

톨로사 헌트 증후군에 대한 임상적 고찰

이한기 · 이슬기

인제대학교 의과대학 부산백병원 안과학교실, 안과학연구재단

서론: 톨로사 헌트 증후군 환자들을 대상으로 임상양상 및 치료에 대한 반응, 재발률을 알아보고자 하였다.

대상과 방법: 2003년 1월부터 2007년 10월 사이 동통과 외안근마비로 본원에 내원한 24명의 환자 중 2004년 국제두통학회(International Headache Society, IHS)의 톨로사 헌트 증후군의 진단기준에 부합하는 6예의 톨로사 헌트 증후군 환자들을 분석하였다.

결과: 모든 환자에서 눈 주위의 모호한 통증이 첫 증상으로 나타난 후 외안근 마비가 곧이어 수반되었으며, 제 3뇌신경 마비가 5명(83.3%) 명으로 가장 많았고, 제 6뇌신경 마비가 3명(50%), 제 4뇌신경 마비가 1명(16.7%), 제 5뇌신경의 1지 마비가 1명(16.7%)이었으며, 두개 이상의 외안근 마비가 복합적으로 나타난 경우는 2명(33.3%)이었다. 모든 환자에서 스테로이드 고용량 치료를 하였고 72시간 이내에 동통의 소실을 보였다. 외안근의 마비의 완전회복은 평균 2.8개월이었으며 평균 29개월간의 추적관찰 중 2명(33.3%)에서 재발을 보였다.

결론: 톨로사 헌트 증후군은 스테로이드 투여에 신속한 반응을 보이고 완전한 회복이 가능하므로 적절한 안과적, 신경과적, 영상학적 검사를 통한 정확한 진단과 치료가 필수적이며 재발이 잦으므로 치료가 되었다 하더라도 적어도 2년 이상의 장기간의 추적관찰기간이 필요하다.

〈대한안과학회지 2009;50(11):1717-1723〉

톨로사 헌트 증후군(Tolosa Hunt Syndrome, THS)은 편측성의 안구주위의 동통과 함께 외안근마비를 보이는 드문 질환이다. 이 질환의 원인이 아직까지 명확히 밝혀지지 않았으나, 병리조직학적 연구에 의하면 해면정맥동(carvenous sinus), 상안와열(superior orbital fissure), 또는 안와첨(orbital apex) 부위의 비특이적인 육아종성 염증 때문인 것으로 알려져 있다.¹

톨로사 헌트 증후군은 유사증상을 일으키는 종양, 전신적 질환, 외상 등에 의한 것이 아니어야 하며, 스테로이드에 대한 반응성 및 임상적 경과와 변화 등을 고려하여 진단되는 증후군이다.²

저자들은 동통과 외안근마비를 주소로 내원한 환자들 중 톨로사 헌트 증후군의 진단기준에 부합되는 증례들을 후향적으로 분석하여 임상양상 및 치료에 대한 반응, 재발률을 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2003년 2월부터 2007년 10월 사이에 동통과 외안근 마비로 인제대학교 부산백병원에 내원한 24명의 환자들 중 2004년 국제두통학회(International Headache Society, IHS)의 톨로사 헌트 증후군의 진단기준³(Table 1)에 부합하며 치료 경과의 기록이 잘 되어있는 6예의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 연구 대상에 포함된 예는 모두 편측의 안면부 통증을 호소하였고, 3번, 4번, 6번 뇌신경 마비 중 하나 이상이 동반되며 자기공명영상 또는 생검에서 해면정맥동, 상안와열, 안와첨에서 병변이 확인되었고, 스테로이드 치료 후 72시간 이내에 통증과 마비의 회복을 보인 환자로 제한하였다. 또한 안면부 동통과 외안근 마비를 동반할 수 있는 종양, 혈관염, 뇌수막염, 사코이드증, 당뇨병성 눈근육마비편두통은 대상에서 제외하였다.

대상 환자들은 안과적으로는 나안시력 및 최대교정시력, 세극등검사, 안압검사, 안저검사, 안구운동검사, 프리즘가림검사, 복시검사를 시행하였으며 신경과 전원 후 다른 원인을 배제하기 위하여 뇌 자기공명영상 및 뇌척수액검사, 혈액검사, 면역학적 검사를 시행하였다.

모든 환자의 치료기록을 토대로 안통 및 외안근 마비의 시작 시점, 양상, 지속기간 및 회복기간, 치료에 대한 반응(안통 및 외안근 마비의 소실), 추적관찰기간 동안의 재발여부에 대해 분석하였다.

■ 접 수 일: 2009년 4월 27일 ■ 심사통과일: 2009년 7월 28일

■ 책임저자: 이 슬 기

부산시 부산진구 개금동 633-165
인제대학교 부산백병원 안과
Tel: 051-890-6016, Fax: 051-890-6329
E-mail: judysg@hanmail.net

* 본 논문의 요지는 2008년 대한안과학회 제99회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

* 본 논문은 2007년도 인제대학교 학술연구조성비 보조에 의한 것임.

Table 1. Diagnostic criteria for Tolosa-Hunt syndrome (IHS classification of 2004)

- A. One or more episodes of unilateral orbital pain persisting for weeks if untreated
- B. Paresis of one or more of the third, fourth and/or sixth cranial nerves and/or demonstration of granuloma by MRI or biopsy
- C. Paresis coincides with the onset of pain or follows it within 2 weeks
- D. Pain and paresis resolve within 72 h when treated adequately with corticosteroids
- E. Other causes have been excluded by appropriate investigations*

*Other causes of painful ophthalmoplegia include tumors, vasculitis, basal meningitis, sarcoid, diabetes mellitus and ophthalmoplegic 'migraine'.

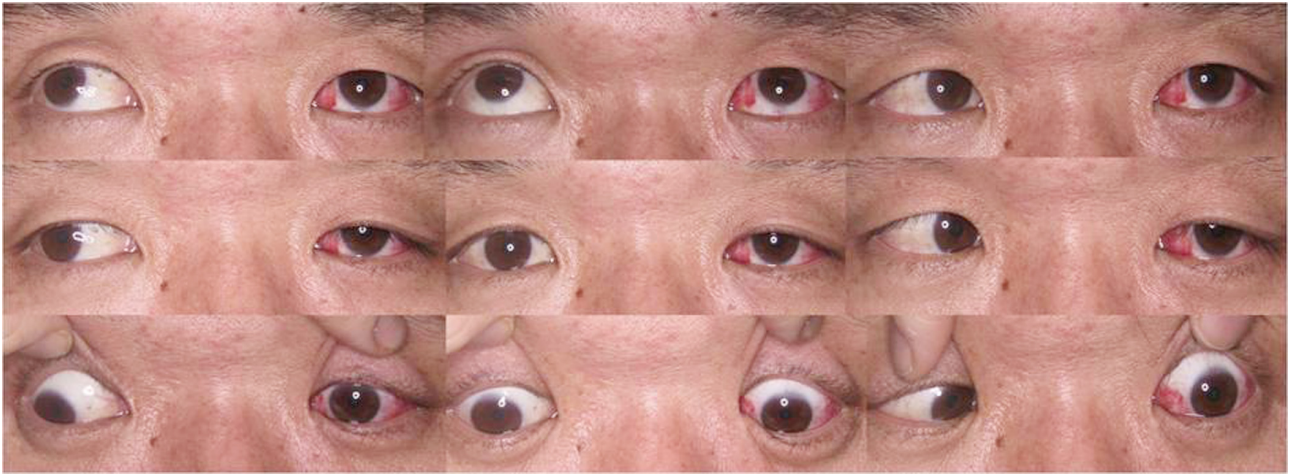


Figure 1. Photograph of case 2 showing ophthalmoplegia and mild ptosis in the left eye.

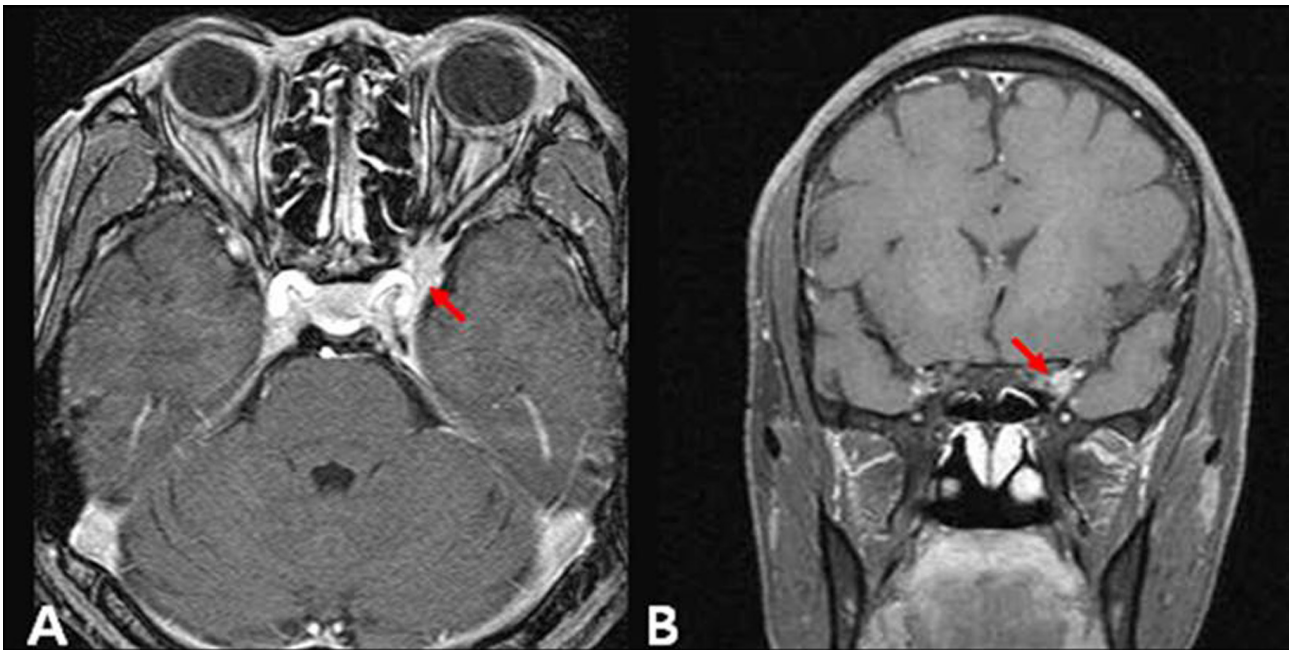


Figure 2. T1-weighted MRI shows a contrast-enhancing lesion with undulated margin and thickening in the left anterior cavernous sinus and superior orbital fissure area (red arrow).

결 과

대상환자의 평균 연령은 44.8세(34~56세)였으며, 성별분포는 남자 3명, 여자 3명이었다. 6명의 대상환자 모두에서 눈주

위의 모호한 동통이 첫 증상으로 나타난 뒤 외안근 마비가 곧 이어 수반되었다. 환자들은 동통 발생 후 뒤이어 발생한 뇌신경 마비로 인한 안검하수, 복시등의 증상으로 내원하였다 (Fig. 1). 동통을 호소한 기간은 평균 9일(5~14일)이었으며

Table 2. Clinical characteristics

Case	Sex	Age	Clinical features	MRI finding	Lab finding (Autoimmune Ab)			Lab finding (Hematologic)				CSF finding		
					ACE (8~52)	ANA (negative)	ANCA (negative)	WBC (4.0~10.0)	CRP (~0.5)	ESR (0~20)	WBC (/mm ²)	RBC (/mm ²)	Glucose (50~65)	Protein (11~45)
1	F	34	Right temporal area pain 3 rd CN involved	Slight bulging of right cavernous sinus	20	Weakly positive	negative	6.22	(-)	(-)	Not seen	Not seen	70	19.3
2	M	34	Left periorbital pain 3 rd , 5 th , 6 th CN involved	Contrast-encing lesion with undulated margin and thickening in the left anterior cavernous sinus	13	negative	negative	7.10	0.01	12	Not seen	Not seen	63	49.1
3	F	56	Left periorbital pain, 3 rd CN involved	Enlarged left cavernous sinus with hyperintense lesion	20	negative	negative	3.40	0.09	8	Not seen	Not seen	52	52.2
4	F	39	Bilateral ocular pain, 3 rd , 4 th , 6 th CN involved	Thickening and relatively strong contrast- enhancement in the SR, SO and MR of the left orbit	(-)	negative	negative	7.93	0.07	3	Not seen	Not seen	76	9.4
5	M	51	Left periorbital, temporal area pain, 3 rd CN involved	Granulomatous lesion involving left cavernous sinus	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	15.3
6	M	55	Left periorbital pain, 6 th CN involved	Bilateral linear contrast enhancement along both 6 th CN	56	negative	negative	10.26	(-)	(-)	Not seen	Not seen	60	38.2

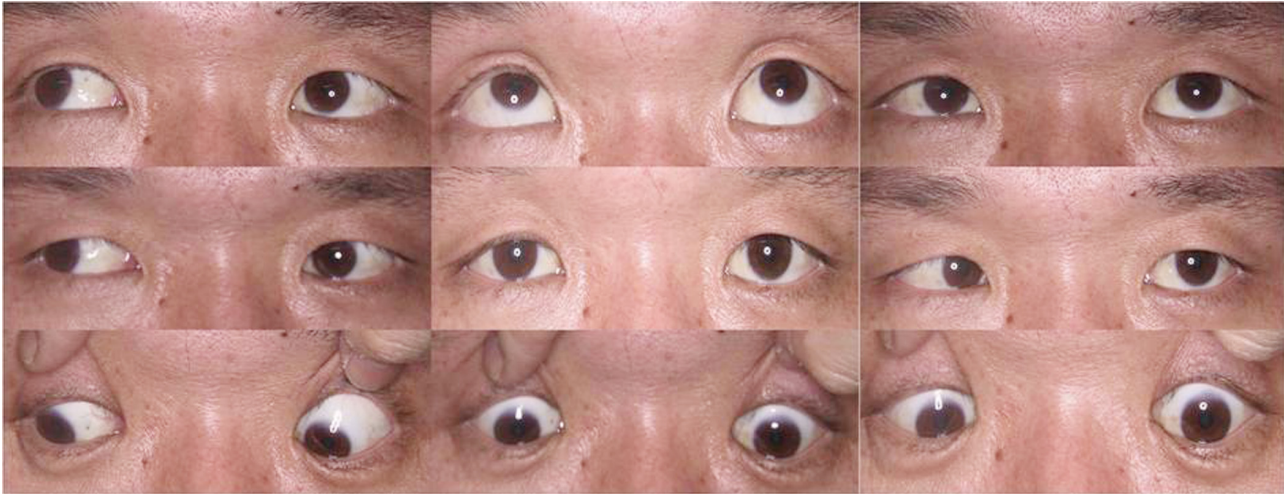


Figure 3. Two weeks after steroid pulse therapy of case 2. Periocular pain and ptosis in the left eye disappeared, and left ophthalmoplegia showed much improvement.

외안근 마비의 양상은 제 3뇌신경 마비가 5명(83.3%)명으로 가장 많았고, 제 6뇌신경 마비가 3명(50%), 제 4뇌신경 마비가 1명(16.7%), 제 5뇌신경의 1지 마비가 1명(16.7%)이었으며, 두 개 이상의 외안근 마비가 복합적으로 나타난 경우는 2명(33.3%)이었다. 뇌 자기공명영상에서 4명의 환자에서 해면정맥동의 병변이, 2명의 환자에서 안와첨부의 병변이 있었다(Fig. 2). 혈액학적 검사는 모든 환자에서 정상 범위 내에 있었으며, 뇌척수액검사에서도 모든 환자에서 정상소견이었다. 자가면역 항체검사는 1번 증례에서만 ANA에 대해 약한 양성반응을 보였으며 이외의 환자에서는 특이소견을 찾을 수 없었다. 2번 증례에서는 좌측 안면부의 감각저하도 함께 호소했던 환자로 3,6번 뇌신경 이외 5번 신경의 1분지의 마비도 동반된 경우로 확인되었다(Table 2). 모든 환자에서 스테로이드 고용량 치료를 5일 이상 시행하였고, 6명의 환자군 모두에서 72시간 이내(평균 60시간) 동통의 소실을 확인할 수 있었다. 또한 외안근 마비 증세는 완전 회복시까지 평균 2.3개월(3일~12개월)이 소요되었다(Fig. 3). 환자들의 평균 추적관찰기간은 29개월(14개월~38개월)이었으며 추적관찰 기간동안 2명(33.3%)에서 재발을 보였다(Table 3).

고 찰

톨로사 헌트 증후군은 스테로이드에 신속히 반응하며 동통성 안구운동장애를 특징으로 하는 질환으로 1954년 스페인의 신경외과 의사인 Edurado tolosa에 의해 처음 기술되었다.⁴ 이후 1966년 Smith and Taxdal⁵은 스테로이드 치료에 반응하는 5명의 동통성 안구운동마비 환자를 발표하며 이를 톨로사 헌트 증후군으로 명명하였으며, 두 가지 진단기준을 제시하였다. 이들이 제시한 첫번째 진단기준은 해면정맥동, 상안와열, 또는 안와첨 내의 구조에 국한되어 나타나는 신경학적 증상으로 여기에는 제 3번, 4번, 6번 뇌신경과 제 5번 뇌신경의 첫째 분지를 포함하고 제 3번 뇌신경의 부교감성 축동섬유, 목동맥 신경열기의 교감성 산동섬유를 포함한다. 둘째 진단기준은 임상양상으로, 안와 주위 또는 안와 후방의 동통이 안구 운동 마비를 선행하거나 같이 나타나며 수일에서 수주에 걸쳐 증상의 악화와 호전을 반복하며 자연 관해가 되거나 스테로이드에 48시간 이내에 반응한다는 것이다.

그러나 이러한 진단기준을 적용하였을 때, 해면정맥동, 상안와열, 안와첨 부위의 다른 감염성 질환, 종양, 혈관성 질환 등의 증상도 톨로사 헌트 증후군과 구분이 어려우며 스테로이드에

Table 3. Treatment response

Case	Pain resolution (hours)	Paralysis resolution (days)	Recurrence (month)
1	48	14	—
2	70	21	—
3	48	14	—
4	72	10	—
5	50	360	6
6	72	3	12

대한 반응성 역시 비슷하기에 International headache society에서는 1988년 배제적 진단과정을 포함하는 새로운 기준을 제시하였다.³ 이후 이 진단기준이 언제나 톨로사 헌트 증후군에 부합하지 않고 특정 위치에서 발생하는 뇌실질내 질환이 포함된다는 주장이 제기되었다.^{6,7} 또한 이 기준을 통하더라도 질병자체의 정확한 원인, 스테로이드에 대한 반응성, 재발성 등을 규명하지 못하고 있다는 주장이 제시된 바 있다.⁸ 이에 2004년 international headache society에서 새로운 진단기준을 정하여, 뇌 자기공명영상이나 생검에서 육아종성 병변이 확인되고, 통증뿐만 아니라 외안근의 마비증상도 스테로이드 치료 후 72시간 내에 해소되어야 한다는 기준을 추가하여 톨로사 헌트 증후군을 정의하였다.⁹ 톨로사 헌트 증후군은 안구운동 장애 및 안면통을 유발하는 다른 질환들이 제외되었을 때에 진단기준에 맞추어 진단을 할 수 있으므로, 다른 감별 질환들에 대한 숙지와 포괄적인 검사가 필수적이다. 대표적인 감별질환들은 크게 4가지로 분류할 수 있으며 혈관질환, 종양, 염증, 감염 등이 있고 이외의 경우 외상, 당뇨, 눈근육 마비성 편두통 등이다.¹⁰

뇌동맥류는 안구운동장애와 안면통을 유발할 수 있는 가장 흔한 질환으로 동안신경과 삼차신경의 바로 인접부위인 해면정맥동내 경동맥, 후교통동맥, 뇌바닥동맥에서 잘 발생하기 때문이며, 서서히 진행되는 것이 특징이다.^{11,12} 진행중 급격한 증상의 변화는 동맥류의 파열이나 혈전발생시 일어날 수 있으며, 전산화단층촬영이나, 자기공명 혈관촬영술을 통해 감별할 수 있다. 또한 종양성 병변은 안장염(parasellar) 병변에서 직접 해면정맥 내로 침범하거나, 타장기의 종양이 원격전이하는 경우이며 해면정맥동 내의 전이성 병변이 전신적 악성종양의 첫번째 증상일 수 있으므로 주의깊은 전신적 평가가 필요할 때도 있다.¹³⁻¹⁵ 안와 가성종양의 경우 급격한 안와의 통증과 함께 안검하수, 안검부종, 결막출혈이 동반되며, 전산화단층촬영이나 자기공명영상에서 외안근의 비대를 볼 수 있고, 스테로이드 치료에 24시간 이내에 급격히 증상이 호전된다면 의심해 볼 수 있다.¹⁶ 몇몇 저자의 경우 톨로사 헌트 증후군과 안와 가성종양의 차이는 해부학적 위치 차이일 뿐이라는 주장도 하고 있다.¹⁷ 그리고 다른 전신적인 질환의 감별을 위하여 여러 가지 평가가 필요한데 충분한 의학적 문진과 함께 기본적인 혈액검사와, ESR, CRP등의 검사를 시행하여야 하며, 유육종증 진단을 위한 ACE, 베게너 육아종증 진단을 위한 c-ANCA, 루프스의 감별을 위해 ANA, anti-dsDNA, 당뇨병의 배제를 위한 공복혈당과 A1c 헤모글로빈 수치를 평가하여야 하며 뇌척수액검사를 통해 감염성질환 또는 신생물을 감별해야 한다.¹⁸ 이번 연구에서도 24명의 동통성 외안근 마비를 보였던 환자중 6명(25%)만이 톨로사 헌트 증후군으로 진단되었고, 나머지 18명의 환자 중 원인을 밝힐 수 없었던 경우

가 6명(25%), 뇌동맥류가 4명(16.7%), 경막하 출혈이 2명(8.3%), 당뇨병 외안근 마비가 1명(4.2%), 경수막염이 1명(4.2%), 만성 뇌수막염이 1명(4.2%), 비특이성 혈관염이 1명(4.2%), 림프종이 1명(4.2%), 안와가성종양이 1명(4.2%)으로 다양한 질환군이 톨로사 헌트 증후군과 유사한 임상양상을 나타내는 것을 알 수 있었다.

톨로사 헌트 증후군의 치료에서 스테로이드의 용량에 대한 부분은 아직 확립된 바가 없다.¹⁸ 또한 스테로이드 치료가 어떤 기전으로 인해 뇌신경 마비를 극적으로 회복시키는지에 대한 부분도 밝혀져 있지는 않다. 하지만 의미 있는 치료효과를 보기 위해서는 고용량(1 mg/Kg)의 스테로이드 치료가 필수적이라는 사실에는 대부분의 문헌에서 일치되는 바이다.^{5,10,19} 이번 연구의 대상이 된 환자 중 2명은 스테로이드 정맥주사 후 경구투여로 전환하였으며, 4명은 스테로이드를 경구투여하여 효과를 확인했다.

톨로사 헌트 증후군의 경과에 대한 문헌이 많지 않지만 주로 급격히 발생하여 8주 이상 증상이 지속되다 호전되는 자가치유 질환이라 알려져 있으며 수개월이나 수년 간격으로 재발하기도 한다. 재발은 동측 또는 반대측 드물게 양측으로 하기도 하며 이후 신경학적 증상들은 대부분 호전되지만 일부에서 장애가 남기도 한다고 알려져 있다. 본 연구에서 평균 2.3년의 경과관찰 중 2명이 동측에 재발하여 재치료를 받았다.

톨로사 헌트 증후군은 동통성 안구운동 장애를 일으키는 매우 드문 질환으로 다른 질환과의 감별이 중요하며, 의심되는 질환을 배제해야 진단할 수 있다. 하지만 스테로이드 치료에 급격으로 반응하여 호전되며 다른 신경학적 이상을 남기는 경우가 드물어 동통성 안구운동장애를 일으키는 다른 질환에 비해 비교적 좋은 경과를 가지는 질환이라 할 수 있겠다. 이 질환을 진단하는데 필수적인 조건들이 진단기준에서 밝혀져 있듯이 방사선학적 소견뿐 아니라 임상양상의 변화도 중요한 소견인 만큼 동통성 안구운동 장애 환자가 내원시 신경과영역 뿐만 아니라 안과적 영역에서도 주의 깊은 경과관찰이 중요하며 재발할 가능성이 있기 때문에 완전히 치료가 되었다고 하더라도 적어도 2년 이상의 장기간의 추적관찰기간이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Goto Y, Goto I, Hosokawa S. Neurological and radiological studies in painful ophthalmoplegia: Tolosa-Hunt syndrome and orbital pseudotumour. J Neurol 1989;236:448-51.
- 2) La Mantia L, Curone M, Rapoport AM, Bussone G. Tolosa-Hunt syndrome: critical literature review based on IHS 2004 criteria. Cephalalgia 2006;26:772-81.
- 3) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of

- the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8:1-96.
- 4) Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoidal aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954;17:300-2.
- 5) Smith JL, Taxdal DS. Painful ophthalmoplegia. The Tolosa-Hunt syndrome. *Am J Ophthalmol* 1966;61:1466-72.
- 6) Attout H, Rahmeh F, Ziegler F. Cavernous sinus lymphoma mimicking Tolosa-Hunt syndrome. *Rev Med Interne* 2000;21:795-8.
- 7) Leijzer CT, Prevo RL, Hageman G. Meningioma presenting as Tolosa-Hunt syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:19-22.
- 8) Hannerz J. Recurrent Tolosa-Hunt syndrome: a report of ten new cases. *Cephalalgia* 1999;19:33-5.
- 9) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24:9-160.
- 10) Gladstone JP, Dodick DW. Painful ophthalmoplegia: overview with a focus on Tolosa-Hunt syndrome. *Curr Pain Headache Rep* 2004;8:321-9.
- 11) Biousse V, Newman NJ. Aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 1999;10:631-51.
- 12) Kasner SE, Liu GT, Galetta SL. Neuro-ophthalmologic aspects of aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am* 1997;7:679-92.
- 13) Holland D, Maune S, Kovacs G, Behrendt S. Metastatic tumors of the orbit: a retrospective study. *Orbit* 2003;22:15-24.
- 14) Keane JR. Cavernous sinus syndrome. Analysis of 151 cases. *Arch Neurol* 1996;53:967-71.
- 15) Wroe SJ, Thompson AJ, McDonald WI. Painful intraorbital meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1009-10.
- 16) Jacobs D, Galetta S. Diagnosis and management of orbital pseudotumor. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:347-51.
- 17) Wasmeier C, Pfadenhauer K, Rosler A. Idiopathic inflammatory pseudotumor of the orbit and Tolosa-Hunt syndrome-are they the same disease? *J Neurol* 2002;249:1237-41.
- 18) Kline LB, Hoyt WF. The Tolosa-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:577-82.
- 19) Hunt WE, Meagher JN, Lefever HE, Zeman W. Painful ophthalmoplegia. Its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. *Neurology* 1961;11:56-62.

=ABSTRACT=

Clinical Observations on Tolosa-Hunt Syndrome

Han Kee Lee, MD, Sul Gee Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea,
Department of Ophthalmology, Research Foundation, Inje University, Busan, Korea

Purpose: The authors reviewed clinical features, response to treatment and recurrence rate of Tolosa-Hunt syndrome.

Methods: A retrospective chart review was performed on 6 patients, who fulfilled the diagnosis for Tolosa-Hunt syndrome according to the International Headache Society (IHS) classification of 2004.

Results: Every patient had orbital pain as a first symptom, followed by cranial nerve paresis. The third cranial nerve was most commonly involved (83.3%), followed by the sixth nerve (50%), the fourth nerve (16.7%), and the first branch of the fifth cranial nerve (16.7%). Two of the patients showed multiple cranial nerve paresis (33.3%, 2 out of 6). All patients received high-dose steroid therapy for more than 5 days, and all patients had resolution of orbital pain within 72 hours of treatment. Full recovery of cranial nerve paresis occurred on average in 2.3 months (3 days to 12 months). During the 29 months of follow-up, 2 patients (33.3%) had a recurrence episode.

Conclusions: Tolosa-Hunt syndrome responds well to steroid therapy, and full recovery is possible with proper treatment. The exact diagnosis and treatment of Tolosa-Hunt syndrome is important. Because Tolosa-Hunt syndrome often recurs after full recovery, the authors suggest a minimum follow-up period of 2 years.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(11):1717-1723

Key Words: Painful ophthalmoplegia, Tolosa-Hunt syndrome

Address reprint requests to **Sul Gee Lee, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, College of Medicine, Inje University

#633-165 Gaegeum-dong, Busanjin-gu, Busan 614-735, Korea

Tel: 82-51-890-6016, Fax: 82-51-890-6329, E-mail: judysg@hanmail.net