

A Case of Cochlear Implantation in Patient with Incomplete Partition Type III Inner Ear Anomaly

Myung Jin Ban¹, Jung Min Kim¹, Tae-Jun Kwon² and In Seok Moon¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine, Seoul; and ²Department of Biology, College of Natural Sciences, Kyungpook National University, Daegu, Korea

불완전 분할 3형 내이기형 환자에서 시행한 인공와우 이식술 1예

반명진¹ · 김정민¹ · 권태준² · 문인석¹

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹ 경북대학교 자연과학대학 생물학과²

Received December 26, 2012

Revised February 25, 2013

Accepted March 8, 2013

Address for correspondence

In Seok Moon, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology,

Yonsei University

College of Medicine, 50 Yonsei-ro,

Seodaemun-gu, Seoul 120-752,

Korea

Tel +82-2-2228-3627

Fax +82-2-393-0580

E-mail ismoonmd@yuhs.ac

Among the inner ear anomalies, incomplete partition type III (IP III) is a rare finding. The X-linked deafness type 3 (DFN3), the most common type of X-linked hearing loss of its kind, results from mutations in the *POU3F4* gene and accounts for ~50% of all families carrying X-linked non-syndromic hearing loss. Pathognomonic temporal bone deformities, recently classified as IP III, have been associated with DFN3. We report a patient with IP III carrying a mutation in the *POU3F4* gene who experienced cerebrospinal fluid gusher during and after cochlear implantation. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:594-8

Key Words Cochlear implantation · Incomplete partition · *POU3F4* · X-linked deafness.

서 론

내이기형은 Jackler 등,¹⁾ Sennaroglu와 Saatci²⁾에 의해 다양한 방식으로 분류되었으며 와우의 불완전 분할(incomplete partition), 공동강, 와우 형성부전, 와우 무형성증(complete labyrinthine aplasia) 등으로 구분되어 있다. 이런 내이기형 중 불완전 분할 3형 내이기형은 X-성염색체 연관 난청 중 가장 흔한 유형이고 유병률은 약 100000명당 1명이며 *POU3F4* 유전자의 변이로 인해 발병한다.³⁾

특징적인 측두골 단층 촬영 영상 소견은 와우 기저부와 내이도의 연결, 와우축판 결손, 내이도 외측의 확장 등이다.⁴⁾ 임상 소견은 선천성 난청, 등골 수술시 뇌척수액 분출, 등골의 고정 등이 있다.⁵⁾ Nance 등⁶⁾이 1971년에 이 질환이 X-성염색체 연관 유전임을 처음으로 기술하였다. 남자 환자에서는 위에서 언급한 대부분의 특징적인 임상 소견을 보이고 여자 보인자에서는 정상적인 측두골 구조와 함께 정상 청력 또는 경

도-중등도 난청 소견을 보이며 X-성염색체 열성 특징을 보인다.⁷⁾

인공와우 이식술이 시행된 이후 고도의 난청 및 농 환자의 청각 재활에 대한 관심이 증가되었고 많은 연구들이 진행되었으며 특히 와우전정계 기형이 있는 환자에서 인공와우 이식술의 효용성에 대한 연구가 주목받고 있다. 불완전 분할 3형 내이기형 환자에서 인공와우 이식술을 시행한 사례는 국내외 문헌에서 드물게 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 이에 저자들은 술 전 유전자 검사에서 *POU3F4* 유전자 변이가 확인된 불완전 분할 3형 내이기형 환자에서 인공와우 이식술을 시행한 1예를 보고하는 바이다.

증 례

24세 남자 환자가 양측 난청을 주소로 내원하였다. 특히 과거력이나 수술력이 없었고, 환자는 생후 1년째 양측 난청을 진

단받았으며, 4세부터 16세까지 양측에 보청기 사용하던 중 난청 심화 및 순응도 문제로 사용을 중단하였다. 고등학교를 중퇴하였고 구화 가능한 상태로 가족력상 부계쪽은 특별한 가족력 없었고 모계쪽은 어머니가 고아인 관계로 가족력 조사가 불가능하였으며 부모 및 형제(남동생)는 특이 증상 및 과거력이 없었다. 수술 전 시행한 순음청력 검사상 양측 전능 소견을 보였고 청성뇌간반응에서 양측 모두 90 dB의 클릭음에도 반응이 없었다(Fig. 1). 보청기를 착용한 상태에서 언어 평가상 문장이해검사 및 문장확인검사에서 모두 AV 조건시 68%, AO 조건시 0% 반응을 보였고 ling 6 sound 검사시 AV

조건에서 a, i, u 음소에 양성이었으며 AO 조건에서 모두 음성이었다. CAP 점수는 0점이었다. 전정기능검사상 특이소견은 보이지 않았다. 측두골 전산화단층촬영에서 양측 와우의 기저부와 내이도 사이에 골부 결손이 있었고 내이도가 넓어진 소견을 보였으며 측두 자기공명영상 촬영에서 양측 와우의 기저부는 분할이 불완전하였고 양측 내이도가 넓어져 부풀어 있는 소견을 보였으나 그 외 다른 이상소견은 없었다(Fig. 2).

수술 전 시행한 유전자 검사(중합효소 연쇄반응 검사) 상 환자에게 X-성염색체 82,560에서 SHGC86167까지의 393 kD 구간에서 *POU3F4* 유전자의 deletion이 있었고 환자의 어머니

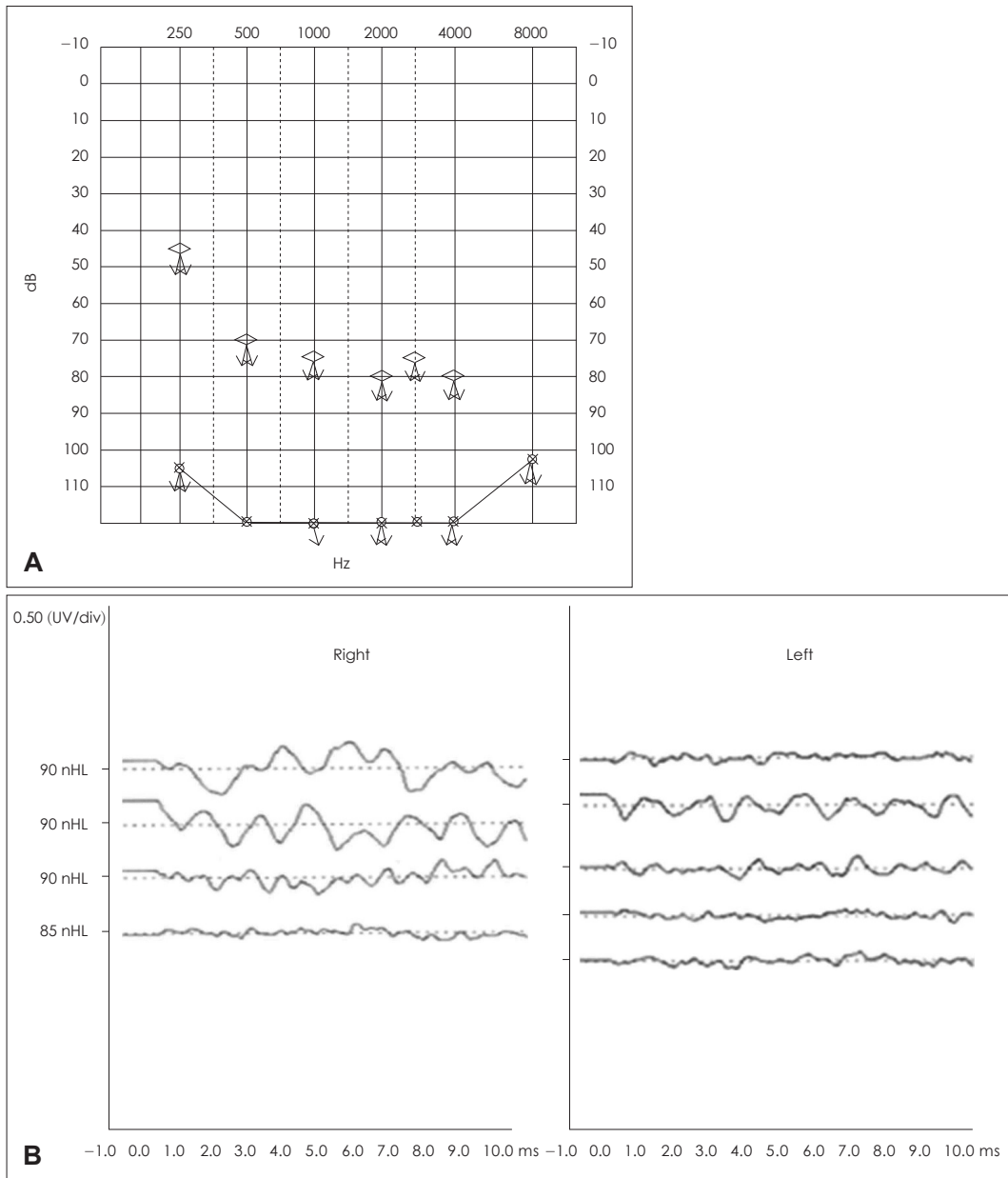


Fig. 1. Preoperative hearing test. Pure tone audiogram showing total deafness on both ears (A). Auditory brainstem response showing no response on both ears (B).

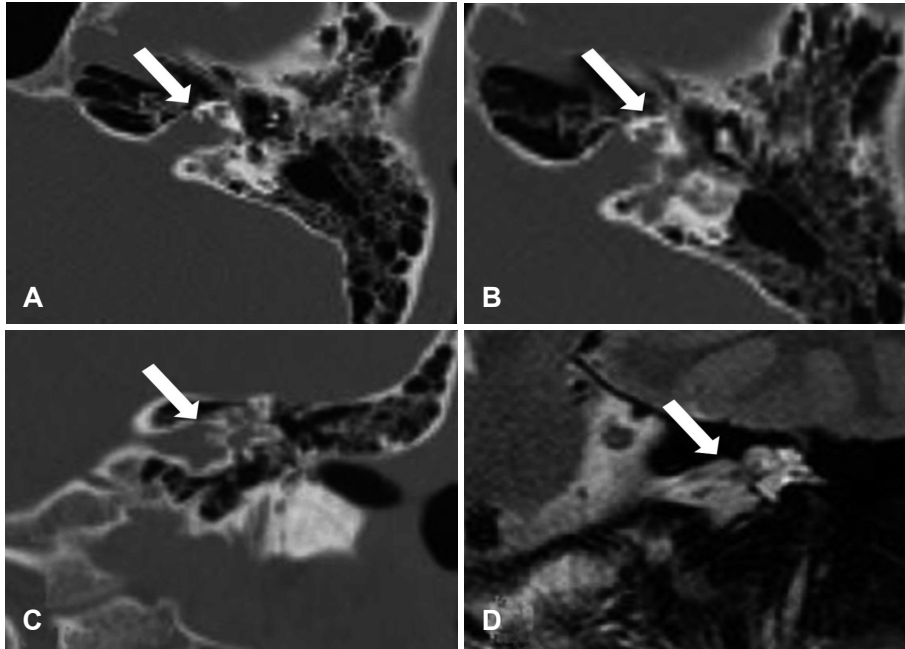


Fig. 2. Images of temporal bone CT (A, B and C), temporal MRI (D) showing an incomplete partition III anomaly. The white arrow indicates fistulous connection between the basal turn of the cochlea and internal auditory canal (IAC)(A). Shows incomplete turn of the cochlea (B). Shows bulbous dilatation of the IAC (C and D).

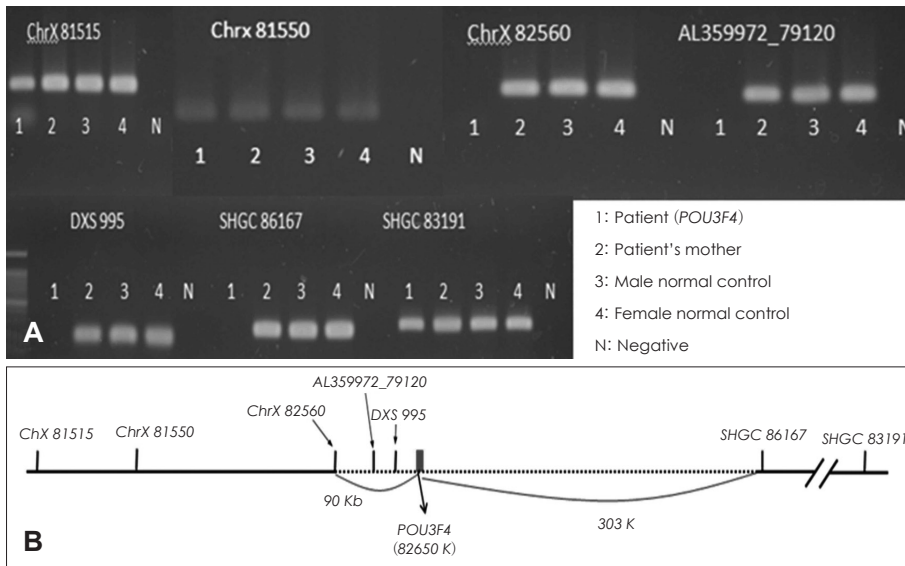


Fig. 3. Deletion analyses of the Xq21 region. PCR performed using the primers indicated (A). Schematic representation of the Xq21 region. Dotted lines represent the regions that are deleted in the patients. Primers and physical distances are indicated as bars and numbers (B). PCR: polymerase chain reaction.

는 *POU3F4* 유전자의 정상적인 증폭 결과를 확인할 수 있었다(Fig. 3).

경유돌 안면신경와 접근을 통해 좌측에 인공와우 이식술을 시행하였다. 수술시 등골이 고정되어 있었고 와우창을 만들고 20분 동안 뇌척수액이 분출되었다. Nucleus 24 internal device with straight electrode(Cochlear®, Macquarie University, New South Wales, Australia)의 전극 24개 중 15개를 부드럽게 삽입하였고 X-선 투시영상 촬영으로 수술 중 전극의 와우내 삽입을 확인하였으며 근막과 골분을 이용하여 와우개창 부위를 막았다.

수술 후 시행한 Modified Stenver's view와 측두골 전산화

단층촬영 상 전극이 잘 삽입된 것을 확인하였다(Fig. 4). 술 후 2일째 두통과 함께 뇌척수액 유출이 있어 요추천자를 시행하였고 술 후 6일째 증상이 호전되어 뇌척수액 배액관을 제거하였으며 그 외 합병증 없이 술 후 9일째 퇴원하였다. 술 후 35일째 인공와우 작동 시작 및 조절검사를 시행하였고 안면신경 자극 등의 합병증은 없었다. 수술 후 2년째 인공와우 작동시 순음청력 검사상 저주파에서 40 dB 소견을 보였으나 고주파에서는 80 dB 이상으로 이득이 낮은 결과를 보였다(Fig. 4C). 술 후 언어평가 상 CAP 점수는 3점이었으며 문장 이해검사에서 AV 92%, AO 10% 소견을 보였다. 또한 ling 6 sound 검사에서 AV 조건에서 모든 음소에 반응하였고 AO 조

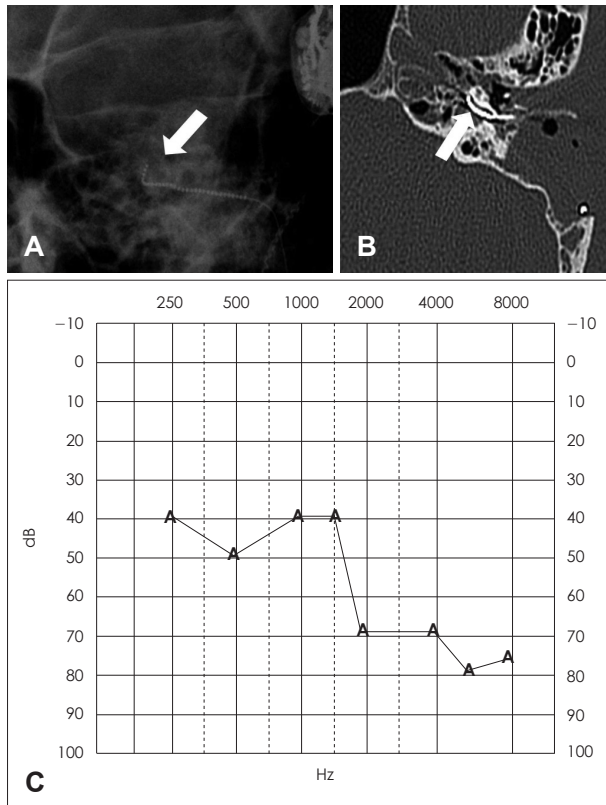


Fig. 4. Postoperative modified Stenver's view (A). Temporal bone CT shows that the electrode is inserted in the basal turn of the cochlea (B). Cochlear implant-aided pure tone audiogram two years after the cochlear implantation (C).

건에서 sh를 제외한 a, i, u, m, s 음소에 반응하여 의미있는 개선을 확인하였다.

고찰

선천성 감각신경성 난청은 신생아 1000명 중 1명의 빈도로 발생하고 유전적 원인을 보이는 청각장애 중 1~5%가 X-성염색체 유전성 난청 소견을 보였다.¹¹⁾ 비증후군성 X-성염색체 유전성 난청 가족의 50%에서 Xq21의 deafness type 3(DFN3) 위치(locus)를 확인하였고³⁾ X-성염색체 유전성 난청 3형(DFN3)은 가장 흔한 X-성염색체 유전성 난청으로 Xq21 위치의 *POU3F4* 유전자의 코딩 부위의 변이에 의해 발생하고 *POU3F4* 유전자의 코딩 부위가 아닌 부위의 결손, 역위, 중복에 의해서도 발생한다.⁸⁾ X-성염색체 열성 유전으로 여성 보인자는 정상이거나 경도-중등도 난청 또는 지연성 난청을 보이며 남성은 태생부터 또는 10세경 빨리 진행되는 고도 난청을 보인다.^{3,9)} Song 등¹²⁾은 *POU3F4* 변이를 갖는 여성 보인자를 찾기 위한 방법으로 기존의 유전자 염기서열 분석보다 multiplex ligation-dependent probe amplification(MLPA)이 빠르고 정확하다는 결과를 보고하였고 MLPA는 보인자의 확

인과 유전관련 상담을 하는 데 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 본 증례의 유전자 검사는 종합효소 연쇄반응 검사를 사용하였고 환자의 *POU3F4* 유전자 결손을 확인할 수 있었으나 어머니가 보인자인지 정상인지는 판정할 수 없었다.

해부학적 기형을 보이는 X-성염색체 유전성 난청이므로³⁾ 측두골 전산화단층촬영과 자기공명영상은 이 질환을 진단하는데 유용하고 동반된 다른 내이 기형 여부와 와우신경의 유무 등을 확인할 수 있게 해 주고 환자에게 뇌막염 등의 합병증 가능성이 높아질 수 있음을 설명하는 데 도움을 준다.⁹⁾ 특징적인 영상 소견은 와우 기저부와 내이도의 연결, 와우축판 결손, 내이도 외측의 확장 소견이다. X-성염색체 유전성 난청에서 알려진 와우의 이러한 형태는 Sennaroglu¹³⁾에 의해 불완전 분할 3형 내이 기형으로 분류되었으며, 불완전 분할 3형 내이 기형을 가진 환자 중 고도 이상의 난청을 보이는 경우 와우 이식이 좋은 재활방법으로 생각되나 환자의 빈도가 적어 보고가 많지 않다.¹⁰⁾ 본 사례에서는 불완전 분할 3형 내이 기형에 관련된 소견 외에 다른 중이와 내이 기형은 관찰되지 않았다.

내이 기형 환자에서 등골 수술을 하거나 와우 개창술을 시행할 경우 뇌척수액 분출이 발생할 수 있다. 정상적으로 사상판(lamina cribrosa)에 의해 외림프액 공간과 지주막하 공간으로 분리되는데 내이 기형 환자에서는 사상판의 결손으로 두 공간의 비정상적인 교통이 생겨 증가된 압력으로 등골이 고정되며 와우 개창술(cochleotomy)시 뇌척수액 분출이 발생된다.⁹⁾ 그러므로 내이 기형 환자에서 인공와우 이식술 후 뇌수막염 가능성이 높아지는데,¹⁴⁾ 뇌수막염을 예방하기 위하여 뇌수막구균 및 폐렴구균의 예방접종을 시행하고 와우창을 완벽히 봉하여 술 후 뇌척수액 유출 가능성을 낮추며 요추천자술 시행시 가능한 한 빨리 배액관을 제거해야 한다.

본 사례에서도 와우 개창술 후 20분 동안 뇌척수액 분출이 있었고 인공와우 전극을 삽입 후 근막과 골분으로 와우창을 막았다. 술 후 2일째 두통과 뇌척수액 유출이 있어 요추천자술로 뇌척수액 배액을 하였고 술 후 6일째 뇌척수액 배액관을 제거하였으며 뇌막염 등의 다른 합병증은 없었다.

내이 기형 환자에서 인공와우 이식술시 전극의 선택은 중요하다. 불완전 분할 3형 내이 기형 환자의 와우는 와우축(modiolus)이 없고 안면신경의 비정상적인 주행 및 노출의 가능성이 높아 와우축의 가측벽에 붙어서 더 광범위한 나선 신경절(spiral ganglion) 자극이 가능한 직선형(straight type) 전극이 포옹형(hugging type) 전극보다 유용하며 전극이 부적절한 위치에 들어갈 가능성이 낮으므로 짧고 압축된 직선형(short condensed straight type) 전극을 사용하는 것이 적절할 것으로 생각되어 본 증례에서도 사용하였다.

불완전 분할 3형 내이 기형 환자의 인공와우 이식술은 드물

게 보고되고 있고 이제까지 보고된 문헌에서는 특이 영구적인 부작용 없이 만족할만한 청력호전을 보이고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ Lee 등⁸⁾은 4명의 DFN3 환자에서 수술 후 3명 중 2명은 향상된 청력 및 언어수행검사결과를 보고하였으나 1명은 소리감지에 개선을 보였어도 동반된 정신지체로 인해 언어수행능력의 낮은 개선을 보고하였다. Choi 등¹⁰⁾은 4명의 환자 모두에서 수술 후 향상된 청력 검사 결과를 보고하였으나 그 중 2명은 환경음 및 소음에 잘 반응하나 의미있는 언어발달을 보이지 않아 이들의 정신발달 장애와 연관성을 추정하였다. 본 증례는 특이 과거력 없이 약 10세경 언어습득 과정 중 전농상태가 되었으며 인공와우 착용하 순음검사상 고음역 주파수에서 낮은 이득으로 인해 언어평가상 더딘 개선을 보이는 것으로 생각된다. 저자들은 이전의 수술 증례보고와 달리 술 전 유전자 검사에서 *POU3F4* 유전자 변이가 확인된 1명의 불완전 분할 3형 내이형 환자에게 인공와우 이식술을 시행하여 술 중, 후 발생한 뇌척수액 유출을 치료하였으며 술 후 2년째 검사시 청력호전을 보였던 결과를 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Jackler RK, Luxford WM, House WF. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. *Laryngoscope* 1987;97(3 Pt 2 Suppl 40):2-14.
- 2) Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 2002;112(12):2230-41.
- 3) Petersen MB, Wang Q, Willems PJ. Sex-linked deafness. *Clin Genet* 2008;73(1):14-23.
- 4) Talbot JM, Wilson DF. Computed tomographic diagnosis of X-linked congenital mixed deafness, fixation of the stapedial footplate, and perilymphatic gusher. *Am J Otol* 1994;15(2):177-82.
- 5) Phelps PD, Reardon W, Pembrey M, Bellman S, Luxom L. X-linked deafness, stapes gushers and a distinctive defect of the inner ear. *Neuroradiology* 1991;33(4):326-30.
- 6) Nance WE, Setleff R, McLeod A, Sweeney A, Cooper C, McConnell F. X-linked mixed deafness with congenital fixation of the stapedial footplate and perilymphatic gusher. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971;07(4):64-9.
- 7) Cremers CW, Huygen PL. Clinical features of female heterozygotes in the X-linked mixed deafness syndrome (with perilymphatic gusher during stapes surgery). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1983;6(2):179-85.
- 8) Lee HK, Lee SH, Lee KY, Lim EJ, Choi SY, Park RK, et al. Novel *POU3F4* mutations and clinical features of DFN3 patients with cochlear implants. *Clin Genet* 2009;75(6):572-5.
- 9) Incesulu A, Adapinar B, Kecik C. Cochlear implantation in cases with incomplete partition type III (X-linked anomaly). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(11):1425-30.
- 10) Choi JH, Lee KY, Lim EJ, Lee SH. Cochlear implant in patients with incomplete partition type III. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2009;52(6):492-7.
- 11) Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991;630:16-31.
- 12) Song MH, Lee HK, Choi JY, Kim S, Bok J, Kim UK. Clinical evaluation of DFN3 patients with deletions in the *POU3F4* locus and detection of carrier female using MLPA. *Clin Genet* 2010;78(6):524-32.
- 13) Sennaroglu L. Cochlear implantation in inner ear malformations-a review article. *Cochlear Implants Int* 2010;11(1):4-41.
- 14) Cohen NL, Roland JT Jr, Marrinan M. Meningitis in cochlear implant recipients: the North American experience. *Otol Neurotol* 2004;25(3):275-81.