

A Case of Hearing Improvement in Congenital Cytomegalovirus Infected Infant with Sensorineural Hearing Loss

Dong Yeul Lee¹, Seok Hwan Park¹, Tae Kyung Cha¹ and Jae Chul Yoo^{1,2}

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, National Medical Center, Seoul; and ²Dain Ear Nose Throat Hospital, Incheon, Korea

감각신경성난청을 동반한 선천성 거대세포바이러스 감염 신생아의 청력 회복 1예

이동열¹ · 박석환¹ · 차태경¹ · 유재철^{1,2}

국립중앙의료원 이비인후과학교실,¹ 다인이비인후과병원²

Received April 17, 2012

Revised August 7, 2012

Accepted August 18, 2012

Address for correspondence

Jae Chul Yoo, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, National Medical Center,

245 Eulji-ro, Jung-gu,

Seoul 100-799, Korea

Tel +82-2-2260-7244

Fax +82-2-2276-0543

Dain Ear Nose Throat Hospital,

310-110 Sangok-dong, Bupyeong-gu,

Incheon 403-020, Korea

Tel +82-32-515-2325

Fax +82-32-515-2321

E-mail moll2010@hanmail.net

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the leading identified nongenetic cause of congenital sensorineural hearing loss (SNHL). In symptomatic CMV infected infants, systemic ganciclovir therapy prevents hearing deterioration or maintains normal hearing in early childhood. In this article, we present a case of hearing improvement in a congenital CMV infected infant with SNHL.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:582-5

Key Words Cytomegalovirus · Ganciclovir · Hearing loss.

서 론

거대세포바이러스(cytomegalovirus, CMV)는 전 세계적으로 신생아의 약 1%에서 발생하는 제일 흔한 선천성 감염 중의 하나이다. 선진국에서의 유병률은 약 0.6~0.7%이며, 국내에는 약 1.2%로 보고되고 있다.¹⁻³⁾ 선천성 CMV 감염은 대부분 무증상 잠복감염의 형태로 나타나며, 출생시부터 저체중아, 출혈반, 소두증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 황달, 간비종대, 뇌석회화 등의 증상을 보이는 경우는 드물다. 선천성 CMV 감염 중 증상이 있는 경우는 약 10~15%이며, 이 중 50~90%에서 정신지체나 감각신경성난청 등의 합병증이 발생할 수 있다.

감각신경성난청은 선천성 CMV 감염 환자의 약 15~65%에서 발생할 수 있는 가장 흔한 합병증으로 CMV 감염이 의심되는 환자에서 청력검사를 통해 확인되거나 신생아선별청력검사를 통해 발견될 수 있다.^{1,2)}

선천성 CMV 감염 환자의 감각신경성난청은 ganciclovir 치료로 추가적인 청력 감소를 예방할 수 있으나, 아직까지 국내에서 치료 직후 청력 회복까지 보인 경우는 보고되지 않았다. 최근 저자들은 출생 후 aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT) 상승을 동반한 신생아에서 소변 중합효소연쇄반응법(polymerase chain reaction, PCR)을 통해 선천성 CMV 감염이 확인되었고, 골전도 청성뇌간반응(au-

ditory brainstem response, ABR)상 감각신경성난청을 보이는 환자에서 전신적 ganciclovir 치료를 통하여 청력 회복한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

생후 6주된 남자 환자로 특이 과거력 없으며, 3일간 지속된 기침으로 소아청소년과 외래 방문 후, 단순흉부촬영상에서 오른쪽 폐문(hilum)에 음영 증가된 소견을 보여 폐렴 진단 하에 입원하였다. 입원 후 시행한 혈액검사상에서 AST/ALT: 146/143, total bilirubin: 1.0 보고되어 담도 폐쇄 의심 하에 복부초음파를 시행했으나 특이 소견 관찰되지 않았고, 혈청 바이러스 검사상 CMV IgM 양성, 소변 PCR 상에서 CMV 양성의 소견 보여 선천성 CMV 감염으로 진단되었다(Fig. 1). 뇌척회화, 수두증,

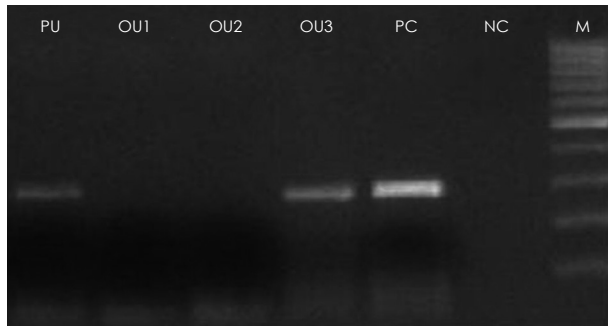


Fig. 1. Polymerase chain reaction (PCR) result for cytomegalovirus (CMV). Result shows demonstration of CMV genetic material by PCR from patient's urine. PU: patient's urine, OU1·OU2·OU3: other three patients' urine respectively, PC: positive control, NC: negative control, M: 100 bp marker.

소두증, 맥락망막염 등의 합병증을 확인하기 위해 뇌자기공명 영상, 뇌척수액검사 및 안과적 검사 실시하였으나 이상소견은 발견되지 않아 퇴원하였다.

감각신경성난청을 감별하기 위하여 이비인후과 외래 내원하였고 이학적 검사 상 양측 외이도 및 고막에 특이소견은 관찰되지 않았으며, 골전도 ABR에서 좌측 25 dB, 우측 55 dB로 우측 중등도 감각신경성난청이 확인되었다.

Ganciclovir 치료를 위하여 소아청소년과 입원 하였고, ganciclovir(Cymevene[®] vial, Roche pharma Ltd., Basel, Switzerland) 30 mg 하루 2회 26일, 35 mg 하루 2회 16일 투여하였으며, 입원 후 4주에 시행한 골전도 ABR에서 좌측 30 dB, 우측 60 dB의 소견을 보여 청력의 저명한 변화는 관찰되지 않았다. Ganciclovir 투여 기간 동안 백혈구, 혈소판 감소 등은 보이지 않았으며, 입원 당일 AST/ALT: 394/298 보고되었으나 입원 후 13 일째에 정상화되었다. 입원시 보였던 지속적인 기침과 간헐적인 호흡수 60회 이상의 빈호흡은 세기관지염 진단 하에 보존적 치료하였다. 그 후 전신상태 지속적으로 양호하여 입원 6주째에 퇴원하였다.

퇴원 2주 후 시행한 골전도 ABR에서 양측 25 dB 소견을 보여 우측 청력 회복을 확인하였고, 현재 특이 사항 없이 외래 경과 관찰 중이다(Fig. 2).

고 찰

CMV는 신생아기 발생하는 선천성 감염의 중요 바이러스 중의 하나로 소아나 성인의 면역 결핍 혹은 장기 이식 환자에서

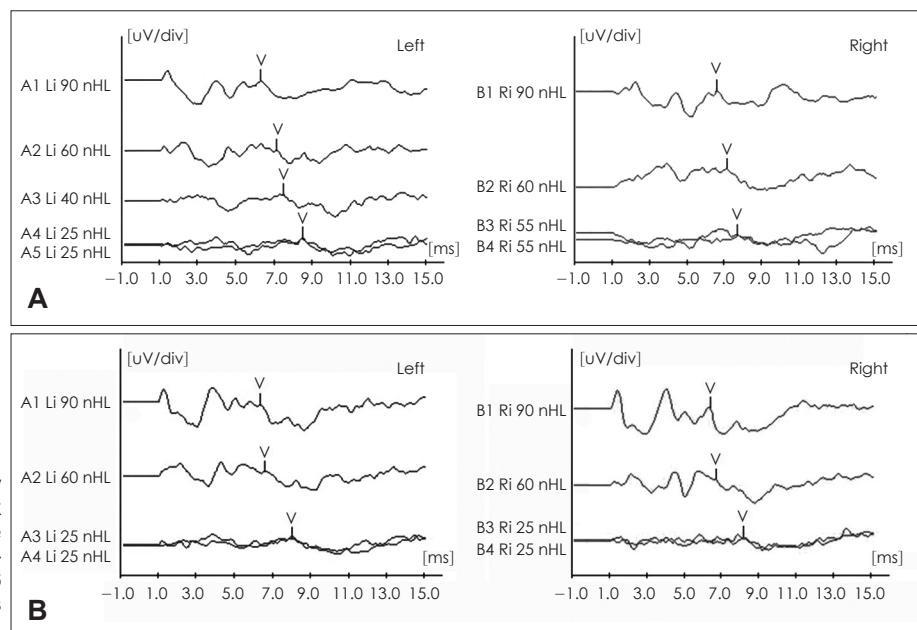


Fig. 2. Bone conduction auditory brainstem response (ABR) for click sound. At the age of 8 weeks, bone conduction ABR shows right moderate hearing loss (A). At the age of 16 weeks, bone conduction ABR shows that both hearing is normal (B).

심각한 질병을 유발할 수 있다. 선천성 CMV 감염은 감각신경성난청, 뇌성마비, 간질, 마비 등의 신경학적 결손, 맥락망막염 등의 합병증을 유발할 수 있으며,⁴⁾ 백신의 개발로 선천성 풍진으로 인한 감각신경성난청이 드물어지면서 선천성 CMV 감염으로 인한 난청이 비유전성 난청의 가장 흔한 원인이 되었다.

진단은 소변이나 타액 등에서 세포배양으로 바이러스를 검출하는 방법이 가장 정확하지만 결과가 4~6주 정도의 오랜 시간이 걸린다는 단점이 있다. 그 외에 CMV에서 생성되는 조기 단백질에 대한 단세포군 항체를 이용하는 방법, 효소연결면역흡착법을 이용한 방법과 PCR 방법 등이 있는데, PCR은 적은 검체로도 진단이 가능하고 검사 소요시간이 짧으며 정량적인 방법을 사용할 경우 치료효과 판정에도 도움이 될 수 있다는 장점이 있다.⁵⁾

선천성 CMV 감염이 감각신경성난청을 일으키는 기전은 정확히 밝혀지지지는 않았다. Rubella, Mumps, CMV가 혈관조를 통하여 이차적으로 내림프의 내이염을 유발할 수 있다는 병리조직학적 보고가 있으며,⁶⁾ 증상이 있는 선천성 CMV 감염으로 죽은 환아 난형낭의 막벽(membranous wall)에서 CMV를 함유한 세포를 관찰했다는 보고가 있다.⁷⁾ 기니 피그 내이의 고실계에 CMV를 직접 주사하여 시험한 검사에서는 내이염(labyrinthitis)이 발견되었고 이어 지속적인 내이의 변성, 퇴행에 따른 전농이 관찰되었다.⁸⁾

치료제로는 Food and Drug Administration에서 승인된 일차치료제인 ganciclovir와 valganciclovir(oral prodrug of ganciclovir)가 우선적으로 사용되고 있다. 증상이 있는 CMV 감염 환자에 있어 신생아기에 시행한 ganciclovir 치료는 청력 감소를 예방할 수 있고 아동기까지 정상적인 청력을 유지할 수 있으나, 어떤 치료도 받지 않은 경우에는 아동기까지 감각신경성난청이 발생할 수 있다.⁹⁾ 증상이 없는 CMV 감염 환자의 경우에도 생후 1주에 ganciclovir 치료를 시행하면 초기 아동기까지 청력 악화를 예방할 수 있다는 보고가 있다.¹⁰⁾

본 증례에서는 선천성 CMV 감염에 의한 감각신경성난청에서 ganciclovir로 청력 유지, 악화 예방이 아니라 6주간의 치료 후 청력 향상을 경험하였는데, 이는 Michaels 등¹¹⁾이 생후 3~11개월 사이에 항바이러스 치료를 받은 환자의 약 30%에서 청력이 향상되었다고 보고한 결과와 부합하는 소견을 보이고 있다. 또한 Stronati 등¹²⁾이 증상이 없는 CMV 환자에서 출생시에는 청력이 정상이었으나 생후 3개월에 시행한 청력검사에서 좌측 경도 난청을 확인하였고, valganciclovir 치료 후 생후 12개월에 시행한 청력검사에서 정상청력을 회복한 보고와도 비슷한 결과를 보여준다.

선천성 CMV 감염에서 감각신경성난청의 예후는 생후 첫 한 달 동안의 바이러스 양(burden)에 따라 결정되는데, 소변에서

CMV의 양과 말초혈액에서 CMV DNA의 양이 많을수록 감각신경성난청이 발생할 위험성이 증가한다.¹³⁾ Ganciclovir 치료를 생후 첫 주 동안에 시행하면 말초혈액에서 바이러스 양을 줄일 수 있으므로, 감각신경성난청에 대한 예방적 효과를 예상할 수 있지만,¹³⁾ 본 증례에서나 위에서 언급한 청력 회복의 경우에는 정확한 기전이 아직 밝혀지지지는 않았다.

이미 감각신경성난청이 있는 환자에서의 추가적인 청력감소의 진행은 아동기부터 사춘기에 걸쳐 약 60%에서 발견되므로 선천성 CMV 감염 환자는 감각신경성난청이 없거나 호전되었더라도 지연성 청력 악화를 확인하기 위하여 학령기까지 규칙적인 청력검사를 받는 것이 좋다.¹⁴⁾

고도 감각신경성난청이나 기존의 선천성 감각신경성난청의 악화는 소아의 지적 행동에 직접적인 영향을 미치므로, 선천성 CMV 감염 신생아의 ganciclovir 치료는 아동기의 학습 가능성을 향상시키고 삶의 질을 증진시킬 수 있을 것이다.

본 증례의 환자는 선천성 CMV 감염으로 골전도 ABR 시행 후 우측 55 dB의 중등도 감각신경성난청을 확인하였고, 6주간 ganciclovir 치료 후 시행한 골전도 ABR에서 25 dB로 우측 청력의 회복을 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother* 2009;63(5):862-7.
- 2) Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):156-9.
- 3) Sohn YM, Park KI, Lee C, Han DK, Lee WY. Congenital cytomegalovirus infection: incidence and clinical outcome. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34(10):1365-72.
- 4) Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;99(3):409-14.
- 5) Einsele H, Ehninger G, Steidle M, Vallbracht A, Müller M, Schmidt H, et al. Polymerase chain reaction to evaluate antiviral therapy for cytomegalovirus disease. *Lancet* 1991;338(8776):1170-2.
- 6) Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997;130(4):624-30.
- 7) Davis LE, Johnsson LG, Kornfeld M. Cytomegalovirus labyrinthitis in an infant: morphological, virological, and immunofluorescent studies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981;40(1):9-19.
- 8) Keithley EM, Harris JP. Late sequelae of cochlear infection. *Laryngoscope* 1996;106(3 Pt 1):341-5.
- 9) Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143(1):16-25.
- 10) Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2009;123(4):391-6.

- 11) Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):504-9.
- 12) Stronati M, Garofoli F, Angelini M, Licari A, Manzoni P, Lombardi G. Valganciclovir treatment in a 6-month-old infant with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection and late hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1124-5.
- 13) Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005;146(6):817-23.
- 14) Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p.851-915.