



A Case of Bilateral Sequential Sudden Sensorineural Hearing Loss in Protein S Deficiency and Successful Recovery of Hearing After Cochlear Implantation

Dabin Lee^{ID}, Euyhyun Park^{ID}, Hak Hyun Jung, and Gi Jung Im^{ID}

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

단백질 S 결핍증이 있는 환자에서 연속적으로 발생한 양측 돌발성 감각신경성 난청과 인공와우 이식 수술 후 성공적으로 양측 청력이 회복된 증례

이다빈 · 박의현 · 정학현 · 임기정

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received May 21, 2023

Revised June 21, 2023

Accepted June 26, 2023

Address for correspondence

Gi Jung Im, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Korea University

College of Medicine,

73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu,

Seoul 02841, Korea

Tel +82-2-920-5486

Fax +82-2-925-5233

E-mail earkorea@gmail.com

Bilateral sequential sudden sensorineural hearing loss (SSHL) is a rare and challenging clinical condition, but its association with protein S deficiency has received limited attention. This paper reports a case of bilateral sequential SSHL in a patient with protein S deficiency who underwent cochlear implantation and achieved significant improvement in hearing. The patient received high-dose systemic corticosteroids and anticoagulation therapy before the implantation, which had no significant effect. Cochlear implantation was then performed in the left ear, and the patient showed significant improvement in speech understanding and overall hearing ability. A year later, the patient underwent surgery for the opposite ear with favorable outcome. This case highlights the potential benefits of cochlear implantation in patients with bilateral sequential SSHL and protein S deficiency and emphasizes the importance of considering cochlear implantation as a treatment option in such patients.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2023;66(10):686-91

Keywords Blood coagulation; Brain infarction; Cochlear implantation; Protein S deficiency; Sudden hearing loss.

서론

돌발성 감각신경성 난청(sudden sensorineural hearing loss)은 일반적으로 72시간 이내에 발생한 급속한 청력 손실을 특징으로 하는 질환으로, 원인은 알려지지 않은 경우가 많지만 바이러스 감염, 자가면역질환, 혈관질환 등 다양한 요인과 관련되어 있다고 알려져 있다. 또한, 5% 미만에서 양측성으로 발생한다고 알려져 있다.¹⁾ 단백질 S 결핍(protein S deficiency)은 응고 경로에 영향을 미치고 과응고를 유발할

수 있는 드문 유전 질환이다. 단백질 S는 응고 인자 VIIIa 및 Va를 비활성화할 때 활성화된 단백질 C의 보조 인자로 작용하기 때문에 결핍이 있을 경우 혈전 색전 위험이 증가한다(Fig. 1). 혈관장애가 돌발성 감각신경성 난청의 원인이 될 수 있다는 사실은 널리 알려져 있으나,²⁾ 응고질환과 돌발성 감각신경성 난청 사이의 관계는 호모시스테인혈증, 섬유소원혈증이나 응고인자 V Leiden 돌연변이 등 일부를 제외하고는 기전이 명확히 밝혀지지 않았으며, 그중에서도 단백질 S 결핍과의 관계는 아직 보고된 바가 없다.³⁾

본 증례에서는 우측 귀의 갑작스러운 청력 상실과 어지럼증을 주소로 내원한 젊은 단백질 S 결핍 여성 환자의 임상 증상과 진단, 인공 와우 수술을 통한 치료 방법에 대한 증례 보

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고를 하고자 한다.

증 례

33세 여자 환자가 갑작스러운 우측 귀의 난청과 어지럼증을 주소로 내원하였다. 그녀는 방문 4일 전 우측 청력 손실이 발생했다고 보고했다. 또한 4년 전에 좌측 눈의 갑작스러운 시야 결손에 대해 타원에서 단백질 S 결핍 진단을 받았으며, 이후 시야 결손은 회복되었으며 항응고제를 유지 중인 상태였다.

본원 내원 당시 환자는 고실 내시경 검사에서 양쪽 귀는 정상이었으며 현훈 양상의 어지럼증을 보였으나 명확한 안진은 없었으며 안면 마비도 없었다. 순음 청력검사상 우측 중도 난청 소견을 보여 어지럼증을 동반한 돌발성 난청 진단하에 본과에 입원했다(Fig. 2A). 입원 중 시행한 내이도 자기공명영상 촬영상 우측 측두엽과 좌측 후두엽 및 양측 소뇌 실질에 다발성의 미확인 밝은 물체(unidentified bright object)가 보였다. 환자는 5일간 경구 및 정맥 내 스테로이드 투약 후 퇴원했으나, 10일 후 갑자기 말이 어눌해지며 어지럼증이 심해지고 자발성 상방안진(upbeat nystagmus)과 함께 스쿼편위(skew deviation)가 보여 확산강조 자기공명영상촬영(diffusion-weighted image) 시행 후 우측 소뇌 경색 진단하에 본원 신경과 입원하였다(Fig. 3A and B). 경동맥초음파상 특이소견은 없었으나, 심초음파상 심방중격결손이 발견되어 항응고제를 변경하고 심방중격결손 폐쇄 수술 예약 후 퇴원하였다.

퇴원 3일 후 정상이었던 좌측 귀에서도 심도 난청이 발생

하고, 우측 귀는 고도 난청으로 악화되는 양상을 보여 본원 신경과로 재입원하였다(Fig. 2B). 재시행한 자기공명영상촬영에서 양측 대뇌 실질 및 우측 소뇌 경색의 진행 양상이 확인되었다(Fig. 3C and D). 또한, 진단검사에서도 단백질 S의 항원과 활동성이 기준치 이하로 저하된 것을 확인할 수 있었다. 이에 항응고제 추가 및 심방중격결손 폐쇄 수술 후 퇴원하였다. 퇴원 후 외래 통해 추적 관찰했을 때 의식 저하가 생기거나 말이 어눌해지는 등 추가적인 뇌경색 증상은 발생하지 않았으며 어지럼증도 소실되었다. 양측 난청에 대해서 구제요법으로 고실 내 스테로이드 주입술을 수차례 시행했으나 청력 호전은 이루어지지 않았다(Fig. 2C). 언어평가 시 보청기를 착용한 상태에서 보기가 주어지지 않았을 때(open set) 단음절어는 16.6%, 일상문장은 4%로 언어식별능력이 저조했다. 청력 호전이 없으며 보청기 착용 후에도 일상생활이 힘들 정도로 언어 식별이 되지 않아 좌측 인공와우 수술 계획하였다. 수술 전 시행한 청성뇌간유발반응상 좌측 제 V파가 보이지 않고 우측 80 dB HL에서 제 V파가 보였으며, 청성지속반응검사에서는 순음청력검사와 비슷한 양측 심도 난청 소견을 보였다.

좌측 인공와우 수술 후 방사선 촬영을 통해 전극이 와우 내에 잘 위치한 것을 확인하였으며(Fig. 4A), 순음청력검사상 좌측 청력역치 38 dB HL, 어음분별력 72%로 술전에 비해 상당한 호전이 있었고 언어평가에서도 100%에 가깝게 언어 식별 능력 호전이 있었다(Fig. 4B). 좌측 수술 2년 후 환자는 우측 귀도 청력 및 어음분별력 개선을 희망하여 비급여로 우측 인공와우 수술을 시행했으며 좌측과 마찬가지로 전극이

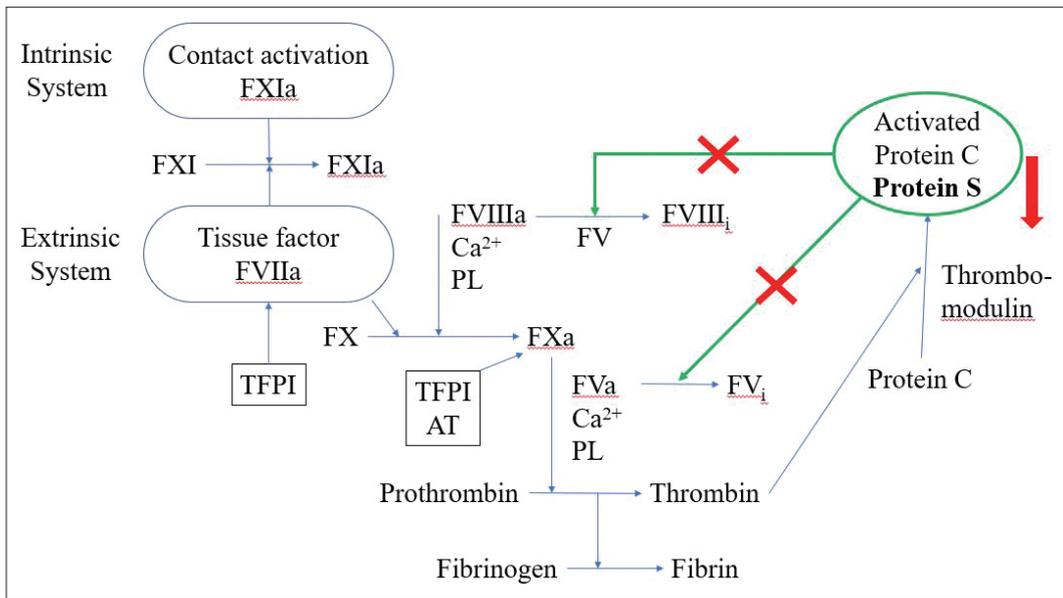


Fig. 1. Schematic diagram of protein S deficiency. Protein S deficiency is a hereditary hypercoagulability disorder. Protein S serves as a cofactor to activated protein C in the inactivation of coagulation factors VIIIa and Va. Inability to inactivate factors V, VII in coagulation cascade increases thromboembolic risk. F, factor; i, inactivated; PL, phospholipid; TFPI, tissue factor pathway inhibitor; AT, antithrombin.

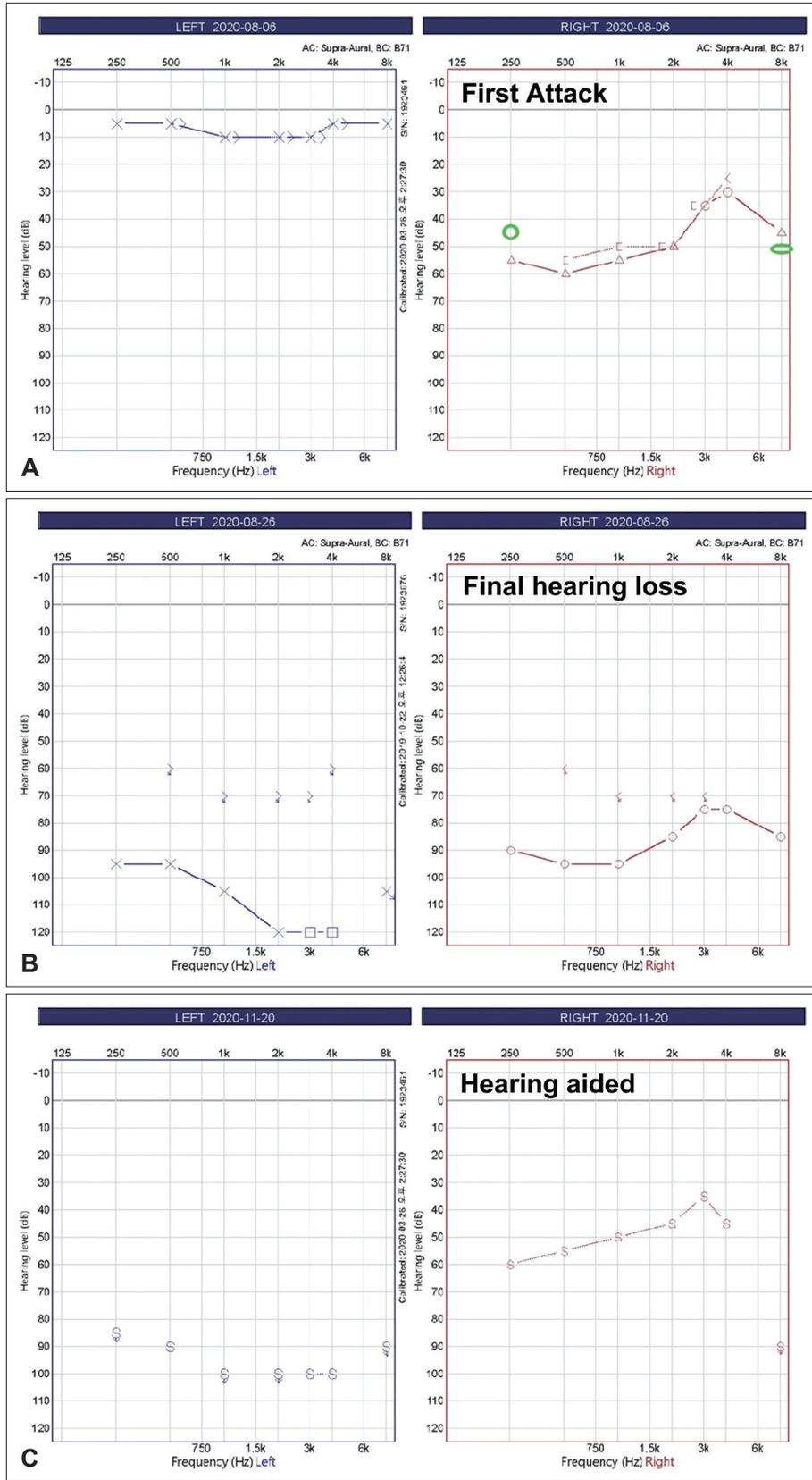


Fig. 2. Initial and follow-up pure tone audiometry (PTA). A: Initial PTA reveals sensorineural hearing loss in the right ear with a pure tone threshold of 50 dB HL. B: Profound hearing loss in both ears with a pure tone threshold of 88 dB HL in the right, and 111 dB HL in the left ear 2 weeks later. C: There was no significant improvement in left hearing threshold even after wearing hearing aid.

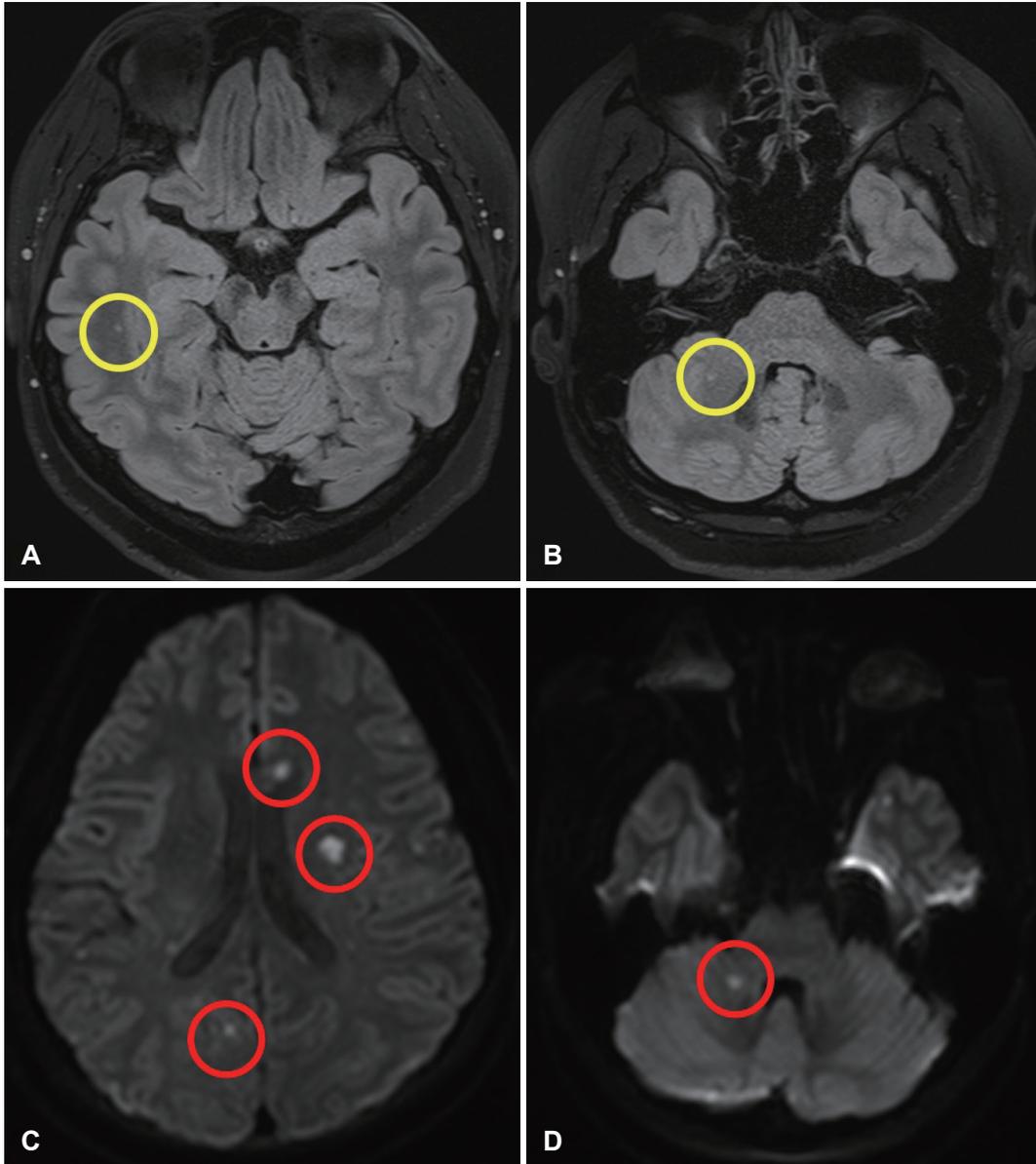


Fig. 3. Brain MRI findings in the patient with protein S deficiency and atrial septal defect. A and B: Brain MRI shows multiple unidentified bright objects located in the right temporal lobe and occipital lobe (yellow circle). However, there is no mass like lesion or abnormal enhancement at the internal auditory canal and the course of cranial nerve 7-8. C and D: Diffusion-weighted images disclose multiple scattered dotty infarctions involving the bilateral cerebral hemispheres and anterior inferior cerebellar artery territory of the right cerebellum (red circle).

와우 내에 잘 위치해 있었고(Fig. 4C), 청력역치 및 어음분별력, 언어식별 능력의 호전이 확인되었다(Fig. 4D). 좌측 인공와우와 우측 보청기를 착용했을 때에 비하여 양측 인공와우를 사용하였을 때 환자의 주관적인 청력개선 및 만족도가 확연하게 높은 것이 보고되었다.

고 찰

본 증례의 환자는 단백질 S 결핍으로 인한 혈액 응고 장애

가 기저에 있는 상태에서 발생한 정맥 혈전이 심방중격결손을 통해 전신 순환계로 이동하여(paradoxical embolus) 뇌동맥 색전증으로 인한 허혈성 뇌병변을 유발하여 어지럼증을 동반한 양측 돌발성 난청이 잇달아 일어난 것으로 생각된다. 와우는 측부 공급이 없는 미로 동맥에서 혈액을 공급받기 때문에 혈관 장애에 매우 민감하며, 이 때 발생하는 혈류 감소가 돌발성 난청의 원인이 될 수 있다고 알려져 있다.⁴⁾ 또한, 미로 동맥은 전하내뇌동맥의 분지로 허혈이 발생할 경우 드물게 돌발성 난청과 어지럼증을 동반한 급성 말초성 청각전정기능 장

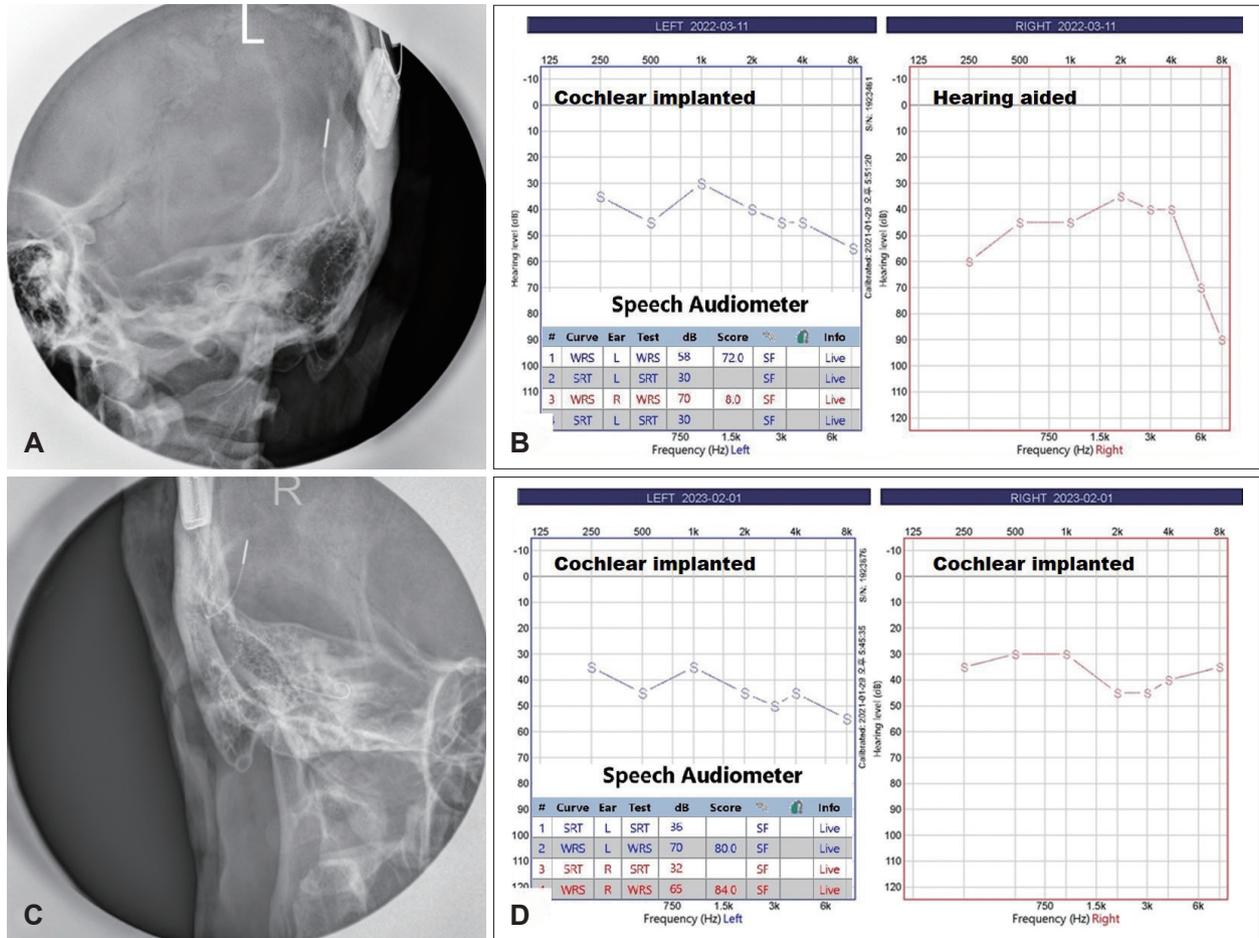


Fig. 4. Post-operative cochlear x-rays, pure tone audiometry, and speech audiometry after cochlear implantation (CI). A and B: Cochlear x-ray shows that the electrodes are well positioned within left cochlea. Post-CI aided hearing improved, with a pure tone threshold of 38 dBHL on the left ear. Speech discrimination on left ear is 72%. C and D: Right CI electrode is also well positioned. Post-CI aided hearing improved, with a pure tone threshold of 36 dB HL on the right ear. Speech discrimination on right ear is 84%.

애를 유발할 수 있고 이후 전하내뇌동맥의 색전증이 뒤따를 수 있기 때문에 환자의 임상증상을 주의 깊게 관찰해야 한다.⁵⁾ 한편, 혈관성 원인의 급성 난청은 특발성 돌발성 난청과 비슷할 정도로 청력 예후가 좋다고 보고된 바 있다.⁶⁾ 난청을 동반한 현훈은 미로 경색의 가장 흔한 증상으로,⁷⁾ 미로 경색은 주로 전하내뇌동맥의 혈전으로 인해 발생하고 특히 뇌간 및 전소뇌의 경색과 연관이 있다. 미로 경색의 여러 사례가 심장 색전증에 기인한 것으로 알려져 있으며, 난원공 개존, 심방세동, 판막 질환 등이 원인으로 보고되었다.⁸⁾

본 증례는 단백질 S 결핍증 및 심방중격결손이 있는 환자에게서 갑자기 발생한 어지럼증이 24시간 이상 지속되며, 다른 신경학적 소견을 보이지 않고 객관적인 청력검사서 명확한 양측 청력저하가 확인되었다. 또한, 자기공명영상촬영에서 우측 전하내뇌동맥을 포함한 다발성의 뇌경색 소견이 발견되었기 때문에 미로 경색으로 인한 양측성 돌발성 난청으로 진단할 수 있었다.⁷⁾ 자기공명영상에서 명확하게 병변이 보

이지 않을 뿐만 아니라 환자의 신경학적인 증상이 없어, 청력저하가 더 심했던 좌측에서 먼저 인공와우 수술을 시행했고 만족할 만한 결과를 얻을 수 있었다. 인공와우 수술 결정 시 두 가지의 고려 사항이 있었는데, 1) 미로 경색에 따른 와우 골화의 가능성으로 가급적 조기 인공와우 수술이 필요하다는 점과, 2) 중추성 질환의 경우 인공와우의 효용성을 고려해야 하기 때문에 환자의 신경학적인 증상 유무 및 보청기 적응, 청력검사, 말지각 검사 등을 종합적으로 판단하여 인공와우를 시행하여야 한다는 점이였다.

와우 골화는 주로 세균성 뇌수막염과 이에 속발하는 화농성 미로염에 의해 발생하지만, 자가면역질환, 측두골 외상 등 다른 원인들도 존재한다.^{9,10)} 또한, 미로동맥의 폐쇄에 의한 골화가 와우 골화에 기여한다고도 알려져 있다.¹¹⁾ 본 증례는 영상의학적 검사상 명확한 골화 소견을 보이지는 않았으나, 미로 동맥의 폐쇄로 인한 미로 경색이 진단된 환자로 와우 골화의 가능성을 배제할 수 없어 조기 수술을 계획했다. 더하

여, 본 증례와 같이 양측성 감각신경성난청이 있는 환자에게서 와우 골화가 의심될 경우 코간증후군 등의 보다 드문 질환도 고려해볼 수 있다.¹²⁾

단백질 S 결핍은 수술기주위의 항응고제 투약에 신중을 요한다. 40세 미만의 젊은 환자에게서 출혈량이 적은 수술을 시행할 때 혈전색전증의 위험이 낮다고 알려져 있다.¹³⁾ 본 증례의 환자는 수술 48시간 전 ribaroxaban 복용을 중단하였으며, 수술 다음날 재개하였다. 미로 경색이 있던 환자로 와우의 손상을 최소화하기 위해 정원창 접근법을 시행하였으며 전극 삽입을 위한 공간을 확보하기 위해 정원창의 전방을 일부 확장했다(extended round window approach). 인공와우 기체는 Cochlear사(Sydney, Australia)의 CI632 기기를 사용했으며, 이는 얇은 곡선형의 전극(slim modiolar electrode)으로 나선형 신경절 세포를 가까이서 자극하여 청력 개선에 보다 효과적이며 얇은 전극을 통해 전극 삽입 시 외상을 최소화할 수 있기 때문이다.

좌측 인공와우 수술 후 개선된 청력 역치와 어음명료도에 대해 높은 만족도를 보이며, 우측 귀의 청력에 대한 불만족이 있던 환자는 급여 대상이 아님에도 불구하고 우측 인공와우 수술을 강력히 희망했다. 좌측과 달리 우측은 자기공명영상에서 전하내뇌동맥 영역의 국소적인 경색 소견이 관찰되었으나, 병변의 크기가 작고 색전증으로 인한 미로경색이 난청의 원인으로 판단되어 우측도 좌측과 마찬가지로 인공와우 수술을 시행했으며 좌측과 마찬가지로 매우 만족스러운 결과를 얻을 수 있었다. 한편, 양측 인공와우 수술 시 일측 수술 시에 비해 소리의 방향 분별 능력이 개선되며 소음 환경에서의 발화 이해도가 더 높아진다는 점은 널리 알려져있다.¹⁴⁾

본 증례의 환자는 단백질 S 결핍증이라는 혈액응고질환이 있으며 뇌색전증의 과거력이 있는 환자로 추후 뇌색전증이 다시 발생할 가능성이 존재한다. 본 수술에 사용된 인공와우 기기는 자석을 제거한 후에 3.0 Tesla의 자기공명영상촬영까지 가능하지만 기기 자체에 의한 왜곡 현상으로 측두엽 일부는 관찰이 어려울 수 있다. 그러나 컴퓨터단층촬영 등 다른 영상 촬영에는 제한이 없으며, 양측 수술을 통해 얻을 수 있는 어음 분별력 및 방향 분별 능력의 향상이 주는 이점이 양측 측두엽의 일부가 자기공명영상 촬영 시 관찰이 어렵다는 단점보다 훨씬 크다고 판단되어 양측 인공와우 수술을 시행했다.

본 증례는 시간 차를 두고 발생한 양측성 돌발성 감각신경성난청 환자에게서 응고병증의 병력 확인 및 색전증을 일으킬 수 있는 단백질 S 결핍과 같은 희귀 원인 감별의 중요성을 보여준다. 또한, 본 증례와 같은 중추성 뇌질환에 따른 미로 색전증이 의심되는 환자에게서 충분한 표준 스테로이드 치료

이후에도 청력의 개선이 없을 때 치료 방법으로서 인공와우 수술의 유용성 및 고려사항을 보고하는 바이다.

Acknowledgments

This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HR22C1302), and the Korea University Research Fund (K2306031, K2306671, K220581, K2208471, K2111301, K2100821, R2026632).

Author Contribution

Conceptualization: Gi Jung Im, Euyhyun Park, Hak Hyun Jung. Data curation: Dabin Lee. Funding acquisition: Gi Jung Im. Supervision: Hak Hyun Jung. Writing—original draft: Dabin Lee. Writing—review & editing: Gi Jung Im, Euyhyun Park

ORCID

Dabin Lee <https://orcid.org/0000-0003-4457-6450>
Euyhyun Park <https://orcid.org/0000-0003-4373-6942>
Gi Jung Im <https://orcid.org/0000-0002-9457-4253>

REFERENCES

- Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010;375(9721):1203-11.
- Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, Walter M. Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thromb Haemost* 2006;95(3):454-61.
- Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Bottero A, Schindler A, Cesana BM, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope* 2007;117(3):547-51.
- Im GJ, Park E. Sudden sensorineural hearing loss. *Hanyang Med Rev* 2015;35(2):92-6.
- Nam HW, Yoo D, Lee SU, Choi JY, Yu S, Kim JS. Pearls & Oysters: Labyrinthine infarction mimicking vestibular neuritis. *Neurology* 2021;97(16):787-90.
- Kim HA, Lee BC, Hong JH, Yeo CK, Yi HA, Lee H. Long-term prognosis for hearing recovery in stroke patients presenting vertigo and acute hearing loss. *J Neurol Sci* 2014;339(1-2):176-82.
- Kim JS, Cho KH, Lee H. Isolated labyrinthine infarction as a harbinger of anterior inferior cerebellar artery territory infarction with normal diffusion-weighted brain MRI. *J Neurol Sci* 2009;278(1-2):82-4.
- Liqun Z, Park KH, Kim HJ, Lee SU, Choi JY, Kim JS. Acute unilateral audiovestibulopathy due to embolic labyrinthine infarction. *Front Neurol* 2018;9:311.
- Suga F, Lindsay JR. Labyrinthitis ossificans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86(1 Pt 1):17-29.
- Benson AG. Labyrinthitis ossificans secondary to autoimmune inner ear disease: A previously unreported condition. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(5):772-3.
- deSouza C, Paparella MM, Schachern P, Yoon TH. Pathology of labyrinthine ossification. *J Laryngol Otol* 1991;105(8):621-4.
- Im GJ, Jung HH. Side selection for cochlear implantation in a case of Cogan's syndrome. *J Laryngol Otol* 2008;122(3):310-3.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). *Circ J* 2011;75(5):1258-81.
- Wilson BS, Lawson DT, Muller JM, Tyler RS, Kiefer J. Cochlear implants: Some likely next steps. *Annu Rev Biomed Eng* 2003;5:207-49.