

Gelastic Seizure를 동반한 시상하부 과오종에 대한 감마나이프 방사선 수술치료*

An Experience of Gamma Knife Radiosurgery for Hypothalamic Hamartoma with Gelastic Seizure

송 영 · 이종주 · 이정교

Young Song, M.D., Jong Joo Rhee, M.D. and Jung Kyo Lee, M.D.

ABSTRACT

We report a 12 year-old girl patient with hypothalamic hamartoma presented a gelastic seizure for 11 years. On magnetic resonance images, a 10.5 mm-sized mass was detected that was originated from the tuber cinereum into the third ventricle. This mass was isosignal intensity on T1WI, slightly high signal intensity on T2WI and not enhanced with Gadolinium. On interictal EEG, the frequent spike or polyspike discharge was recorded from the left fronto-central area. On ictal EEG, the suspicious polyspike discharges followed by spike and wave discharge were recorded from the left or both fronto-central or fronto-centro-temporal area. On 18-FDG PET (18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography), the glucose metabolism was decreased on the mass. We treated this lesion using gamma knife radiosurgery (18 Gy at 50% margin, 508.2 mm³ volume). After 6 months, the frequency of gelastic seizure was decreased. (**J Korean Epilep Soc 6 : 61-65, 2002**)

KEY WORDS : Hypothalamic hamartoma · Gelastic seizure · Gamma knife radiosurgery.

서론

Gelastic seizure는 1957년 Daly와 Mulder에 의해 처음 보고되었으며, 드문 종류의 경련으로 유발 요인 없이 오는 것이 특징이다. 주로 시상 하부 과오종과 연관되어 발생하며 드물게 측두엽이나 전두엽 간질에서도 보일 수 있다.¹⁾ 시상하부 과오종은 신경 세포(neuron), 아교 세포(fibroblast), 신경 섬유(neuronal fiber)로 구성된 병변으로²⁾ 회백 결절(tuber cinereum)이나 유두체(mamillary body)에서 발생하며 다리 사이 수조(interpenduncular cistern)이나 제 3 뇌실의 바닥을 침범한다.³⁾ 임상적으로 무중상 일 수 있지만 대부분 경련, 정신 지체, 성 조숙(precocious puberty) 등

을 유발하며 경련의 양상은 주로 gelastic seizure로 약물 치료에 잘 반응하지 않으며 다른 양상의 경련을 동반할 수도 있다.⁴⁾ 시상하부 과오종의 수술적인 치료는 동안신경 마비나 편마비, 시야장애 등의 합병증을 유발할 위험이 높아 서⁵⁾ 근래에는 신경영상검사 방법의 발달로 병변에 대한 감마나이프 방사선 수술을 하는 추세이다.⁴⁾

이에 저자들은 gelastic seizure를 동반한 시상하부 과오종 환자를 감마나이프 방사선 수술을 시행하여 치료한 경험을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

중례

Gelastic seizure를 주소로 내원한 여자 12세 환자로 주산기 문제는 없었고 성장하면서 발달장애를 동반하였으나, 성 조숙 등의 호르몬 이상소견은 관찰되지 않았다. 생후 7개월경부터 gelastic seizure가 발생하였으나 보호자가 인지하지 못하였고, 9세경 의식 소실을 동반한 전신 발작을 보여 항경련제를 복용하기 시작하였다. 11세경 전신 발작은 조절되었으나 gelastic seizure는 조절되지 않았으며, 이 당시 시행한 뇌 자기공명영상(MRI) 검사상 시상하부 과

*본 논문의 요지는 2002년 대한정위기능신경외과학회 정기학술대회에서 발표되었음.

울산대학교 의과대학 아산재단 서울아산병원 신경외과학교실
Department of Neurosurgery, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

교신저자 : 이정교, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1

TEL : (02) 3010-3550, 3553

FAX : (02) 476-6738

E-mail : jklee@amc.seoul.kr

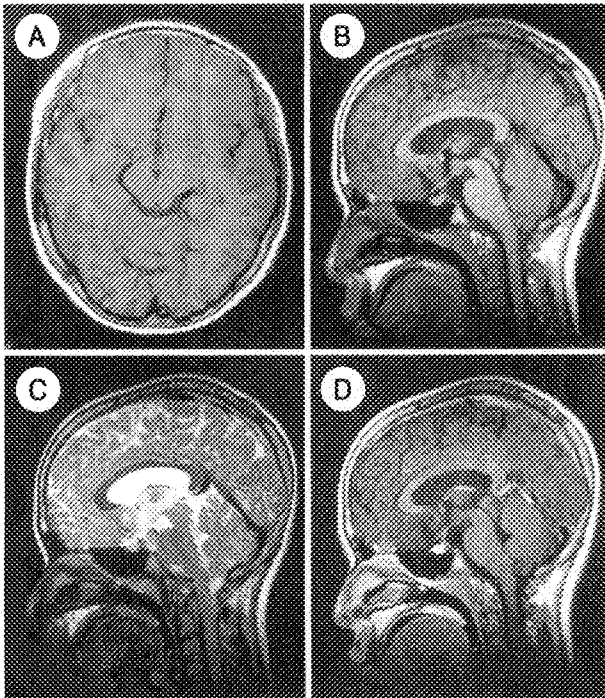


Fig. 1. Brain MRI show that the sessile mass originated at the tuber cinereum is isosignal intensity on T1WI (A and B) and slightly high signal intensity on T2WI (C) and not enhanced with Gadolinium (D).

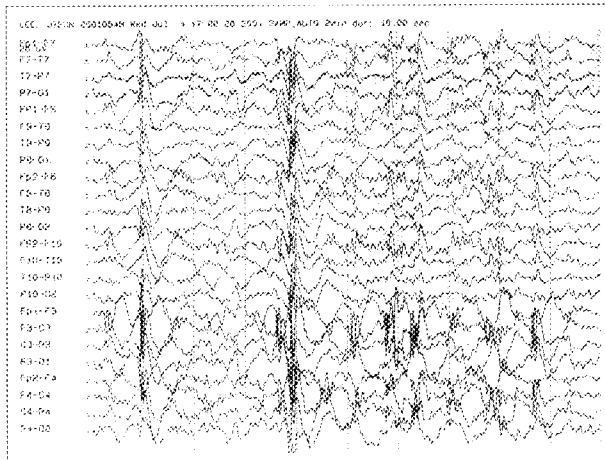


Fig. 2. Interictal EEG shows the frequent spike or polyspike discharges from left fronto-central area

오종이 존재했으나 발견하지 못하였다. 12세 경 타 병원에서 케톤성 식이(ketogenic diet)를 시작하려 했으나 이 병변을 인지한 후 본원으로 전원 하였다. MRI 검사상 10.5 mm 크기의 병변이 회백 결절부위에 발생하여 제 3뇌실로 침범한 소견을 보였으며, T1-강조 영상에서 동일 신호강도를 보이고, T2-강조 영상에서 약간 고신호 강도를 보이며 조영 증강이 되지 않았다(Fig. 1). 24시간 비디오 뇌파 관찰을 시행했으며 간발작기(interictal) 뇌파 검사상 spike

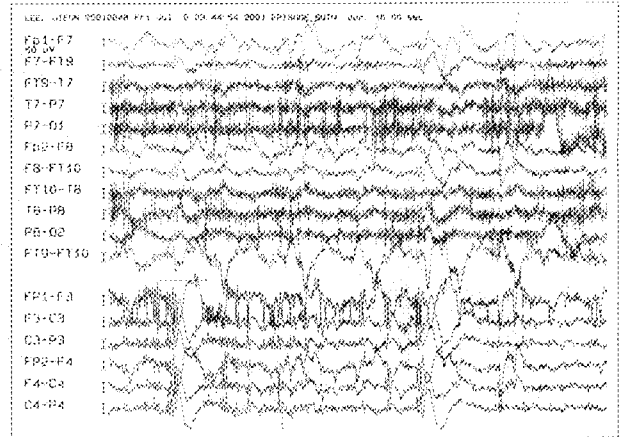


Fig. 3. Ictal EEG shows the suspicious polyspike discharge, followed by spike and wave discharges from left or both fronto-central, or fronto-centro-temporal area.

and polyspike discharge가 좌측 전두엽부위에서 발생하였고(Fig. 2). 발작기(ictal) 뇌파 검사상 양측 전두엽 및 전두-측두엽 부위에서 spike and wave discharge가 발생한 후 뒤따라 polyspike discharge가 발생하였으며(Fig. 3). 의식 소실은 동반되지 않는 gelastic seizure를 포함한 부분 발작이 동반되었다. PET 검사상 병변에서 포도당 대사가 감소된 소견을 보였다(Fig. 4-4, 5). 신경정신검사(neuropsychological test)상 전체 지능 지수는 77, 언어성 지능 지수는 92, 행동성 지능 지수는 65로 보통 수준의 지적 수행능력을 보였다. 이 병변에 대해 18 Gy, 50%, 508.2 mm³ volume, 3 shots로 감마 나이프 방사선 수술을 시행하였다(Fig. 6). 이후 의뢰 추적 관찰에서 정련 발작의 정도와 횟수의 감소를 보였으며, 감마 나이프 방사선 수술 5개월 후 시행한 MRI 검사상 병변의 변화는 관찰되지 않았다.

고 질

1994년 Valdueza 등은 시상하부 파오종을 임상증상과 해부학적 위치에 따라 4가지로 분류하였다. I형은 크기가 작을 경우로 부착부위가 좁고 시상하부를 압박하지 않으며, 주로 무증상 이거나 성 조숙을 일으킨다. 발생부위에 따라 회백 결절일 경우 Ia형, 유두체일 경우 Ib형으로 나눈다. II형은 크기가 큰 경우로 부착부위가 넓으며 주로 gelastic seizure나 행동장애를 유발한다. 시상하부의 압박 정도에 따라 경한 경우를 IIa형, 심한 경우를 IIb형으로 분류하였다. I형인 경우 치료는 성 조숙의 방지에 있으며 지속형 성선 자극 호르몬 유발 호르몬 유사제(gonadotropin-releasing hormone analogue)가 사용되어지는데, 이는 혈중 성선 자극 호르몬의 농도를 저하시킴으로써 성 조숙이나 근

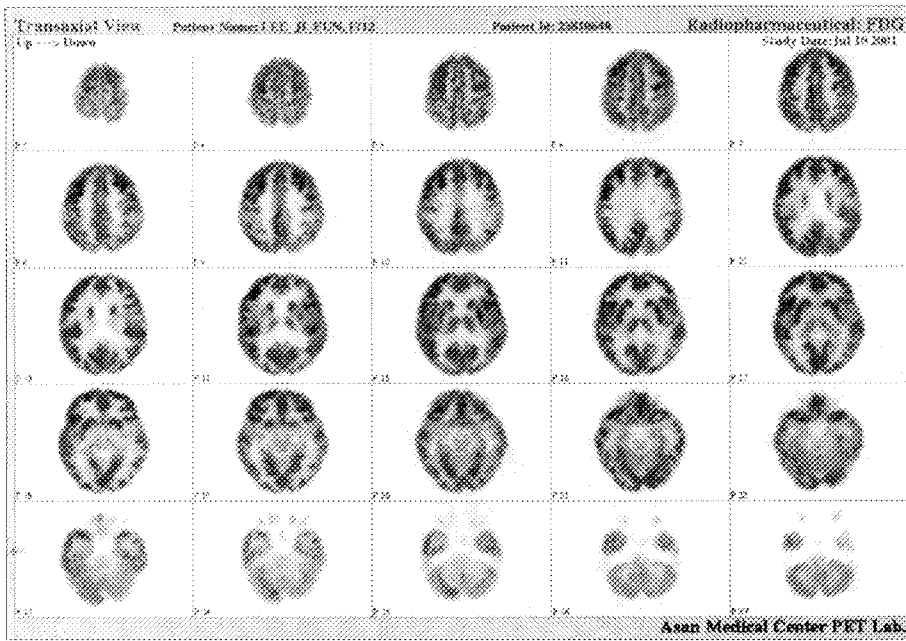


Fig. 4. 18-FDG PET images shows that the glucose metabolism is decreased in mass on tuber cinereum.

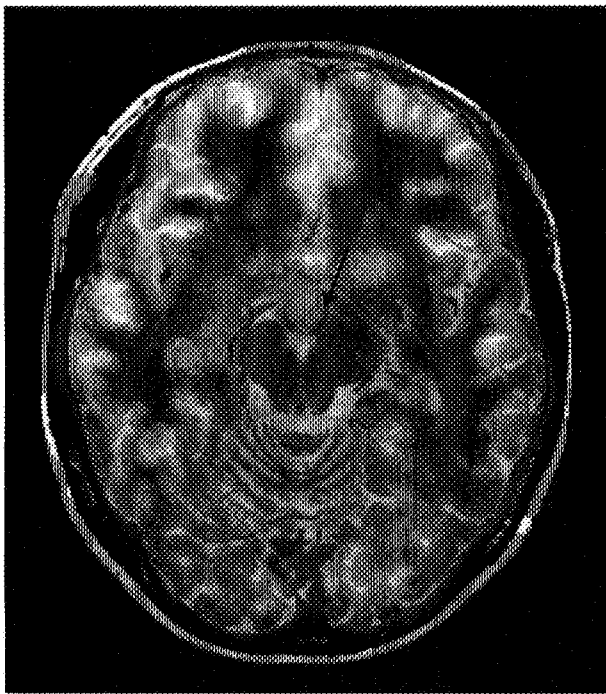


Fig. 5. 18-FDG PET image that is fused with brain magnetic resonance image shows that the glucose metabolism is decreased in mass on tuber cinereum (black arrow).

골격계의 조기 성장을 억제한다. 특히 나이가 젊은 1a형 환자인 경우, 수술적 제거 시 시상 하부나 유두체의 손상을 최소화할 수 있어 수술적인 치료를 시도해 볼 수 있다. II형인 경우에는 경련이나 행동 장애 조절을 위해 우선 약물 치료를 시행하고 이에 반응하지 않는 증상이 심한 경우 수술적 제거를 위한 치료를 시도해볼 수 있다.²¹



Fig. 6. The image of gamma knife radiosurgery (18 Gy at 50% marginal dose, 508.2 mm³ volume, 3 shots).

시상하부 파오종의 진단에 뇌 MRI 검사가 중요하며, T1-강조 영상에서 동등 신호 강도를 보이며 T2-강조 영상에서는 약간의 고신호 강도를 보이고 Gadolinium 조영 증강 시 조영 증강이 되지 않는다. 신경절교종(Ganglioglioma), 시신경로 교종(optic pathway glioma), 저등급 시상하부 성상세포종(low grade hypothalamic astrocytoma), 두개 인두종(craniopharyngioma), 터키안 상부 배아종(suprasellar germinoma), 림프종(lymphoma) 등과 감별해야 하며,²² 석회화나 낭종이 있거나, 조영 증강이 되거나, T1-강조 영상에서 동일 강도신호가 아니고, T2-강조 영상에서 저신호 강도의 소견을 보이면 시상하부 파오종 보다는 다른 중앙성 병변을 의심해야 한다.¹⁰ 면역조직화학(immunohistochemical) 검사상 시상하부 파오종은 neuron-specific

enolase, synaptophysin, neurofilament protein에 양성반응을 보임으로써 신경세포 기원임이 밝혀져 있다.³⁾

시상 하부 과오종을 가진 환자에서 보이는 gelastic seizure는 대뇌 피질에서 발생하는 것이 아니라는 여러 증거들이 밝혀지고 있다.⁷⁾ 첫째로, 시상하부에 과오종을 가진 환자라도 종양이 주위조직을 편위(displacement)시키지 못하면 gelastic seizure가 유발되지 않으나 주위 조직을 편위시킨 경우는 gelastic seizure가 유발된다는 점이다.³⁾ 둘째는, 뇌파 검사상 시상하부 과오종이 발작과(epileptic discharge)의 기원이라는 점이다. Kahane 등은 심부 전극(depth electrode) 뇌파 검사를 통해 이러한 사실을 증명하였다.⁸⁾ 셋째로, 시상하부 과오종을 심부 전극을 이용하여 전기 자극하면 gelastic seizure가 유발된다는 점이다.⁷⁾ 넷째로, 시상하부 과오종을 가진 환자의 발작기(ictal) SPECT 검사상 gelastic seizure 발생동안 시상하부와 시상하 뇌 혈류가 증가됨을 알 수 있다. 시상의 혈류 증가는 시상과 유두체에서 시상으로 가는 유두-시상로(mamillo-thalamic tract)에 의한 것으로 생각되어진다.⁷⁾ 다섯째로, 시상하부 과오종을 수술적으로 제거하면 성 조숙과 경련발작이 조절된다는 점이다.^{3,9)}

시상하부 과오종의 경련 유발 기전은 아직 정확히 밝혀지지 않는다고 한다. 하지만 몇몇 가능성 있는 기전들이 제시되고 있다. 첫째, gelastic seizure를 보이는 환자는 'balloon cell'이라고 부르는 거대 이형성 신경세포(large dysplastic neuron)가 관찰되는데 이 세포가 경련발작의 원인이라는 것이다.⁸⁾ 둘째로는, 유두체에 넓게 붙어 있으면서 시상하부를 편위시키면 경련 발작이 유발되지만 유두체에서 떨어져 있거나 시상하부를 편위시키지 않으면 경련발작이 유발되지 않는다는 것이다. 즉 시상하부와 유두체의 물리적인 압박이 경련 유발의 직접적인 원인이 될 수 있다는 것이다.³⁾ 또 다른 기전으로는, 비정상적인 신경 전달물질이 경련 유발의 원인이 될 수 있다는 것이다. 경련 발작을 보인 환자의 수술적으로 제거된 과오종에서 met-enkephalin에 대해 면역화학적 검사상 반응을 보이지만 경련 발작이 없던 환자에게는 이런 반응이 없다는 것이다.³⁾

1999년 Masafumi 등은 gelastic seizure를 보인 시상하부 과오종 환자를 정위적 고주파 열응고술(stereotactic radiofrequency thermocoagulation)로 치료한 증례를 발표하였다. 이 환자들의 경우 Valdueza에 의한 분류에 의하면 IIb형에 해당되며 심부 뇌파 검사상 이 병변이 경련 유발 부위임을 확인한 후, 60초 동안 섭씨 74도로 열응고술을 시행하였다. 이 저자들은 감마나이프 방사선 수술은 과오종 주위의 시신경이나 유두체, 시상하부에 손상을 줄 수 있기 때문에 정위적 고주파 열응고술이 시상하부 과오종의 치료

에 더 적합하다고 주장하고 있다.¹⁰⁾

2000년에 Murphy 등은 6명의 소아 환자에게 좌측 미주 신경 자극술(vagus nerve stimulation ; VNS)을 시행하였으며 그 중 3명은 경련이 호전되었으며 4명은 행동 장애가 호전되었다고 보고하기도 했다.¹¹⁾

1969년 Pallas 등은 시상하부 과오종을 수술적 방법으로 치료함으로써 경련이 호전됨을 최초로 발표하였다.²⁾ 하지만 Valdueza에 의한 분류에 따르면 II형은 크기가 크고 회백 결절이나 유두체에 붙어 있어 수술 후 동안신경 마비, 편마비, 시야장애 등의 위험이 높아 수술적인 치료가 어렵다고 하였다.³⁾ 그 외에도 여러 저자들이 수술적인 치료 방법에 대해 보고하였다. 하지만 대부분 증례보고에 그쳐 표준적인 수술 방법이 아직 확립되지 못하고 있다.

수술적인 방법으로 성 조숙을 치료하기도 하는데 그 기전은 명확하지는 않지만 수술 후 얻은 조직에서 성선 자극 호르몬 유발호르몬을 포함한 신경분비 과립(neurosecretory granule)이 관찰되기도 한다.¹⁾ 하지만 성 조숙을 치료하기 위해 성선 자극 호르몬 유발호르몬이 주로 사용되어 왔으며 수술적인 치료에 비해 성 조숙의 억제나 골 연령의 증가를 억제하는데 더 효과적이다.¹²⁾ 최근 들어 성 조숙을 치료하는데 있어서 감마나이프 방사선 수술이 새로운 치료 방법으로 부각되고 있다.

2000년 Jean Regis 등은 약물에 반응하지 않는 경련을 동반한 시상하부 과오종 10례를 감마나이프 방사선수술을 한 결과를 처음 발표하였다. 경련 양상은 대부분 gelastic seizure였으며 일부 전신 강직-간대성 발작(generalized tonic-clonic seizure ; GTCS)양상을 보이기도 했다. 10례 모두 무경성(sessile)모양으로 Valdueza II형 이었으며 평균 경계 부위에서의 방사선량은 15.25 Gy였다. 4례는 경련이 소실 되었으며 2례는 드물게 경련을 하며 2례는 경련의 횟수가 감소하였다. 2례는 두 차례의 감마나이프 수술을 받았으며 이 경우도 모두 경련이 소실되었다. 이 저자들은 경계 부위의 방사선량이 17 Gy 이상이어야 치료 효과가 좋다고 발표하였다.¹⁾

시상하부 과오종을 감마나이프 방사선 수술로 치료함에 있어서 크게 두 가지 어려움이 있다. 하나는 병변이 시신경이나 시신경교차(optic chiasm)부위와 병변이 매우 근접해 있어 이 부위에 방사선에 의한 손상이 발생할 수 있다는 점이다. 또 다른 어려움은 일부에서는 MRI 검사상 T2-강조 영상에서 고신호 강도를 보이는 병변 주위에 동일 신호 강도의 경계가 관찰되기도 하지만¹³⁾ 대부분의 경우에 병변 주위 정상조직과의 경계가 명확하지 않다는 것이다.¹⁾ 이런 어려운 점들을 충분히 고려한다면 크기가 작으면서 제 3뇌

실 안이나 바닥에 위치한 병변은 수술적 제거의 어려움이 있어, 감마나이프 방사선 수술이 좋은 적응증이 될 것이며, 또한 병변의 크기가 크고 아래로 돌출된 경우에는 수술적인 제거를 고려해 볼 수 있겠으나 이 경우에도 감마나이프 방사선 수술이 도움이 될 수 있을 것이다.⁴⁾

시상하부 과오종은 Valdueza 분류상 주로 II형에 해당하며 여러 합병증으로 인해 수술적인 제거가 어려운 경우이다. 이러한 경우에 감마나이프 방사선 수술이 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각되며 앞으로 오랜 기간의 추적 관찰과 많은 경험들이 더 필요할 것이다.

결 론

약물 치료에 잘 반응하지 않는 gelastic seizure를 동반한

• 논문접수일 : 2002년 10월 18일

• 심사통과일 : 2002년 10월 30일

REFERENCES

- 1) Culler FL, James HE, Simon ML, et al. Identification of gonadotropin-releasing hormone in neuron of hypothalamic hamartoma in boy with precocious puberty. *Neurosurgery* 1985;17:408-12.
- 2) Paillas JE, Roger J, Toga M, et al. Hamartoma of the hypothalamus. *Rev Neurol (Paris)* 1969;120:177-94.
- 3) Valdueza JM, Cristante L, Dammann O, et al. Hypothalamic hamartomas with special reference to gelastic epilepsy and surgery. *Neurosurgery* 1994;34:949-58.
- 4) Jean R, Fabrice B, Bertrand DT, et al. Gamma knife surgery for epilepsy related to hypothalamic hamartomas. *Neurosurgery* 2000;47:1343-52.
- 5) Delalande O, Fohlen M, Jalin C, et al. Surgical treatment of epilepsy due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 1998;39:90-1.
- 6) Sartor K. *MR imaging of skull and brain*. Berlin, Springer-Verlag, 1992:415-29.
- 7) Rubin K, Bartho G, James M, et al. Intrinsic epileptogenesis of hypothalamic hamartoma in gelastic epilepsy. *Ann Neurol* 1997;42:60-7.
- 8) Kahane P, Tassi L, Hoffmann D. Crisiss dacrystiques et hamartome hypothalamique: a propos d'une observation video-stereo-EEG. *Epilepsies* 1994;6:257-79.
- 9) Sato M, Ushio Y, Arita N, et al. Hypothalamic hamartomas: report of two cases. *Neurosurgery* 1985;16:198-206.
- 10) Masafumi F, Shigeki K, Manabu W, et al. Stereotaxy for hypothalamic hamartoma with intractable gelastic seizure. *Neurosurgery* 1999;44:1347-50.
- 11) Murphy JV, Wheless JW, Schmoll CM. Left vagus nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartoma. *Pediatr Neurol* 2000;23:167-8.
- 12) Stewart L, Steinbok P, Daaboul J. Role of surgical resection in the treatment of hypothalamic hamartomas causing precocious puberty: Report of six cases. *J Neurosurg* 1998;88:340-5.
- 13) Turjman F, Xavier J, Froment J, et al. Late MR follow-up of hypothalamic hamartomas. *Childs Nerv Syst* 1996;12:63-8.