말초성어지럼증으로 표현된 Superficial Siderosis 환자 2예

김태훈, 허진혁, 박문서, 변재용

경희대학교 의과대학 이비인후과학교실

Superficial Siderosis with Peripheral Dizziness: Report of 2 Cases

Tae-Hoon Kim, Jin-Hyuk Huh, Moon-Suh Park, Jae-Yong Byun

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, KyungHee University School of Medicine, Seoul, Korea

• Received May 31, 2018
Revised Jun 1, 2018
Accepted Jun 1, 2018

• Corresponding Author:
Jae-Yong Byun
Department of Otorhinolaryngology-Head
and Neck Surgery, Kyung Hee University
Hospital at Gangdong, Kyung Hee University
School of Medicine, 892 Dongnam-ro,
Gangdong-gu, Seoul 05278, Korea
Tel: +82-2-440-6182
Fax: +82-2-440-6559
E-mail: otorhino512@naver.com
ORCID code:
https://orcid.org/0000-0001-8273-0207

• Copyright © 2018 by
The Korean Balance Society.
All rights reserved.
• This is an open access article distributed under the terms
of the Creative Commons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>)
which permits unrestricted non-commercial use, dis-
tribution, and reproduction in any medium, provided the
original work is properly cited.

Superficial siderosis (SS) of the central nervous system is a rare disease, which is caused by the accumulation of iron from the hemoglobin in the superficial layer of the brain, spinal cord, and central parts of cranial nerves. The etiology of SS is the accumulation of hemosiderin in the subarachnoid space due to chronic or repeated hemorrhage resulting in progressive and irreversible neurological dysfunction. The cause of the disease is aneurysm, trauma, tumor, and vascular malformation. In most cases, the cause of bleeding is unknown. Clinical features include sensorineural hearing loss, cerebellar ataxia, and myelopathy. Until now, magnetic resonance imaging (MRI) has only been diagnosed and there is no standardized treatment. We will investigate clinical features and MRI findings of SS disease in the central nervous system using 2 patient cases.

Res Vestib Sci 2018;17(2):60-66

Keywords: Hemosiderin; Superficial siderosis; Vertigo; Sensorineural hearing loss

서론

중추신경계에 발생한 표재성철침착증(superficial siderosis)은 뇌의 지주막하 공간(subarachnoid space) 내 출혈로 인한 혈철소(hemosiderin)가 축적되어 발생하는 보기 드문 질환이다[1]. 임상적으로는 감각신경성난청, 소뇌운동실조, 추체로 징후, 치매 등의 양상을 보인다 발생 원인에 따라서 원인 미상의 출혈로 인한 특발성인 경우와 출혈의 원인이 명확하게 파악되는 경우로 구분된다. 대부분 출혈의 원인

을 알 수 없는 경우이나, 중추신경계에 발생한 종양, 두부 외상, 동정맥 기형, 신경외과적 수술 때문에도 발생하는 것으로 알려져 있다[2]. 그러나 아직까지 정확한 병의 발생 원인은 알 수 없으며, 자기공명영상 이외에는 진단이 제한적이다. 더구나 진단 후에도 해결 할 수 있는 치료법이 아직 확립되지 않았다. 저자들은 다양한 형태의 어지럼증을 주소로 내원하여 자기공명영상으로 진단이 가능했던 두 사례의 임상 양상과 검사 결과를 통해 중추신경계에 발생한 표재성 철침착증을 보고하고 이에 대해 알아보고자 한다.

증 례

1. 환자 1

52세 여자 환자로 10년 전 두부외상 후 양성돌발두위현훈(benign paroxysmal positional vertigo) 과거력 있었으며 시기 미상의 양측 청력저하 증상 있었으나 약물치료 후 어지러운 증상 호전되어 지내던 중 1주일 전부터 구역감과 회

전성어지럼증 및 양측 귀 먹먹함을 주소로 내원하였다. 과거력상 두부 충격 외 특이사항은 확인되지 않았다. 문진에서 환자는 어떤 자세를 취해도 지속되는 회전성어지럼을 호소하였고 누워 있으면 어지럼증이 조금 완화되는 상태였다. 이학적 검사 결과 양측 고막 정상이었으며 자발안진 및 주시유발 안진 모두 우측으로 확인되었다. 의식 수준은 각성 상태였고 양측 운동 및 감각 모두 정상으로 소뇌기능 검사 또한 이상 소견을 보이지는 않았다.

Fig. 1. (A) Pure tone audiogram: The average airway hearing threshold was measured as 13 dB on the right side and 13 dB on the left side. (B) Vestibular evoked muscle potentials (VEMPs): The ocular and cervical VEMPs showed normal evoked potential in both ears. (C) Video head impulse test: The gains of all 6 semicircular canals were within the normal limit. (D) Video nystagmography: The test showed horizontal nystagmus to the right in both the spontaneous nystagmus and the gaze nystagmus, horizontal nystagmus to the right in both the positional test and the Dix-Hallpike maneuver.

순음청력검사에서 기도청력역치 평균이 우측 13 dB, 좌측 13 dB로 측정되었고, 고막운동성계측검사에서는 양측 모두 A type 확인되었다. 전기와우도검사(electrocochleography)에서 가중전압(summating potential, SP)과 활동전압(action potential, AP) 진폭비는 정상 범위였다. 비디오두부충동검사(video head impulse test)에서의 이득은 모든 반고리관에서 정상이었고, 냉온교대온도안진검사(bithermal caloric test)에서는 8%의 우측반고리관마비가 있었다. 경부 및 외안근 전정유발근전위검사(vestibular evoked muscle potential)에서는 이상 소견 확인되지 않았다. 비디오안진검사(video nystagmography)결과 자발안진, 주시유발안진 모두에서 우측으로 수평한 안진이 관찰되었고, 체위안진검사(positional test), Dix-Hallpike 수기에서도 모두 우측으로 수평한 안진이 관찰되었다(Fig. 1). 추가적으로 뇌병변을 확인하기 위하여 자기공명영상을 촬영하였으며, 양측 소뇌에서 관찰되는 저음영의 표재성철침착을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

어지럼증을 조절하기 위하여 약물치료하였으며, 환자 점차 증상 호전되어 5일 후 퇴원하였다. 그리고 신경과 및 신경외과 진료 의뢰 후 뇌기능 대사개선제 추가 복용 및 자기공명영상을 경과 관찰하기로 하였다. 환자는 퇴원 후 외래에서 경과 관찰 하던 중 8개월이 지나고 다시 발생한 회전성 지림증으로 내원하였고, 양상은 지난번과 거의 유사하다고 진술하였다. 순음청력검사 결과 우측 15 dB, 좌측

Fig. 2. Magnetic resonance imaging. T2-weighted image shows low signal intensity, consistent with hemosiderin deposition, around the cerebellum (arrows).

13 dB로 큰 차이는 없었고, 전기와우도검사서 SP/AP 진폭비는 정상 범위였으나 비디오두부충동검사서 우측 세반고리관 모두 이득이 감소되었으며, 냉온교대온도안진검사에서도 우측반고리관 마비가 74% 확인되었다. 비디오안진검사에서도 주시유발 및 체위안진검사, Dix-Hallpike 수기 모두 좌측으로 수평하게 안진이 관찰되었다(Fig. 3). 자기공명검사 결과에서 급성뇌병변의 양상은 확인되지 않았으나, 지난 자기공명영상에서 확인하였듯이 양측 소뇌에서 관찰되는 저음영의 표재성철침착은 그대로였다(Fig. 4).

2. 환자 2

48세 남자 환자로 갑자기 발생한 우측 청력저하 및 이명 증상으로 외부 병원에서 스테로이드 복용 후 증상 호전되었으나 다시 발생한 청력저하 및 어지럼증을 주소로 외래 내원하였다. 과거력상 두부 충격이나 두개 내 출혈 없었으나 평소 편두통이 자주 발생하였으며, B형 바이러스 감염으로 인한 간경변 치료 이외에는 다른 특이 소견은 없었다. 문진에서 어지럼증 양상은 비회전성의 어지럼증이 간헐적으로 발생하였으나 자세 변화에 따라 차이는 없다고 하였다. 이학적 검사 결과 양측 고막 정상이었으며 자발안진 및 주시유발 안진은 확인되지 않았다. 의식 수준은 각성 상태였고 양측 운동 및 감각 모두 정상으로 소뇌기능검사 또한 이상 소견을 보이지는 않았다.

순음청력검사에서 기도청력역치평균이 우측 86 dB, 좌측 28 dB로 우측 감각신경성 난청으로 고막운동성계측검사에서는 양측 모두 A type 확인되었다. 전기와우도검사서 우측에서는 활동전위가 측정되지 않았으며, SP/AP 진폭비는 정상 범위였다. 비디오두부충동검사에서의 이득은 모든 반고리관에서 정상이었고, 냉온교대온도안진검사에서는 13%의 좌측반고리관마비가 있었다. 경부 전정유발근전위검사에서는 이상 소견 확인되지 않았다. 비디오안진검사 및 체위안진검사, Dix-Hallpike 수기에서도 모두 안진은 관찰되지 않았다(Fig. 5). 뇌병변을 확인하기 위하여 자기공명영상을 촬영하였으며, 양측 소뇌 및 7, 8번 뇌신경 부위에서도 의심되는 저음영의 표재성철침착이 관찰되었다(Fig. 6).

입원 후 감각신경성 난청 치료를 위해 경구용 스테로이드(60 mg/day) 4일 사용하였으나, 청력 변화가 크지 않아 경구용 스테로이드는 감량을 하면서 고막 내 스테로이드 주사(4회)를 추가 주입하였다. 증상 발생 후 2개월 지난 순

Fig. 3. The test results after 8 months later. (A) Pure tone audiogram: The average airway hearing threshold was measured as 15 dB on the right side and 13 dB on the left side. (B) Vestibular evoked muscle potentials (VEMPs): The ocular and cervical VEMPs showed normal evoked potential in both ears. (C) Video head impulse test: The examination revealed decreased gain and overt catch-up saccades on all right side canals. (D) Video nystagmography: The test showed horizontal nystagmus to the left in both the spontaneous nystagmus and the gaze nystagmus, horizontal nystagmus to the left in both the positional test and the Dix-Hallpike maneuver.

음청력검사에서는 우측 68 dB 값을 보였다.

고 찰

Hamill [1]이 1908년 최초로 중추신경계에 발생한 표재성철침착을 언급하였고, 이를 포함한 그 이후의 사례들은 뇌의 해부학적 접근 시 또는 사후의 병리조직을 통해서만 병변을 확인할 수 있었다. 병리학적으로는 뇌척수액

(cerebrospinal fluid)의 공간과 인접한 중추신경계의 표면에 철색소가 침착된 것으로 밝혀졌다. 그러나 최근에는 영상학적 기법의 발달로 인해 T2-강조(T2-weighted) 자기공명영상을 이용하여 비침습적으로 진단을 할 수가 있다[3]. 특히 enhanced susceptibility-weighted angiography와 susceptibility weighted imaging 영상은 용혈(hemolysis)로 인한 혈액 구성성분을 감지하는 민감도가 뛰어나기 때문에 미량의 철(iron)과 헤모글로빈(hemoglobin)도 확인이 가능하다[4].

Fig. 4. Magnetic resonance imaging (test results after 8 months). There was no significant change in the T2-weighted image. Hemosiderin, which is still deposited in the cerebellum, can be observed (arrows).

Levy 등[2]은 중추신경계 종양(21%), 두개 내 외상(13%), 동정맥 기형 또는 동정맥류(9%) 등을 원인으로 보고하였으나, 36%의 사례에서는 그 원인을 알 수 없었다고 하였다. 혈액의 용혈로 인한 적혈구의 철색소가 방출되고 그 축적물로 인한 신경의 탈수초(demyelination), 신경아교증(gliosis), 손실이 병의 진행 과정에 관련이 있다고 추측된다. 그러나 현재까지 표재성철침착의 원인은 많은 논란이 있으며, 만성적인 지주막하 공간의 출혈로 인한 것과 혈색소증(hemochromatosis) 같은 대사성 질환과 연관성이 있다는 두 가지 가설로 나누어진다[5].

소뇌의 피질과 8번 뇌신경에 풍부하게 분포하는 신경교세포(glia cell)들은 혈액의 용혈로 인해 늘어난 헤모글로빈의 철분자와 반응하는 기회의 증가로 인해 손상 받을 수 있다[6]. 혈철소 형성은 주로 미세아교세포(microglia) 내에서 일어나는데, 여기서 페리틴(ferritin)을 합성하면서 선택적으로 흡수된다. 따라서 중추신경계에 분포하는 미세아교세포와 신경교세포는 혈액의 용혈로 인해 늘어난 헤모글로빈의 철 분자와 접촉하는 빈도가 증가하게 되고 손상 받을 가능성이 높아진다[7]. 더구나 소뇌의 피질과 8번 뇌신경은 신경교세포와 미세아교세포가 풍부하게 분포하고 있고, 8번 뇌신경은 해부학적으로 internal acoustic canal을 통과하기 전까지 중추신경계에 노출되어 있기 때문에, 뇌에서부터 긴 주행경로를 가지므로 더욱 취약해진다[8,9].

이렇게 발생한 전정기관의 손상으로 인해 자세의 불균형과 어지럼증을 유발하고, 달팽이관(cochlear)의 손상은 청력의 저하를 가져오게 된다. 게다가 달팽이관 손상 자체가 전정기관의 결함을 유발하기도 하는데, Fukiyama 등[10]은 내이 공간의 혈철소 축적이 내이유모세포(inner hair cell) 손상을 일으켜서 신체 불균형을 유발할 수 있다고 하였다. 그렇기 때문에 어지럼증만을 호소하는 환자를 경과 관찰할 때 청력의 변화도 주의 깊게 관찰해야 한다.

표재성철침착의 전형적인 임상 양상은 점진적으로 진행되는 청력 손실, 소뇌 기능의 저하, 구음 장애, 인지 기능의 손상이며, 또 다른 특징으로는 추체로 증상, 방광 장애, 두통, 치매, 후각 손상 등의 증상도 보인다[2]. 이번 사례에서는 청력의 저하는 증례 2에서만 확인되었고, 어지럼증을 두 증례 모두 호소하였으나 실제적으로 전정유발근전위검사에서는 정상 범위를 보였다. 다만 증례 1에서만 냉온교대온도안진검사의 편측 저하를 확인할 수 있었다. 다른 연구에서는 전정기능의 손상에 있어서 난형낭-상전정신경(utricle-superior vestibular nerve)이 구형낭-하전정신경(sacculle-inferior vestibular nerve)의 손상보다 선행된다고 하였다. 초기에는 전정유발근전위검사에서도 정상 범위를 보이던 환자도 장기간 관찰 결과 활동 전위의 감소나 소실을 보였다. 해부학적으로도 상전정신경이 더 길고 좁은 공간을 통과하는 구조를 가지고 있어 손상의 위험이 더 높다[11].

현재까지 중추신경계에 발생한 철침착증의 치료에는 선행 원인이 명확한 경우 이외에는 밝혀진 것이 없다. 일반적으로 발생한 증상 조절을 위한 치료를 하면서 철 분자를 제거 위해 deferiprone, desferrioxamine과 같은 킬레이트제(chelating agents)를 투여하거나 출혈의 예방을 위해서 지혈제를 사용하는 것이 보통이다[12]. Levy 등[13]은 deferiprone을 투여하고 90일 전후의 자기공명영상을 비교하여 철침착의 감소를 증명하였다. 하지만, 안정성과 투여 효과에 대한 분석이 아직 부족하기 때문에 일차적으로 권장되지는 않는다. 이번 사례에서도 발생 원인을 정확하게 알 수 없었기 때문에 철침착에 대한 특별한 치료를 하지는 않았다.

8번 뇌신경 주위에 발생한 표재성철침착증의 예후는 상대적으로 좋은 편이며, 발생 후에도 20-30년 동안 생존할 수는 있다[14]. 그러나 청력저하나 전정기능의 저하로 인한 어지럼증은 일상생활의 삶의 질을 떨어뜨리며 2차적인 문제를 일으킬 수 있다. 진행되는 청력저하 문제로 인공와우이식술(cochlear implantation)을 시행하기도 한다[15].

현재까지는 임상 양상과 자기공명영상 이외의 방법으로

Fig. 5. (A) Pure tone audiogram: The average airway hearing threshold was measured as 86 dB on the right side and 28 dB on the left side. (B) Vestibular evoked muscle potentials (VEMPs): The cervical VEMPs showed normal evoked potential in both ears. (C) Electrocochleography: On the right side, the action potential was not measured but the summing potential (SP)/action potential (AP) ratio value on the left side was normal. (D) Video head impulse test: The gains of all 6 semicircular canals were within the normal limit. (E) Video nystagmography: The direction of the nystagmus was not observed in all examinations including spontaneous nystagmus, gaze nystagmus, both the positional test and Dix-Hallpike maneuver.

는 진단의 한계가 있으나, 점차 진행되는 증상과 비가역적인 신경의 손상을 유발하기 때문에 꾸준한 경과 관찰이 필요하다. 저자들은 현재까지 사례의 환자들을 외래를 통하여 어지럼증을 재평가하고 청력검사를 하면서 병의 진행 과정을 추적 관찰 중이다. 이번 사례는 표재성철침착의 임상 양상과 영상학적 검사를 보고하는데 의의가 있고, 명확한 병의 원인 분석과 효과적인 치료법이 필요함을 제시해

준다.

중심 단어: 혈철소, 표재성 철침착증, 현훈, 감각신경성난청

이해관계(CONFLICT OF INTEREST)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음

Fig. 6. Magnetic resonance imaging. Parenchymal and intracranial hemorrhage was not observed, but hemosiderin deposition was observed in the occipital lobe of the cerebellum (A). Hemosiderin deposition was observed around both cranial nerves 7 and 8 (B, arrows).

을 명시합니다.

감사의 글(ACKNOWLEDGMENTS)

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (NRF-2015R1D1A1A01060763).

REFERENCES

1. Hamill RC. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. *J Nerv Ment Dis* 1908;35:594.
2. Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:54-8.
3. von Lewinski F, Werner C, Jörn T, Mohr A, Sixel-Döring F, Trenkwalder C. T2*-weighted MRI in diagnosis of multiple system atrophy. A practical approach for clinicians. *J Neurol* 2007;254:1184-8.
4. Wang J, Gong X. Superficial siderosis of the central nervous system: MR findings with susceptibility-weighted imaging. *Clin Imaging* 2011;35:217-21.
5. Vibert D, Häusler R, Lövblad KO, Schroth G. Hearing loss and vertigo in superficial siderosis of the central nervous system. *Am J Otolaryngol* 2004;25:142-9.
6. Koeppen AH, Michael SC, Li D, Chen Z, Cusack MJ, Gibson WM, et al. The pathology of superficial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2008;116:371-82.
7. Weekamp HH, Huygen PL, Merx JL, Kremer HP, Cremers CW, Longridge NS. Longitudinal analysis of hearing loss in a case of hemosiderosis of the central nervous system. *Otol Neurotol* 2003;24:738-42.
8. Koeppen AH, Dentinger MP. Brain hemosiderin and superficial siderosis of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:249-70.
9. Koeppen AH, Hurwitz CG, Dearborn RE, Dickson AC, Borke RC, Chu RC. Experimental superficial siderosis of the central nervous system: biochemical correlates. *J Neurol Sci* 1992;112:38-45.
10. Fukiyama M, Matsuura K, Morimitsu T, Kodama T. A case of superficial siderosis of the central nervous system with total deafness. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993;96:428-34.
11. Goebel JA, O'Mara W, Gianoli G. Anatomic considerations in vestibular neuritis. *Otol Neurotol* 2001;22:512-8.
12. Leussink VI, Flachenecker P, Brechtelsbauer D, Bendszus M, Sliwka U, Gold R, et al. Superficial siderosis of the central nervous system: pathogenetic heterogeneity and therapeutic approaches. *Acta Neurol Scand* 2003;107:54-61.
13. Levy M, Llinas R. Pilot safety trial of deferiprone in 10 subjects with superficial siderosis. *Stroke* 2012;43:120-4.
14. Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain* 1995;118(Pt 4):1051-66.
15. Modest MC, Carlson ML, Wanna GB, Driscoll CL. Cochlear implantation in patients with superficial siderosis: seven cases and systematic review of the literature. *Otol Neurotol* 2015;36:1191-6.