

연세대학교 의과대학 신경파학교실

조정훈 · 김원주 · 김정연 · 이병인

## Three Cases of Gelastic Seizure

Jeong Hoon Cho, M.D., Won Joo Kim, M.D., Jeong Yeon Kim, M.D., Byung In Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University

Gelastic (laughing) epilepsy characterized as paroxysmal involuntary laughing episodes usually begins in infancy or childhood. It is known to be poorly respond to medical or surgical treatments. This unique seizure is rare and associated with variable etiologies, especially with hypothalamic hamartoma. But still, relationship between hamartoma and seizure is unclear.

We presented three cases of gelastic seizures which were diagnosed by clinical history, 24 hour video EEG monitoring and radiological studies. Two of them were associated with hypothalamic hamartoma, but etiology of one case with normal brain structure can not be documented. Anticonvulsant agents were prescribed on all cases and surgical interventions(gamma knife surgery or subtotal resection) were done on hamartoma cases.

After medical and surgical treatments, one case showed poor prognosis but two cases showed excellent outcome with seizure free state.

J of Kor Neurol Ass 1998;1:67 ~ 72

### 서 론

갑작스러운 웃음을 특징으로 하는 간질 발작인 홍소 발작은 1873년 Trausseau 등에 의해 처음으로 그 증상이 기술되었고 1957년 Daly와 Mulder<sup>1</sup>에 의해 정식으로 명명되었다. 홍소 발작은 주로 유아기 또는 아동기에 발생하며 여러 가지 원인에 의해 유발되는데 특히 시상하부 과 유풍(Hypothalamic hamartoma)과 잘 동반하여 다른 발작과 양상과 더불어 발생하는 경우가 많다.<sup>2</sup> 그러나 홍소 발작 자체가 아직 전 세계적으로 상당히 희귀한 질환이며 병태 생리학적으로, 또한 치료면에 있어서 명확한 결론이 내려지지 않은 상태로 국내에서는 시상하부의 파오증과 동반된 1례만이 보고되었다.<sup>3</sup> 이에 저자들은 원인과 예후가 각각 다른 3례의 홍소 발작의 임상 양상과 치료 후의 예후를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례 1

질○○ M/8

본 8세 남아는 내원 10일전부터 갑자기 발생한 웃음 반작을 주소로 본원에 내원하였다.

환자는 파격력상 정상 분만을 통해 태어 났고, 정상 발달 상황을 보였으며, 초등학교 2학년 학생으로 학업수행에 전혀 지장이 없었다. 외상 및 감염의 병력은 없었으며, 2남매의 장남으로 가족력상 특이 사항도 없었다. 첫 증상은

식사 도중 갑작스럽게 소리내어 웃으면서 사지의 운동을 둘러하지 않는, 눈이 위로 치켜 올라가는 양상의 경련이 발생하였고 지속시간은 20-30초 정도로 이후 동일 양상의 발작이 하루에 10회 정도 발생하였다. 전구 증상으로 무어라 표현 할 수 없는 기분 나쁜 느낌이 들었다고 하며, 발작 후 환자는 명료한 정신 상태를 유지하며 발작 당시의 상황을 모두 기억하고 있었고 싶금이나 혼동, 해를 깨우는 등의 증상은 없었다.

내원 당시 키 127cm(60 percentile), 몸무게 25kg(30 percentile)의 정상적인 발달 상황에 활力 증상은 인정되어 있었고 신체 검진 및 신경학적 검사상 특이 소견은 판찰되지 않았다. 혈액 검사 및 뇌 쇠수액 검사상 정상 소견이었고 세균, 진균 및 마이크로 베이스 배양 및 항체 검사에서도 특이 사항은 없었고 흥부 X선 촬영 및 심전도 검사 역시 정상 소견이었다.

뇌파소견 및 24시간 지속 비디오 뇌파 검사상 무발작시에는 주로 오른쪽 전두, 측두엽에서 가끔 극파 및 서파(spike & waves)가 관찰되었고 발작시에도 주로 오른쪽 전두, 측두엽에서 베타(beta)파의 뇌파가 발작 직전에 시작 되었다가 전반적인 뇌파의 감쇠후 웃음과 동시에 전반적인 극파 및 서파(spike & waves)가 이어지고 델타(delta) 리듬이 계속 된 후에 회복되는 양상이 발견되었다(Fig. 1). 뇌 자가 공명 영상 활영 소견은 정상으로 뇌하수체 파오증 등의 소견은 없었다.

부발작시 시행한 뇌 SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography) 소견상 오른쪽 시상 및 기저부

\*교신저자 : 조 정 훈

연세대학교 의과대학 신경파학교실

의 혈류 감소가 나타났고 (Fig. 2-A) 뇌 PET (Positron Emission Tomography) 활성상 양쪽 대뇌 반구의 전반적 인 대사감소, 특히 원쪽 측두엽의 대사 감소와 오른쪽 전두엽, 후두엽 일부의 대사증가가 나타났다 (Fig. 2-B).

이후 환자에게 Carbamazepine 및 Valproic acid 를 투여하여 일주일 만에 무발작 상태로 되어 외원하였다. 외래 관찰 도중 뇌파 검시실에서는 우측 전두, 측두엽에서는

가끔 극과 및 서파가 관찰 되었지만, 임상적으로는 계속 무발작 상태였으며 보호자가 자의로 약을 끊은지 6개월 세에도 계속 무발작인 상태이며 정상적인 생활을 하고 있다.

### 증례 2

김○○ M/11

본 11세 남아는 9세때부터 시작된 간질 발작 및 5세때

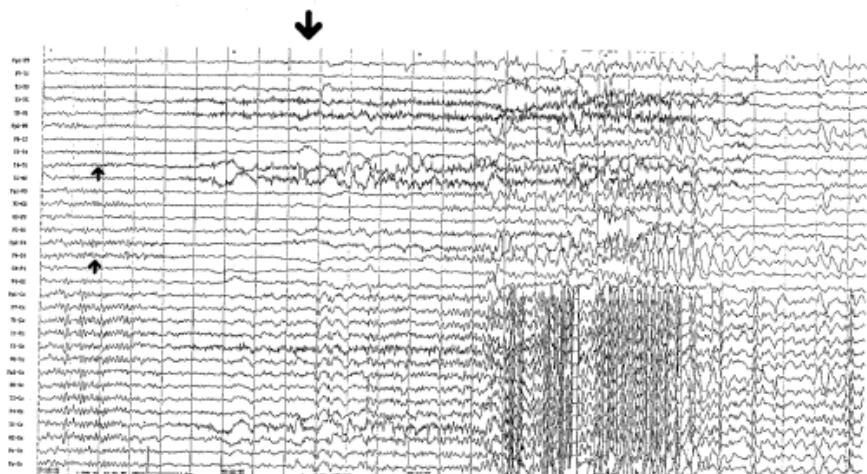


Figure 1. Ictal EEG shows rapid rhythm arise at right fronto-temporal region followed by attenuation of all waves evolving to generalized spike and wave complexes. Large arrow indicates the time when laughing begins. Small arrow indicates beta activity is raised from right fronto-temporal region.

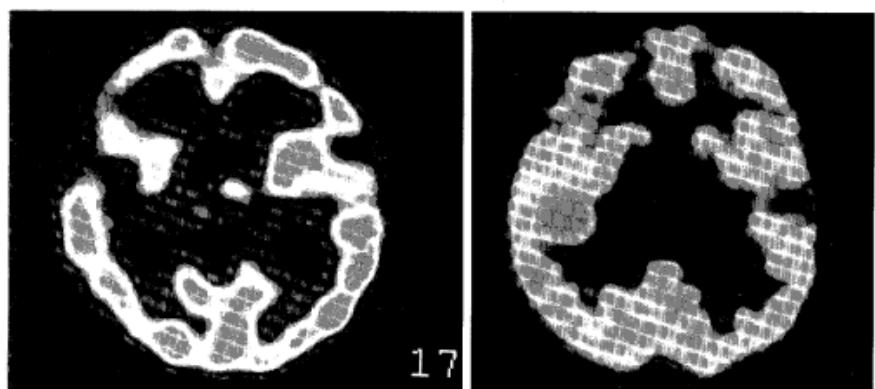


Figure 2. A) Brain SPECT demonstrates blood flows decrease in right thalamus and basal ganglia. B) PET shows attenuation of brain metabolism in bilateral hemispheres, especially in left temporal lobe and relative increasing in right frontal and occipital lobes.

부터 시작된 공격적이고 산만한 행동을 주소로 본원에 내원하였다.

환자는 과거력상 정상분만을 통해 태어났고, 정상적인 신체 발달 상황을 보이고 있었고 감염이나 외상의 파기력은 없었다.

가족력상 특이 소견은 없었으며 내원 당시 시행한 이학적 검사상 키 136cm(25 percentile), 몸무게 36.5kg(50 percentile)의 정상적인 발달 상황에 성 조숙증을 비롯한 특이 소견은 관찰되지 않았다.

신경학적 검사상 의식은 명료하였으나 주의 집중이 전혀 이루어 지지 않아 정확한 정신 능력의 평가는 불가능하였지만 IQ 검사상 64점으로 정신 지체의 소견을 보였다. 그 외 뇌신경, 뇌간 반사, 운동, 감각 등의 기능은 정상 소견을 보였다.

간질 발작은 홍소 발작에 이어 안구의 편향후 이차성 전신 강直性-간대성 경련을 일으키는 종류와 안구의 편향후 소리를 지르면서 전신의 강직성 경련을 일으키는 종류의 두 가지로 모두 1분 정도 지속되고 하루에 2-3차례의 빈도로 발생하였다. 발작 후 의식은 흔히 상태를 보였고 발작 전 구조 증상은 특별히 호소하지 않았다.

뇌파소견 및 24시간 지속 비디오 뇌파 검사상 무발작시에는 양쪽 전두엽에서 가끔 극과 및 서파가 독립적으로 발생하는 양상을 보였고 반칙시에는 양쪽 전두엽에서 극과의 발생후 전반적으로 피지되는 양상을 보였는데 주로 양쪽에서 동시에 간질양파(epileptiform discharge)가 시작하였지만 오른쪽에서 시작하는 경우가 더 많았다.

뇌 자기 공명 영상촬영상 시상하부에 8mm 크기의 경계가 비교적 뚜렷한 종괴가 있었고 TIWI 상 뇌실질과 유사한 응영으로, T2WI에서 중간된 응영으로 나타났고 조영 증강의 소견은 없어(Fig. 3) 시상하부의 좌오종 소견을 보였다.

검사실 소견상 일반 혈액 검사, 소변 검사, 전해질 및 생화학적 검사는 모두 정상이었다.

뇌하수체 자극 검사상 leutenizing, follicular stimulating hormone, prolactin, growth hormone, thyroid hormone 등이 모두 기저상태에서 정상치였고 뇌하수체 자극 후 증가되는 양상을 보여 뇌하수체의 기능은 큰 이상이 없는 것으로 나타났다.

그후, 병소 부위에 대한 침마니아프 수술을 시행하였고, Carbamazepine, Valproic acid 등을 투여하며 5년째 외래주적 중인데 빈도가 약간 줄었을 뿐 만족스러운 결과를 얻지 못하였다.

### 증례 3

강○○ M/13

본 13세 남아는 1세 때부터 지속되어오던 홍소 발작을 주소로 내원하였다.

환자는 과거력상 정상 분만을 통해 태어났고, 정상 발달 상황을 보였고, 외상 및 감염의 병력은 없었으며, 가족력상 특이 사항도 없었다. 증상은 갑작스럽게 소리내어 웃으면서 자자와 운동을 동반하지 않는 눈이 위로 쳐져 올라가는 양상의 경련으로 지속시간은 20-30초 정도이며 보통 하루에 10회 정도 발생하였다. 전구 증상은 특별히 없었으며 발작후 환자는 명료한 정신 상태를 유지하며 반복 당시의 상황을 모두 기억하고 있었고 특별한 이상행동은 없었다.

내원 당시 키 146cm(30 percentile), 몸무게 46kg(50 percentile)의 정상적인 발달 상황에 혈액 증상은 안정되어 있었고 신체 검진상 성 조숙증등의 이상소견 및 신경학적 검사상의 특이 소견은 관찰되지 않았으며 검사실 소견상 일반 혈액 검사, 소변 검사, 전해질 및 생화학적 검사는 모두 정상이었다.

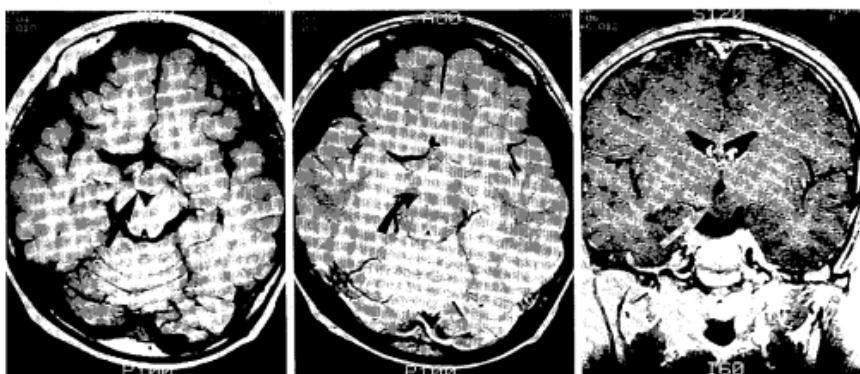


Figure 3. Brain MRI shows 8 mm sized mass at hypothalamus isosignal to gray matter in A) TIWI, high signal in B) T2WI and not enhanced by Gadolinium. C)



Figure 4. Ictal EEG shows generalized spike and wave complexes precise initial point unobtainable. Large arrow indicates the time when laughing begins.

뇌파 소견 및 24시간 카시 비디오 뇌파 검사상 정확히 지장할 수는 없으나 주로 양쪽 전두엽에서 시작하는 전반적인 극파 및 서파(generalized spike & waves)가 발작과 함께 나타났고(Fig. 4) 무발작시에는 독립적으로 양쪽 전두엽에 극파가 출현하고 수면시에 더 증가되는 양상을 보였으나 수면시의 경련 반작은 특별히 관찰되지 않았다.

뇌 자기공명 영상촬영상 시상하부에 직경 20mm 크기의 경계가 비교적 뚜렷한 종괴가 있고 TIWI 상 뇌실질과 유사한 음영으로, T2WI에서 증가된 음영으로 나타났고 조영증강의 소견은 없어 괴오종의 소견을 보였다.

뇌하수체 자극 점화상 leutenizing, follicular stimulating hormone, prolactin, growth hormone, thyroid hormone 등이 모두 기저상태에서 정상치였고 뇌하수체 자극후 증가되는 양상을 보여 뇌하수체의 기능은 큰 이상이 없는 것으로 나타났다.

그후 종괴의 부분 적출을 실시하였고, 수술 후 조직 검사에서 괴오종을 확인하였으며 외원후 외래에서 Valproic acid를 투여중인데 3년째 발작이 없는 상태이다.

## 고 찰

홍소 발작의 어원은 'gelzw'라는 '웃는다'는 뜻의 그리 이스어에서 출발했다. 어원에서 볼 수 있듯이 이는 웃음을 특징으로 하는 간질 발작인데, 이 때의 웃음은 감정의 변화와는 관계 없이 발생하는 일종의 복합적이고(complex), 조화되고(coordinated), 연속적인 운동이다.<sup>4</sup>

이러한 홍소 발작의 웃음은 정상인의 자연스러운 웃음과는 달라 Tanaka와 Sumitsujii<sup>5</sup>의 연구에 의하면 이마의

근육을 더 많이 사용하는 폭발적인 양상의 웃음을 보이는 것이 특징이라고 한다.

1985년 Galen<sup>6</sup>은 홍소 발작의 진단 기준으로 1) 같은 형태의 재발 (Sterotyped recurrence), 2) 외적 유발 요인의 부재 (Abscence of external precipitance) 3) 다른 반작 증상과의 공존 (Concomitance of other ictal manifestation) 4) 뇌파상 간질양 소견 (Epileptiform anomaly on EEG) 5) 병적 웃음을 일으킬 수 있는 다른 요인의 부재 (Abscence of other known cause of pathologic laughter) 등을 제시하였는데 본 증례들은 모두 일상적으로 이 진단 기준에 합당하였다. 웃음의 증후는 변연계와 함께 측두엽과 전두엽, 시상하부, 중뇌를 잇는 복잡한 회로내에 존재하는 것으로 추정되는데 현재 홍소 발작은 이 영역내에 이상이 생길 경우 발생한다고 받아들여지고 있다.<sup>8</sup>

현재 홍소 발작을 일으킬 수 있는 원인으로 알려진 것은 시상하부의 괴오종, 뇌하수체 종양, 유두체의 악성 종양, 중추 신경계 감염, 외상 등으로 다양하게 이중 시상하부의 괴오종에 의한 경우가 가장 많다. 본 1번 증례와 같은 구조적 이상이 없는 경우는 극히 드문데<sup>9</sup> 환자의 일상 경과로 보아 일시적으로 데뇌 괴질의 괴출분 상태가 유발되었던 것으로 추정되나 정확한 원인은 밝혀지지 않은 상태이다. 다만 뇌 SPECT 소견상 무발작시에 시상 및 기저부의 혈류 감소가 있었고, 뇌 PET 활영상 양쪽 대뇌 반구의 대사 감소가 관찰된 점, 그리고 파거에 정상적인 발달 과정을 보인 환자에서 일시적으로 증상이 지속된 뒤 다시 정상으로 복귀되었다는 점에서 감염등의 염증이나 구조적 이

상 보다는 일시적인 대사 장애로 인한 것으로 추정 된다.

시상하부의 과오종은 시상하부에 접해서 생기는 종괴로서 다양한 양의 신경 세포를 함유하는 일종의 선천적 기형이다. 임상적으로는 아무런 증상이 없는 예도 있고, 홍소 발작과 함께 성모숙증, 발육 단단의 이상 및 저능, 지체 등에 여러 양상을 보인다. 방사선학적 소견으로는 뇌 자기 공명 영상에서 TIWI에서 뇌실질과 유타한 융영으로, T2WI에서 증가된 융영으로 시상하부에 종괴가 관찰되는데 조영 후 증기의 소견은 없다고 한다.<sup>11,12</sup> 본 증례(2, 3례)들은 방사선학적 소견상 과오종에 해당한 소견을 보였고 제3례에서는 수술 후 조직 검사에서 과오종을 확진 하였다.

시상하부 과오종에서 홍소 발작이 생기는 기전은 발작증 SPECT(ictal SPECT)를 통한 연구등으로 시상하부 과오종과 연관된 광범위한 뇌조직의 이상 발생(Dysgenesis)에 의한 것<sup>13,14</sup>이라는 의견과 뇌내 뇌파검사 결과 홍소 발작은 과오종 자체에서 나오는 간질파에서 유발된다<sup>15</sup>는 등, 여러가지 의견들이 있는데 아직 정확한 기전은 규명되지 않았다.

홍소 발작의 뇌파소견은 일상 양상에 따라 다양하는데, 유아기의 짧은 발작시에는 뇌파의 변화가 나타나지 않는 경우도 있다.<sup>16</sup> 무발작시에는 드물지만 양쪽 측두엽의 간질양파, 주로 한쪽 측두엽에 국한되는 국파(predominantly unilateral temporal lobe spiking) 15등이 나타나며 발작시에는 전반적인 배경 리듬의 저하 또는 팬펄화16와 빠른 과동이 계속되는 형태등이 나타나는데 국소적으로만 나타나는 경우는 드물다.<sup>17</sup>

홍소 발작의 치료로서 항경련제의 투여는 혼재하는 다른 형태의 간질 발작만에 효과가 있을 뿐 홍소 발작 자체에는 별로 효과가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>18</sup> 그리고 병변의 제거를 통한 수술적 방법도 시도 되는데 명확한 결론은 내려지지 않았지만 이것 역시 대체로 예후는 불량한 것으로 알려져 있다. 시상하부의 과오종의 경우 수술적 치료로서 종괴의 제거와 피질 절제술 등이 시행되는데 수술로 인한 후유증이 생길 가능성이 많고 종괴의 제거가 성모숙증 등에는 어느 정도의 효과가 있지만,<sup>19</sup> 피질 절제술과 더불어 홍소 발작에는 큰 효과가 없는 것으로 보고되고 있다.<sup>20</sup> 한편 종괴의 적출로 간질의 조절이 용이해졌다는 보고도 있으나<sup>21,22</sup> 이는 일부 환자에 국한된 상태이다. 본 증례의 경우 제2례에서 감마ナイ프 수술 후 효과가 없는 것은 뇌하수체 과오종 이외에 동반되는 대뇌의 이상 때문이거나 감마ナイ프 수술로 과오종의 완전한 제거가 이루어지지 않았기 때문으로 추정된다. 제3례는 수술 후 발작이 소실 된 경우로 이러한 경우는 전반적인 대뇌의 이상 없이 뇌하수체 과오종이 비정상적인 신경 간의 회로를 형성하게 하여 경련이 유발된 것으로 추정할 수 있다. 본 증례에서는 제1례의 경우, 약물 치료, 중단후에도 발작이 없는 상태이고 제3례는 수술후 발작이 없는 상태로서 3례 중 2례에서 예후가 좋아 기준의 결과는 상이한 결과를 보였다. 그러나 증례의 수가 많지 않아 결론을 내릴 수는 없고 향후 국내

의 증례가 좀 더 모인다면 외국의 경우와 비교할 수 있으리라고 생각된다.

## 결 론

본 저자들은 임상적, 전기 생리학적, 방사선학적 소견 등에 혼재한 홍소 발작의 3례를 경험하고 항경련제 및 수술적 방법을 통해 그 중 2례에서 호전을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- Daly DD, Mulder DW. Gelastic Epilepsy. *Neurology* 1957;7:189-192.
- Brenningstall GN. Gelastic seizures, precocious puberty, and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 1985;35:1180-1183.
- 박경우, 이정우, 김영언, 이광수, 김병생. 시상하부 과오종에 동반된 홍소 발작 1례. *대한신경과학회지* 1996;14:302-305.
- Holmes GL, Dardick KR, Russman BS. Laughing seizures(gelastic seizures) in childhood. *Clin Pediatr* 1980;19:295-296.
- Tanaka M, Sumitsuji N. Electromyographic study of facial expressions during pathological laughing and crying. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1991;31(7):399-406.
- Galen NB. Gelastic seizure, precocious puberty, and hypothalamic hamartoma. *Neurology* 1985;35:1180-1183.
- Chen RC, Forster FM. Cursive epilepsy and gelastic epilepsy. *Neurology* 1973;25:1019-1029.
- Lannetti P, Chessa L, Raucci U, Basile LA, Fantozzi LM, Bozzao L. Gelastic Epilepsy. A clinical contribution. *Clin Pediatr* 1992;31(8):467-470.
- Diebler C, Ponson G. Hamartomas of the tubercinereum. *Neuroradiology* 1983;25:93-101.
- Boyko OB, Cumes JT, Oakes WJ, Burger PC. Hamartoma of tuber cinereum: CT, MR and Pathologic findings. *AJNR* 1991;12:300-314.
- Acilona Echeverria V, Casado Choan JL, Lopez Dominguez JM, Aguilera Navarro JM, Marques ME, Munoz VC. Gelastic seizures, precocious puberty and hypothalamic hamartomas. A case report and the contributions of Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). *Neurology* 1994;9:61-64.
- Sisodiya SM, Free SL, Stevens JM, Fish DR, Shorvon SD. Wide spread cerebral structural changes in the two patients with gelastic seizures and hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 1997;38(9):1008-1010.
- Munari C, Kahane P, Francione S, Hoffmann D, Tassi L, Cusmai R, Vigevano F, Pasquier B, Betti OO. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits(a video-s tereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;95(3):154-160.
- Money J, Hosta G. Laughing seizures with sexual precoci-

- ty; report of two cases. *Johns Hopkins Med J* 1967;3:326-336.
- 15. Cascino GD, Anderson F, Berkovic SF, et al. Gelastic seizure and hypothalamic hamartoma as: Evaluation of patient undergoing chronic intracranial EEG monitoring and outcome of surgical treatment. *Neurology* 1993;43:747-750.
- 16. Gumpert J, Hansotia P, Upton A. Gelastic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:479-483.
- 17. Berkovic SF, Anderson F, Melanson D, Ethier RE, Feindel W, Gloor P. Hypothalamic hamartoma and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of MRI. *Ann Neurol* 1988;23:429-439.
- 18. Albright AL, Lee PA. Neurosurgical treatment of hypothalamic hamartoma causing precocious puberty. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;78:77-82.
- 19. Sato M, Ushiro Y, Arita N, Mogami H. Hypothalamic hamartoma: report of two cases. *Neurosurgery* 1985;16:198-206.
- 20. Machado HR, Hoffman HJ, Hwang PA. Gelastic seizures treated by resection of a hypothalamic hamartoma. *Child's Nerv Sys* 1991;7:462-465.
- 21. Nishio S, Morioka T, Fukui M, Goto Y. Surgical treatment of intractable seizures due to hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 1994;35(3):514-519.