

Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy 증후군 1 예

문 한 구

영남대학교 의과대학 소아과학교실

A Case of Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome

Han Ku Moon

*Department of Pediatrics,
College of Medicine Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy syndrome is characterized by a prolonged unilateral convulsion in the form of status producing a persisting hemiplegia during a febrile illness, followed by epilepsy. It occurs in a child, between 5 months and 4 years old, with a peak incidence during the first 2 years of life. Although the etiologies of this syndrome are diverse, preexisting asymptomatic lesion of perinatal or prenatal origin is found in a number of cases. I experienced a case of HHE syndrome in a 11 month old girl with abnormal perinatal history and developmental delay, who showed predominant right sided focal motor seizures followed by right hemiparesis.

Key Words: Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy syndrome

서 론

Gastaut 등¹⁾이 1960년에 처음 보고한 Hemi-convulsion-Hemiplegia-Epilepsy 증후군(이하 HHE 증후군)은 드물게 발생하는 간질 증후군의 한 가지로서, 발열을 동반한 편측 국소 간질 중첩증이 나타난 후 발작이 나타난 곳과 같

은 사지의 반신 마비가 발생하며 대개 1년 이상의 시간이 경과한 후 국소 간질이 발생하는 특징을 가지고 있다. 원인으로는 많은 경우에서 분명한 원인을 찾을 수 없는 특발성 증례들도 있으나 감염성 질환, 혈관성 질환 그리고 대사 질환 등에 의한 발생이 가능하며 일차 헤르페스 바이러스 7에 의한 감염, 유전성 S 단

백 결핍증 그리고 L-2-hydroxyglutaric aciduria에 의한 증례도 보고되었다.²⁻⁴⁾ 그러나 주산기 혹은 산전에 발생한 기존의 무증상의 병변이 발작을 처음으로 유도하여 발생하는 증상성 HHE 증후군도 적지 않다.^{5,6)} 저자는 미숙아 분만, 주산기 가사, 뇌실 출혈, 패혈증의 병력과 발달의 지연을 보이던 여아에서 우측 국소 간질 발작과 우측 반신 마비 그리고 국소 간질의 발생을 보인 HHE 증후군을 경험하고 이를 보고하는 바이다.

증 례

환아 : 11개월, 여아

주소 : 한 시간 지속된 발열을 동반한 전신 강직 간대 발작과 발작 후 우측 반신 마비

출생력 및 과거력 : 재태 연령 35주 3일, 체중 2250 g, 1분 및 5분 Apgar 점수 6점/7점, 제왕 절개로 출생하였으며 패혈증, 요로 감염, 파종 혈관내 응고 증후군, 신생아 황달 및 뇌실 출혈로 37일간 입원한 병력이 있음.

가족력 : 가족의 첫 아이로 신경질환이나 유전 질환의 가족력은 없음.

발달력 : 소리를 내어 웃고, 고개를 가눌 수 있으며 180도 범위에서 물체를 따라 볼 수 있었다. 뒤집기는 오른 쪽으로만 가능했고, 앉거나 두 손을 맞잡거나 물체를 잡으려하는 행동은 보이지 않는, 연령에 비해 전반적으로 발달이 지연된 상태였다.

현병력 : 환아는 입원 당일 새벽, 수면 중 발열이 관찰되었으며 이어 왼쪽으로 안구 편위, 침 흘림, 앓는 소리를 내면서 한 시간 동안 지속된 전신 강직 간대 발작을 보여 타 병원 응급실로 이송되었다. 응급 처치로 두 차례의

lorazepam(0.1mg/kg) 및 phenytoin(20mg/kg)을 정주한 후 발작은 멎었으며 이 후 진단 및 향후 치료를 위해 본원 소아과로 이송되었다. 입원 당시 의식은 혼탁하였으며 우측 상하지의 움직임은 현저하게 감소되어 있었다.

신체검사에서 체온은 38.1°C, 맥박 수 분당 120회, 혈압 70/40 mmHg였고, 체중은 8.5 kg (3~10백분위수), 신장 74 cm(25~50백분위 수), 두위 43.5 cm(3~10백분위 수)였다.

환아는 처져있었고 의식은 혼탁하였으나 두경부, 흉부, 복부 및 사지에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. 신경학적 진찰에서 안저를 포함한 뇌신경은 정상이었고, 우측 상하지는 강한 통증 자극에 약간씩 위로 드는 정도의 운동을 관찰할 수 있었다. 좌측의 상하지의 운동 능력은 정상이었고, 우측의 심부 건 반사는 감소되어 있었으며, 감각은 정상이었으나 소뇌 기능의 이상 여부는 확인할 수 없었다.

입원 4일째 발열, 기침, 경도의 호흡 곤란과 천명 등 모세기관지염의 소견을 보였으며 20분간의 전신 강직 간대 발작이 관찰되었다. 이후 우측 하지의 움직임이 호전을 보였으나 상지의 움직임은 손을 조금씩 움직이는 정도의 호전만 보인 상태에서 퇴원을 하였다.

퇴원 이후 우측 국소 간대 발작이 발생하였으며 수면 중에는 소실이 되었으나 각성기에는 지속적으로 관찰되었다고 하여 퇴원 5일후 재차 입원하였다. 우측 반신 마비는 퇴원시보다 더 심한 정도였으나 환아의 전신적인 상태는 양호하였고 신경학적 소견은 우측 반신 마비의 첫 입원과 비교하여 변화된 것은 없었다.

검사 : 일반말초혈액검사, 적혈구 침강속도, CRP, 일반 소변검사는 정상이었으며 대변 rotazyme 검사는 음성이었다. 혈중 Na/K 138 mEq/L /

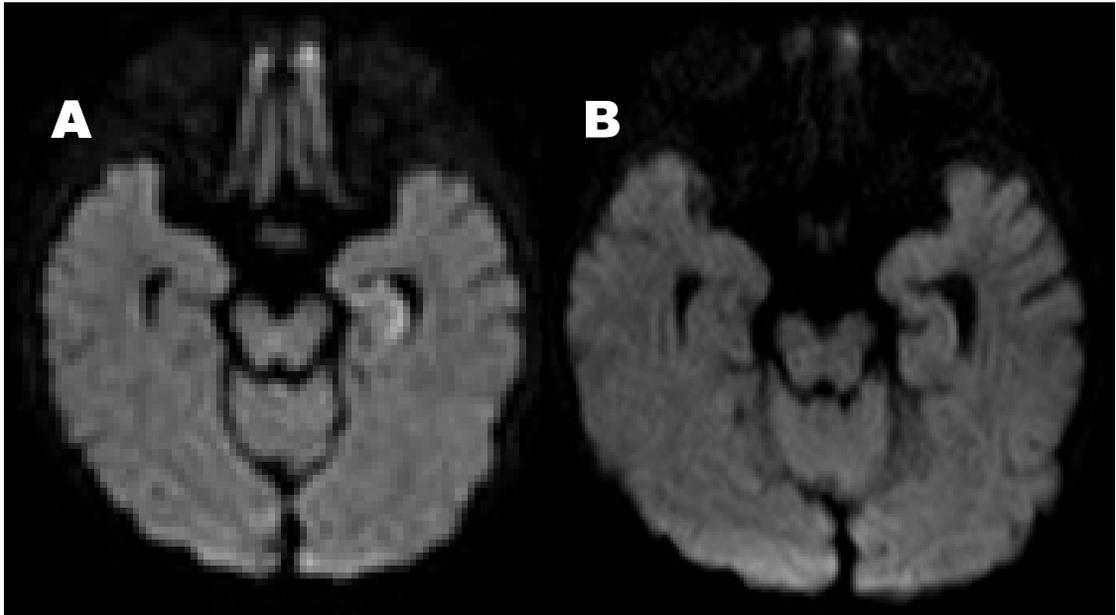


Fig. 1A, B. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the patient. In the acute phase, high signal abnormalities were found on the uncus and hippocampus of the left hemisphere(A). Two weeks later, the uncus lesion was disappeared and a decrease of abnormal signal intensity on the hippocampus was also noted(B).

4.4 mEq/L, 혈당 99 mg/dL, BUN/Cr: 16.54 mg/dL / 0.38 mg/dL, 총 칼슘 9.2 mg/dL, 이온화 칼슘 4.51 mEq/L, 혈중 암모니아 20 umol/L로 정상 범위에 속했다. 혈장 SGOT/SGPT는 145 U/L / 160 U/L로 증가하였고 추적검사에서도 51 U/L / 79 U/L로 증가되어 있었다. 뇌 척수액 검사에서 세포수는 단핵구가 $4/\text{mm}^3$ 였고 단백 및 당은 각각 40.8mg%, 70mg%로 정상범위였다. 혈액 배양 검사는 음성이었다. 입원 시 시행한 혈청 젖산/피루빈산은 각각 21.1 mg/dl / 0.45 mg/dl로 그 비는 46.9였다.

두 번째 입원에서 SGOT/SGPT는 70 U/L / 34 U/L로 경도의 이상을 보였고 혈청 젖산/피루빈산은 각각 27.9 mg/dl / 0.52 mg/dl로 둘의 비는 53.7이었다.

뇌파 및 뇌 영상 검사: 입원 시 비디오 뇌파에

서 발작 간기에 우측 후두부에는 4~5 Hz, 좌측 후두부에는 2~3 Hz의 불규칙한 고진폭의

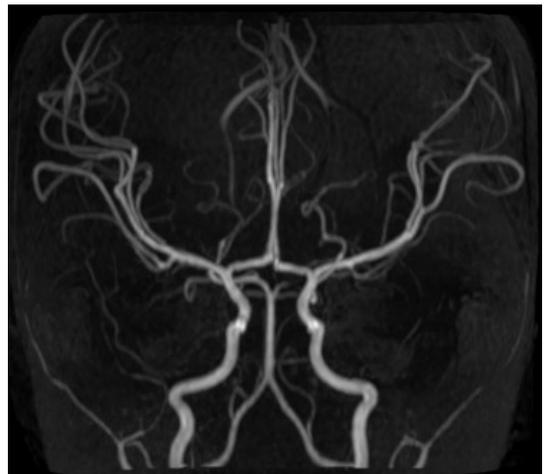


Fig. 2. Magnetic resonance angiography in the acute phase showing a decrease of blood vessels in the left middle cerebral artery.

서파가 관찰되었다. 우측 상하지의 간대 발작 시에 우측 측두부에서 현저한 규칙적인 1~2 Hz의 고진폭의 서파가 나타난 후 양쪽 후두부로 파급되는 서파가 보였으나 발작에 일치하는 전형적인 발작성 뇌파는 관찰되지 않았다.

첫 입원 시 뇌 자기공명 확산 강조 영상에서 좌 내측(mesial) 측두엽 부위, 특히 해마와 구(uncus)에 뚜렷한 신호증강의 병변이 보였으며 이 병변은 겔보기 확산계수 지도에서 신호 감소의 병변으로 관찰되었다(Fig. 1A). 뇌 자기공명 혈관조영술에서 좌측 중뇌동맥의 가지의 숫적 감소가 관찰되었다(Fig 2). 두 번째 입원 시, 첫 검사 후 2주 경과 후의 추적 검사에서 구의 이상은 소실되었으며, 해마 병변 역시 신호강도의 감소를 보였다(Fig. 1B). 혈관조영 소견은 변화가 없었으나 첫 검사와 비교하여 좌 뇌반구의 위축이 관찰되었다(Fig 3A, 3B).

증상의 발현 후 3주에 시행한 발작간기 뇌 SPECT(Tc-99m ECD)에서 특히 좌측 내측 측두엽에서 뚜렷하며 좌측 전두엽, 후두 및 두정엽과 시상에서는 경도의 혈류 감소가 관찰되었다(Fig 4).

치료 및 경과 : 2주간의 두 번째 입원 후 우측 국소 간대 발작은 수면 시에는 소실되었으나 각성 상태에서는 강도 및 빈도의 변화는 있으나 거의 지속적으로 발작이 관찰되었다. 항경련제로서 topiramate, valproic acid, tegretol, phenobarbital, hydantoin, vigabatrin 등이 사용되었으며 단기적인 스테로이드 치료도 병행하였으나 발작은 소실되지 않았으며 우측 반신마비도 호전되지 않았다. 첫 증상의 발현 후 2개월 후에도 여전히 국소 발작 및 반신 마비는 지속되고 있다.

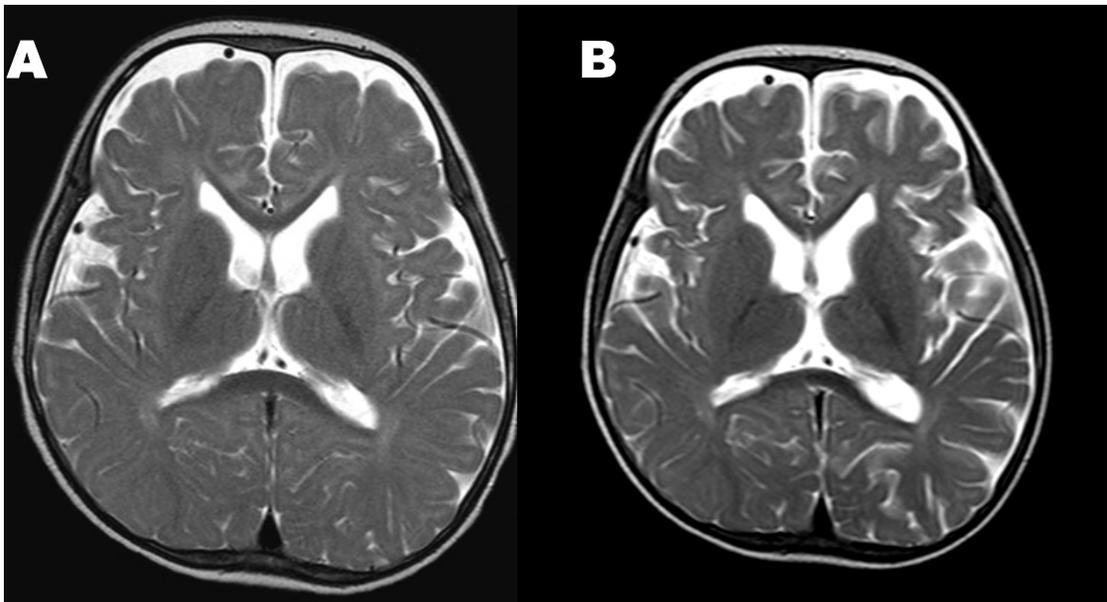


Fig. 3A. B. T2-weighted magnetic resonance images in the acute phase(A) and 2 weeks later(B). The image performed 2 weeks later after symptom onset showed a brain atrophy throughout the left hemisphere.

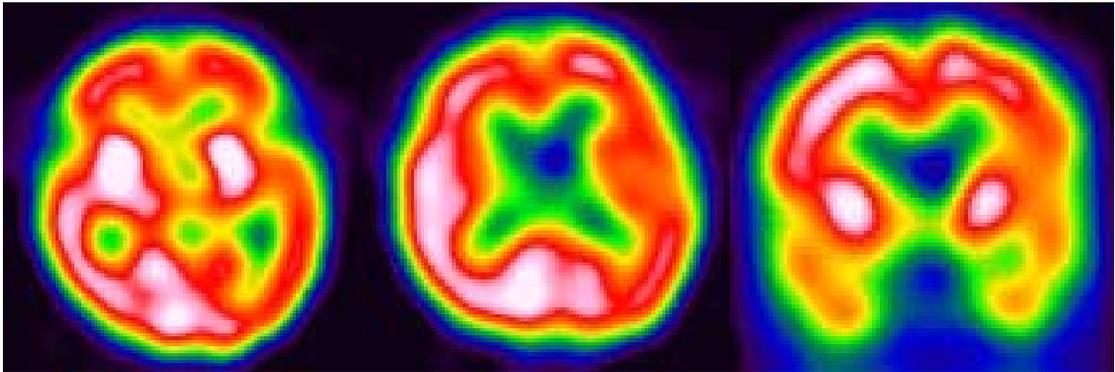


Fig. 4. Brain SPECT(Tc-99m ECD) showed mild reduction of the tracer uptake in the left frontal, temporal, occipital and parietal lobes and left thalamus. Moderate to severe reduction of the tracer uptake in the left medial temporal lobe.

고 찰

Hemiconvulsion-hemiplegia 증후군(이하 HH 증후군)은 대개 2세 미만의 소아에서 장시간의 편측 혹은 편측에서 뚜렷한 간대 발작이 발생하고 발작을 보인 쪽의 반신 마비가 나타나는 것을 말하고, HHE 증후군이란 첫 발작 후 대개 1년 내지 수 년 후 국소 발작, 특히 측두엽 기원의 발작이 발생하는 완전한 형태의 증후군을 말한다.⁷⁾ 전형적인 경우 뇌 자기공명 영상에서 급성기에는 뇌반구의 미만성 부종을 보이며, 급성기를 지난 후에는 침범된 뇌 반구의 뇌 위축이 발생한다.^{8, 9)}

발생 빈도는 선진국의 경우 과거에 비하여 현저히 감소하였다고 하며 발작의 응급 처치술의 발전과 항경련제 diazepam의 개발 및 사용으로 조기에 발작을 중단시킬 수 있게 되어 발생이 현저히 감소한 것으로 추정된다.⁵⁾ 저자는 국내에서 보고된 증례로는 1997년에 보고된 2례만 찾을 수가 있었다.¹⁰⁾

이 질환의 발생에 관한 병태생리학적인 기전은 명확히 규명된 것은 아니며 정맥내 혈전

excitotoxicity에 의한 신경세포의 손상이라고 알려지기도 했으나 근간에는 뇌 자기공명 확산 강조영상과 병리조직에서 관찰되는 일측 뇌 반구의 미만성 부종은 장시간의 발작에 의한 일측 뇌반구의 세포 독성 부종에 의한 것이라는 주장이 설득력을 얻고 있다.^{8, 11)} 병리소견으로 Mori^{12, 13)}는 급성기에 사망한 증례의 조직에서 대뇌피질 3, 5층에서 일측성 미만성 층 괴사(laminar necrosis)와 부종이 해마를 포함한 일측 뇌 반구에서 관찰되었다고 하고 Auvin 등¹¹⁾은 뇌 반구의 부종과 측두엽의 해면상태(spongiosis)와 축삭 손상을 시사하는 소견을 볼 수 있었다고 하여 주된 병변이 부종임을 주장하였다. 또한 Kimura 등¹⁴⁾은 HHE 증후군 환자의 뇌 척수액에서 cytokine-6의 증가를 관찰하고 그 연관성을 주장하기도 하였는데 이들의 주장 모두는 발작으로 인한 세포 독성 부종이 HHE 증후군의 발생에 중요한 역할을 한다는 것을 뒷받침하고 있다.

원인으로는 많은 경우에서 분명한 원인을 찾을 수 없는 특발성 증례들도 있으나 발열을 동반한 감염 질환이 선행하는 수가 흔하다. 감

염성 질환, 혈관성 질환 그리고 대사 질환 등에 의한 발생이 가능하며 일차성 헤르페스 바이러스 7에 의한 감염,²⁾ 유전성 S 단백 결핍증³⁾ 그리고 L-2-hydroxyglutaric aciduria⁴⁾에 의한 증례도 보고되었다. 그러나 주산기 혹은 산전에 발생한 기존의 무증상의 병변이 발작을 처음으로 유도하여 발생하는 증상성 HHE 증후군도 적지 않다고 하며⁵⁾ 무증상의 대뇌 피질 이형성증을 가진 소아에서 발생한 예도 있다.⁶⁾

감별해야 할 질환으로는 영아기 중증 근간대 간질(Dravet syndrome), Todd 마비(paralysis), Rasmussen 뇌염 등이 있다. 영아기 중증 근간대 간질은 주로 영아기에 장시간의 일측 열성 경련으로 시작되는 수가 많으며 점차 연령이 많아지면서 근간대 발작이 발생하는데 때로 발작 후 반신 마비가 올 수 있으나 대개는 일시적이며, 좌 혹은 우측 국소 발작 및 마비가 번갈아 나타나기도 한다. 일반적인 간질 환자의 경우에도 발작 후 반신 마비(Todd paralysis)가 나타나지만 대개 수 분 내지 수 시간에 회복이 된다. Rasmussen 뇌염의 경우 일측 발작과 반신 마비가 나타나지만 발병 연령이 6세 정도로 영아기부터 시작하는 예가 많지 않고, 발작 역시 초기에는 간헐적으로 나타나면서 점차 반신 마비가 진행되는 점이 급성으로 반신 마비가 나타나는 HHE 증후군과는 다른 점이 있다.¹⁵⁾

본 증례는 발열성 질환을 가진 영아에서 장시간의 발작 후 우측 반신마비가 발생하고 이어 항경련제로 조절되지 않은 국소 간질 발작이 관찰된 전형적인 HHE 증후군의 임상 양상을 가진 예이다. 급성기 뇌 자기공명 영상에서 HHE 증후군에서 흔히 나타나는 한 쪽 뇌 반구의 미만성 부종은 보이지 않았으나 해마와

구(uncus)에 저명한 좌 내측 측두엽 내의 국소 부종이 관찰되었으며 2주후의 추적 검사에서 좌 뇌 반구의 위축이 관찰되었다. 또한 증상 발현 직후 그리고 3주에 시행된 뇌 자기공명 혈관조영술에서 좌측 중뇌동맥의 가지의 수적 감소가 관찰되었으며 발작간기 뇌 SPECT(Tc-99m ECD)에서 특히 좌측 내측 측두엽에서 뚜렷하며 좌측 전두엽, 후두 및 두정엽과 시상에서는 경도의 혈류 감소가 관찰되었는데 이는 Kawada 등²⁾의 HHE 증후군에서의 소견과 유사하다. Freeman 등,⁸⁾ Salih 등¹⁶⁾ 역시 급성기를 지난 HHE증후군에서 SPECT로 침범된 뇌반구의 혈류감소를 관찰할 수 있었다고 하여 본 증례와 유사한 소견을 보고하였다.

본 증례는 미숙아 분만, 뇌실 출혈과 감염, 경도의 신생아가사, 파종혈관내 응고 증후군 등 뇌 손상을 야기할만한 질병들과 초기 영아기부터 관찰된 발달의 지연 등으로 미루어 HHE 증후군의 발생 원인으로는 기존 뇌 병변에 발작이 발생하고 이로 인한 세포 독성 부종에 의해 다시 뇌손상이 가중되어 반신 마비, 뇌 위축, 난치성의 국소 발작이 발생하였을 가능성이 가장 많은 것으로 판단된다. 그러나 뇌 혈관조영술 소견과 SPECT에서의 혈류감소 등은 비록 혈관염이나 뇌 경색 등의 소견이 관찰되지는 않았으나 Kawada 등²⁾에 의한 증례와 같이 헤르페스 바이러스 7과 같은 염증성 질환이 원인이 되었을 가능성과, 그리고 젖산/피루빈산의 비 증가를 보이는 미토콘드리아 질환을 완전히 배제하기는 힘들다. 본 증례의 원인에 대해서는 좀 더 추적 관찰이 필요한 부분이다.

참 고 문 헌

1. Gastaut H, Poirier F, Payan H, Salomon G, Toga M, Vigoroux M. HHE syndrome: hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy. *Epilepsia* 1960;1:418-47.
2. Kawada J, Kimura H, Yoshikawa T, Ihira M, Okumura A, Morishima T, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and primary human herpesvirus 7 infection. *Brain Dev.* 2004 Sep; 26(6):412-4.
3. Mondal RK, Chakravorty D, Das S. Hemiconvulsion, hemiplegia, epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency. *Indian J Pediatr.* 2006 Feb;73(2):157-9.
4. Lee C, Born M, Salomons GS, Jakobs C, Woelfle J. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome as a presenting feature of L-2-hydroxyglutaric aciduria. *J Child Neurol.* 2006 Jun;21(6):538-40.
5. Roger J, Dravet C, Bureau M. Unilateral seizures (hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1982;(35):211-21.
6. Bahi-Buisson N, Kossorotoff M, Barnerias C, Boddaert N, Bourgeois M, Dulac O, et al. Atypical case of hemiconvulsions-hemiplegia-epilepsy syndrome revealing contralateral focal cortical dysplasia. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Dec;47(12):830-4.
7. Arzimanoglou A, Dravet C. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy Syndrome. <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/hemiconvulsion.cfm>
8. Freeman JL, Coleman LT, Smith LJ, Shield LK. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: characteristic early magnetic resonance imaging findings. *J Child Neurol.* 2002 Jan;17(1):10-6.
9. Yoshikawa H, Kitamura T. Serial changes on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in encephalitis or encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2006 Apr;34(4):308-11.
10. 양 승, 설인준. Hemiconvulsion-Hemiplegia-Epilepsy 증후군 2례. *대한소아신경학회지* 1997;4(2):238-43.
11. Auvin S, Devisme L, Maurage CA, Soto-Ares G, Cuisset JM, Leclerc F, et al. Neuropathological and MRI findings in an acute presentation of hemiconvulsion-hemiplegia: a report with pathophysiological implications. *Seizure.* 2007 Jun;16(4):371-6.
12. Mori Y. Anatomopathology and pathogeny of the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Part I. *J Neurosurg Sci.* 1978;22:17-28.
13. Mori Y. Anatomopathology and pathogeny of the hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. Part II. *J Neurosurg Sci.* 1979 Jan-Mar;23(1): 1-22.
14. Kimura M, Tasaka M, Sejima H, Takusa Y, Ichiyama T, Yamaguchi S. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome and elevated interleukin-6: case report. *J Child Neurol.* 2002 Sep;17(9): 705-7.
15. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain.* 2005 Mar;128(Pt 3):454-71.
16. Salih MA, Kabiraj M, Al-Jarallah AS, Desouki M, Othman S, Palkar VA. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. A clinical, electroencephalographic and neuroradiological study. *Childs Nerv Sys* 1997;13:257-63.