	Yes	No	Yes	VIII, IX, X	ASD, PA, C-AVSD, DORV	N/D	Genital hypoplasia
6	Male	No	Left	Yes	VII, VIII, IX, X	PA, C-AVSD	Frame shift: c.8956dupT (p.Gly2986fs*)	
7	Male	Yes	No	Yes	VII, VIII, IX, X	PDA, Aortic atresia, VSD, CoA	N/D	Cleft lip, cleft palate
8	Female	Yes	Bilateral	Yes	VIII, IX, X	PDA	Missense: c.3896T>C (p.Leu1229Pro)	Genital hypoplasia
9	Female	Yes	No	Yes	VIII, IX, X	PDA, CoA	N/D	Genital hypoplasia

PDA, patent ductus arteriosus; N/D, not done; TEF, tracheoesophageal fistula; ASD, atrial septal defect; PA, pulmonary atresia; C-AVSD, complete atrioventricular septal defect; DORV, double outlet right ventricle; CoA, coarctation of aorta.

**Table 2.** Respiratory problems in patients with CHARGE syndrome

No.	Age at intubation (day)	Cause of the first intubation	Duration of intubation (day)	Frequency of extubation failure	LMS findings	Transverse/subglottic diameter of trachea on CT (mm)	Tracheostomy	CPI	GER
1	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D	No	N/D	No
2	38	Surgical PDA ligation	3	0	N/D	5.2/3.8	No	Yes	No
3	1	Choanal atresia	1	2	Normal	5.1/3.6	No	Yes	No
4	10	Surgical PDA ligation	4	0	N/D	N/D	No	Yes	Yes
5	1	CHD	19	0	N/D	N/D	No	Yes	No
6	1	CHD	4	1	N/D	6.4/5.4	No	N/D	No
7	1	CHD	12	3	Subglottic stenosis	6.2/3.9	Yes	Yes	No
8	1	Choanal atresia	2	4	Subglottic stenosis, post glottic stenosis, external compression of trachea by right subclavian artery	N/D	Yes	Yes	No
9	15	Frequent apnea	30	4	Subglottic stenosis, and mild weakness of right vocal cord	N/D	Yes	Yes	Yes

LMS, laryngomicrosurgery; CT, computed tomography; CPI, cricopharyngeal incoordination; GER, gastroesophageal reflux; N/D, not done; PDA, patent ductus arteriosus; CHD, congenital heart disease.

인하여 기관 내 삽관을 시행 받았다. 이 환아는 지연 분만으로 출생하여 움직임이 적고 호흡이 원활하지 않아 신생아 가사가 의심되는 상태로 본원으로 전원되었으며 출생 후 시행한 대뇌 초음파상 저산소성 대뇌 손상이 의심되었고 이로 인한 반복적인 무호흡이 발생한 것으로 추정된다. 이밖에도 호흡과 관련된 구강 및 기도의 선천성 기형으로는 기관식도루(H-type, 1명)와 구개열 및 구개순(1명)이 발견되었다.

기관 내 삽관을 받은 적이 있는 8명 중 3명의 환자가 3회 이상 발관에 실패하여 기관절개술을 시행 받았다(Table 2). 호흡곤란과 흉벽함몰이 지속되었던 1명의 환자를 포함하여 총 4명의 환자에서 기

도 상태를 평가하기 위하여 후두미세수술을 시행하였고, 이 중 3명에서 성문하협착 소견이 관찰되었다. 기관절개술을 시행 받은 환자 중 기도 컴퓨터 단층촬영을 시행한 7명 환자에서 협착이 가장 심한 성문하 부위의 직경은 3.9 mm로 기도 직경 6.2 mm의 62.9%로 측정되었으나, 기관절개술을 받지 않은 환자 3명의 기도 직경 대 성문하 부위의 직경의 비는 각각 73.1%, 70.6%, 84.4%였다. 후두연화증 혹은 기관연화증 등은 발견되지 않았다.

식이섭취 후 흡인 혹은 호흡곤란을 보였던 8명의 환자들에게 연하곤란 및 위식도역류 여부를 평가하였다. 그 중 VFSS를 시행한 7명의 환자에서 음식물이 흡인되는 것을 관찰할 수 있었으며, 2명에

서 위식도역류를 확인하였다. 출생 당일부터 8명의 환자들은 코위 영양관을 통하여 식이를 유지하였으며, 이들 중 4명은 평균 연령 8.7개월(2-21개월)에 경피적 내시경 위조루술 및 위바닥주름술(percutaneous endoscopic gastrostomy and fundoplication)을 시행 받았다. 다른 4명의 환자는 지속적인 재할 치료로 각각 생후 12개월, 13개월, 19개월, 60개월에 경구 식이가 가능하게 되었다. 그러나 12개월부터 경구 식이가 가능했던 환자 1명(6번)이 만 27개월에 흡인으로 인한 질식으로 사망하였다.

## 고 찰

CHARGE 증후군 환자의 53%-57%에서 동반되는 후비공폐쇄는 양측성이 55%, 편측성이 45% 정도로 보고되며, 편측 폐쇄의 경우 5-6세경 필요에 따라 수술을 시행하지만 양측 폐쇄의 경우 생후 1-3개월 사이에 수복 수술이 필요하다.<sup>22,23)</sup> 동반된 기형에 상관없이 생존아의 1/5,000-1/8,000의 비율로 후비공폐쇄가 발생할 수 있지만, 약 반수에서 기형을 동반하며 양측 폐쇄의 선천성 기도연화증 및 후두연화증, 선천성 성문하협착 등의 기도 이상을 동반할 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>24,25)</sup> Asher 등<sup>15)</sup>은 양측 후비공폐쇄를 가진 환자에서 임시 기관절개술을 시행하는 것을 추천하였으나, Roger 등<sup>3)</sup>은 후비공폐쇄가 호흡의 불안정성을 악화시킬 수는 있지만 기관절개술의 주요 적응증은 아니라고 하였다. 본원에서도 CHARGE 증후군으로 진단 받았던 환자들 중 4명(44.4%)에서 후비공폐쇄를 보였으며, 2명의 양측 후비공폐쇄 환자 모두 출생 직후 호흡곤란으로 기관 내 삽관을 시행 받았지만, 이 중 한 명만이 성문하협착으로 호흡곤란이 지속되어 생후 2개월에 기관절개술을 시행 받았다.

CHARGE 증후군 환자에서는 후비공폐쇄 외에도 하악 후퇴, 설하수, 기관 식도루, 기도 협착, 후두 마비, 구개열 또는 구순열 등으로 인하여 기관 내 삽관이 어렵고 상기도 폐쇄 증상이 나타날 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>3)</sup> 기존의 연구에서도 50명의 CHARGE 증후군 환자를 조사한 결과 28명(56%)이 후비공폐쇄 및 구개열, 구순열 이외의 기도 문제가 있었으며, 10%-30%에서 기관절개술을 시행한 것으로 보고하였다.<sup>15,18)</sup> 본 연구에서도 기도 내 삽관 후 2회 이상 발관에 어려움을 겪은 4명에서 후두경검사를 시행하였으며, 3명의 환자에서 성문하협착이 관찰되어 기관절개술을 시행하였다. CHARGE 증후군 환자에서 광섬유 후두경검사를 시행한 연구에서 기관절개술을 시행하지 않은 경우에도 흡기 시 성대가 모뎀연골(arytenoid cartilage)과 후두개에 의해 완전히 가려지며, 호흡 시에 성대, 모뎀연골, 후두개의 움직임에 장애가 있는 것을 발견하여 선천적 기도 기형이 호흡 장애를 일으킬 수 있음을 보고하였다.<sup>26)</sup> 또한 CHARGE 증후군 환자들이 가지는 구조적 또는 기능적인 성대 장애가 시간에 따라 호전되지 않기 때문에 흡기 시 성대가 보이

지 않거나 심각한 침 분비물 정체가 있는 경우 초기에 기관절개술을 시행하는 것을 제안 하였다.<sup>26)</sup> 본 연구에서 전체 환자의 33.3%가 기관절개술을 시행 받았으나, CHARGE 증후군에서 동반될 수 있는 선천성 기도 문제에 의한 것인지 출생 후 시행 받은 기관 내 삽관으로 인한 후천적 병변에 의한 것인지는 알 수 없었다. 다만 기존의 전향적 연구에서 일반 소아의 수술 후 성문하협착의 발생 빈도가 11.4%로 보고된 것에 비하여, CHARGE 증후군 환자의 수술 후 기도 문제 발생에 대한 연구에 따르면 22%-39%의 빈도로 발생하였다고 보고한 바 있다.<sup>27)</sup> 또한, 본 연구 대상자들의 성문하협착 및 이로 인한 기관절개술을 시행 받은 경우도 일반적인 비율보다 두 배 이상 높아 선천적으로 기도의 직경이 작거나 구조적 문제가 동반되었을 가능성을 시사한다고 하겠다.<sup>27)</sup>

또한 CHARGE 증후군 환자에서 인후두근긴장 저하로 인한 비조화 인후두연화증과 섭식 장애가 발생하는 것으로 알려져 있으며, 빨고 삼키는 과정의 장애는 결국 흡인의 위험 요인으로 호흡 기능의 저하를 일으킬 수 있다.<sup>3,28)</sup> 호흡기 장애와 섭식 장애의 인과관계에 대하여 명확히 밝혀진 바가 없으나, 호흡곤란을 겪지 않은 CHARGE 증후군 환자 24명 중 17명의 환자(71%)는 경관 식이가 짧게 필요하거나 정상적인 식이가 가능하였고, 장기적인 경관 식이가 필요하거나 위조루술을 시행하였던 21명의 환자 중 3명의 환자만이 호흡곤란이 없었다는 연구 결과를 바탕으로 호흡기 문제가 섭식 장애와 연관성이 있을 것으로 추론하고 있다.<sup>3)</sup> 본 연구에서도 9명의 CHARGE 증후군 환자 중 약 90%가 12개월 이상 경관 식이나 위조루술이 필요하였으며, 출생 직후부터 경구 식이가 가능하였던 환자는 호흡 관련 문제가 발생하지 않았다. 특히 12개월부터 경구 식이가 가능해진 환자가 결국 흡인으로 사망하여, CHARGE 증후군 환자에서는 경구 식이가 가능한지 여부를 더 면밀히 평가해야 하고 경구 식이를 유지하는 동안에도 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 판단된다.

이번 연구는 국내에서는 처음으로 CHARGE 증후군 환자를 대상으로 다양한 원인의 호흡기 문제를 조사 분석했다는 것에 의미가 있다. 그러나 본원에서 진단받은 환자들만을 대상으로 함으로써 연구 대상자의 숫자가 9명으로 한정되었기 때문에 보다 의미 있는 통계 자료를 제시할 수 없었다. 또한 본원에서 기관절개술을 시행 받은 환자들의 일차적 기관 내 삽관 이전의 기도의 구조적 및 기능성 평가가 이루어 지지 않았기 때문에 선천적 이상과 후천적 기도 이상에 대한 감별에 제한적이었다. 따라서 CHARGE 증후군이 희귀질환이라는 점을 감안하여 전국 단위로 환자를 모집하여 다기관 연구를 수행함으로써 보다 객관적인 자료 분석을 하는 것이 필요하다고 생각된다.

결론적으로 CHARGE 증후군 환자는 후비공폐쇄를 비롯한 다양한 원인에 의한 호흡곤란이 나타날 수 있으므로 출생 시부터 호흡기, 심혈관, 소화기 및 중추신경계의 구조적, 기능적 이상에 대한 적극적인



인 평가와 시술을 통해 장기 예후를 향상시키는 것이 필요하겠다.

## REFERENCES

1. Davenport SL, Hefner MA, Mitchell JA. The spectrum of clinical features in CHARGE syndrome. *Clin Genet* 1986;29:298-310.
2. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979;95:395-8.
3. Roger G, Morisseau-Durand MP, Van Den Abbeele T, Nicollas R, Triglia JM, Narcy P, et al. The CHARGE association: the role of tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:33-8.
4. Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 1981;99:223-7.
5. August GP, Rosenbaum KN, Friendly D, Hung W. Hypopituitarism and the CHARGE association. *J Pediatr* 1983;103:424-5.
6. Byerly KA, Pauli RM. Cranial nerve abnormalities in CHARGE association. *Am J Med Genet* 1993;45:751-7.
7. Lin AE, Siebert JR, Graham JM Jr. Central nervous system malformations in the CHARGE association. *Am J Med Genet* 1990;37:304-10.
8. Meinecke P, Polke A, Schmiegelow P. Limb anomalies in the CHARGE association. *J Med Genet* 1989;26:202-3.
9. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004;36:955-7.
10. Woodage T, Basrai MA, Baxevanis AD, Hieter P, Collins FS. Characterization of the CHD family of proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:11472-7.
11. Delmas V, Stokes DG, Perry RP. A mammalian DNA-binding protein that contains a chromodomain and an SNF2/SWI2-like helicase domain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:2414-8.
12. Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2006;78:303-14.
13. Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LE, Baas AF, Kapusta L, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet* 2006;43:306-14.
14. Cho HJ, Song MH, Choi SY, Kim J, Lee J, Kim UK, et al. Genetic analysis of the CHD7 gene in Korean patients with CHARGE syndrome. *Gene* 2013;517:164-8.
15. Asher BF, McGill TJ, Kaplan L, Friedman EM, Healy GB. Airway complications in CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:594-5.
16. Morgan D, Bailey M, Phelps P, Bellman S, Grace A, Wyse R. Ear-nose-throat abnormalities in the CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:49-54.
17. Senders CW, Navarrete EG. Laser supraglottoplasty for laryngomalacia: are specific anatomical defects more influential than associated anomalies on outcome? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;57:235-44.
18. Stack CG, Wyse RK. Incidence and management of airway problems in the CHARGE Association. *Anaesthesia* 1991;46:582-5.
19. Jung YJ, Kim YW, Kim HK, Yoon SW. A case of CHARGE syndrome. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2000;43:549-51.
20. Lee SH, Lee YW, Shin YL. Hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development in CHARGE syndrome with CHD7 mutation. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:68-72.
21. Blake KD, Davenport SL, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:159-73.
22. Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D, et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998;76:402-9.
23. Wolach B, Weinberg J. A simple transnasal procedure for treating choanal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990;19:185-8.
24. Harney MS, Russel J. Choanal atresia. In: Puri P, Hollwarth M, editors. *Pediatric surgery: diagnosis and management*. Berlin: Springer, 2009:223-8.
25. Burrow TA, Saal HM, de Alarcon A, Martin LJ, Cotton RT, Hopkin RJ. Characterization of congenital anomalies in individuals with choanal atresia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:543-7.
26. Naito Y, Higuchi M, Koinuma G, Aramaki M, Takahashi T, Kosaki K. Upper airway obstruction in neonates and infants with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143A:1815-20.
27. Blake K, MacCuspie J, Hartshorne TS, Roy M, Davenport SL, Corsten G. Postoperative airway events of individuals with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:219-26.
28. Froehlich P, Seid AB, Denoyelle F, Pransky SM, Kearns DB, Garabedian EN, et al. Discoordinate pharyngolaryngomalacia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1997;39:9-18.