뇌전증지속상태를 초기증상으로 보인 멜라스증후군

김중구 강철후 최재철 신지용 김민주 오정환

제주대학교 의학전문대학원 제주대학교병원 신경과

Status Epilepticus as the Initial Manifestation of Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes Syndrome

Joong-Goo Kim, MD, Chul-Hoo Kang, MD, Jay Chol Choi, MD, PhD, Jiyong Shin, MD, Min-Ju Kim, MD, Jung-Hwan Oh, MD

Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acid and stroke-like episodes (MELAS) is a multisystem mitochondrial disorder that is rarely observed in adulthood. We report a case of MELAS syndrome diagnosed in a 22-year-old man presented with status epilepticus (SE) without a preceding stroke-like episode. Genetic testing revealed a mutation of heteroplasmic m.3243A>G. MELAS should be suspected in patients with recurrent, uncontrolled SE with unexplained severe lactic acidosis.

J Korean Neurol Assoc 38(4):276-280, 2020

Key Words: MELAS syndrome, Status epilepticus, Acidosis

멜라스증후군(metabolic encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome)은 사립체에서의 에너지 생성이 감소되어, 다계통장기의 기능부전이 발생한다. 따라서, 에너지 사용량이 많은 근육, 내이, 뇌 등에서 선행되는 다양한 증상들로 인하여 초기진단에 어려움이 있으며, 임상 추정을 통해 진단하게 된다.¹ 뇌전증 발작은 멜라스증후군의 흔한 증상으로 알려져 있으며 첫 증상으로 발현되기도 한다.² 멜라스증후군은 다양한 형태의 발작이 보고되고 있으나, 첫 증상이 뇌전증지속상태로 발현되어 멜라스증후군이 진단되는 경우는 매우 드물다.³ 뇌전증지속상태는 의식장애, 대사산증, 횡문근융해, 젖산수치상승이 동반될 수 있고, 초기 발작 조절을 위해 기계환기 및 강한 진정약제들이 투약된다. 따라서, 선행되는 다른 임상증상이 확인되지 않았다면 뇌전증지속상태를 첫 증상으로 발현한 경우, 멜라스증후군을 조기에 진단하는

데 어려움이 있다.⁴ 국내에서도 소아 멜라스증후군 환자에서 뇌전증 발작 양상에 대해 분석하여 보고한 적이 있으나, 성인에서 뇌전증지속상태로 내원한 멜라스증후군에 대해 보고된 바는 없다. 본 증례에서는 뇌졸중 관련 증상 등의 선행 증상이 없던 환자에서 반복되는 뇌전증지속상태, 대사산증 및 횡문근융해, 젖산수치 상승을 보인 환자에서 진단된 멜라스증후군을 보고한다.

증례

22세 남자가 전신 발작으로 병원에 왔다. 화장실에 있던 중 쓰러지는 소리가 들려 가족들에게 발견되었으며, 응급실 방문 직전까지 전신 발작이 지속되었다. 환자는 대학에 재학 중이며, 2개월 전 같은 증상으로 타 병원에서 횡문근융해를 진단받고 신장내과에서 치료받고 회복되었다고 하였다. 환자에게는 아버지, 어머니가 있었으며 이들 중 뇌졸중, 뇌전증, 당뇨병 및 청각장애 등의 병력을 가지고 있는 사람은 없었다. 키 164 cm, 체중 39.6 kg으로 다소 왜소하였으나 성장 과정에서 운동능력 등에 이상은 없었다고 하였다. 응급실 방문 당시 전신근간대발작과 함께 산소포화도가 감소되어 응급 기도삽관을 시행하였고 로라제팜 및 페니토인을 투여하였으나 발작은 조절되지 않았고, 프로포폴 투약 후에 발작이 멈추었다.

Received May 16, 2020 Revised June 29, 2020

Accepted June 29, 2020

Address for correspondence: Jung-Hwan Oh, MD

Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea

Tel: +82-64-717-1620 Fax: +82-64-717-1630

E-mail: oh.junghwan77@gmail.com

Figure 1. (A) Brain magnetic resonance imaging (MRI) taken at the patient's first and (B) second admission. (A) Brain MRI of the patient which performed on the day of admission showed no significant image abnormalities. (B) Diffusion-weighted MRI at the second admission showed the cortical high signal intensity that corresponds to a slightly high cortical area on apparent diffusion coefficient map (white arrow). Fluid attenuated inversion recovery image showed high signal intensity on affected left lingual gyrus (white arrow).

Figure 2. Electroencephalography (EEG) of the patient during the interictal period at the first clinical event. EEG of the patient, which recorded on longitudinal bipolar montage, demonstrated several focal spikes (blue arrows) over the right temporal area (maximum at T6).

Table. Changes in serial laboratory test results between clinical events in our hospital

HD	Lactate (mg/dL)	LDH (IU/L)	CPK (IU/L)	pH
First admission				
On admission	58.2	2,828	4,037	7.38
3 hours		2,905	3,730	7.26
10 hours		2,714	2,280	7.36
2 days		2,276	2,073	7.41
3 days		2,211	1,780	7.40
5 days		2,347	1,690	7.40
7 days		2,648	1,615	
9 days	46.2	2,276	1,468	
11 days	32.2	2,050	1,314	
13 days	25.2	1,882	1,192	
15 days		1,882	1,192	
22 days		774	240	
23 days		771	661	
Second admission				
On admission		1,081	907	6.60
1 hour	60.5	1,233	1,320	6.67
2 hours		1,461	12,281	7.01
3 hours			14,874	7.09
4 hours	46.0	1,437	15,970	7.13
5 hours		1,344	14,172	7.40
12 hours		1,374	9,273	7.46
2 days		1,386	4,928	7.40
3 days	77.9	1,416	2,129	7.42
5 days		1,374	9,273	
7 days		1,386	4,928	
10 days		1,416	2,129	
12 days	60.5	1,270	1,471	

HD; hospital day, LDH; lactate dehydrogenase, CPK; creatine kinase elevation.

동맥혈기체분석에서 대사산증을 시사하는 소견(pH: 7.26, PCO₂: 21.1 mmHg, HCO₃⁻: 12.1 mmol/L, tCO₂: 8.7 mmol/L, SaO₂: 99.2%)이 있었고, 혈청 젖산농도(lactic acid) 58.2 mg/dL (정상범위: 4.5-19.8 mg/dL), 크레아틴인산화효소(creatinine phosphokinase, CPK) 4,037 IU/L (정상범위: 29-145 IU/L) 및 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 2,828 IU/L (정상범위: 208-450 IU/L)가 상승되어 있었다. 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 정상이었다(Fig. 1-A). 발작사이(interictal) 뇌파에서는 간간이 오른쪽 관자-후두 영역에서 예파(sharp wave)가 보였다(Fig. 2). 뇌척수액검사에서는 백혈구는 검출되지 않았으며, 단백질 43.4 mg/dL (정상범위: 15-45 mg/dL)와 포도당 89 mg/dL

(정상범위: 40-70 mg/dL)에서 뚜렷한 이상은 관찰되지 않았다. 자가면역뇌염에 대한 항체검사서 이상은 관찰되지 않았다. 혈액에서 전체혈구계산, 간기능 및 신장기능은 정상이었다. 항핵항체(antinuclear antibody), 항인지질항체(antiphospholipid antibody), 항카디오리핀항체(anticardiolipin antibody) 및 루푸스항응고인자(lupus anticoagulant) 등을 포함한 자가면역 항체검사도 모두 정상이었다. 횡문근융해에 대해서는 수액 치료를 하였으며, 점점 호전양상을 보였다(Table). 입원 3일째에 의식은 회복되었다. 신경전도검사 및 침근전도검사는 정상이었다. 입원 5일째에 인지기능이 정상으로 회복되는 경과를 보여 12일째에 퇴원하였다. 퇴원 후 외래에서 레비티라세탐(levetiracetam) 500 mg 하루 두 차례 투여하며

추적 관찰하였다.

환자는 2개월 뒤, 다시 전신 발작으로 응급실에 왔다. 임상 양상은 이전과 비슷하였으나 산증(pH 6.61)이 더욱 심하여 응급실에서 기도 삽관 후 중환자실로 입원하였다. 혈청 젖산농도가 60.5 mg/dL로 상승되었고, 8시간 후 측정된 LDH 및 CPK는 각각 1,437 IU/L 및 15,970 IU/L로 증가되어 있었다. 확산강조영상(diffusion-weighted image, DWI) 및 액체감쇠역전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery [FLAIR] imaging)에서 전에 관찰되지 않았던 왼쪽 혀이랑(lingual gyrus)에 고신호강도가 관찰되었고, 겔보기확산계수 지도(apparent diffusion coefficient [ADC] map)에서는 미약한 고신호 또는 동일한 신호강도를 보였다(Fig. 1-B). 자기공명혈관조영(magnetic resonance angiography)에서는 대뇌혈관의 협착 또는 폐색은 관찰되지 않았다. 임상 경과 및 혈청검사는 이전과 마찬가지로 1주일 만에 빠르게 회복되는 양상을 보였다(Table). 왜소한 체격, 반복되는 뇌전증지속상태, 뇌전증지속상태의 회복 후에도 지속되는 젖산산증, 횡문근융해 및 신경영상에서 비정형적인 고신호강도 등을 고려할 때, 멜라스증후군과 같은 사립체 이상질환을 의심하였고, 이를 진단하기 위해 분자유전검사를 시행하였다. 말초혈액 백혈구의 사립체 DNA (mtDNA)에 대한 직접염기서열분석법으로 mtDNA 루이신 전달 RNA 3,243번 염기의 이중조작(heteroplasmy)과 A→G 점돌연변이를 확인하여 멜라스증후군으로 진단하였다.

고 찰

멜라스증후군에서 뇌전증은 유전적으로 손상된 사립체의 대사항진에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.⁵ 멜라스증후군에서 뇌전증은 비교적 흔하게 동반되는 것으로 알려져 있으나 뇌전증지속상태가 첫 증상으로 발현하는 경우는 매우 드물다.⁶ 다른 병인에 의한 뇌전증지속상태도 의식장애, 산증, 젖산 증가 및 횡문근융해가 동반될 수 있어, 아무런 기왕력이 없던 환자에서 멜라스증후군과 같은 사립체 유전질환을 우선적으로 생각하기 어렵다. 뇌전증지속상태에서도 과도한 근육수축으로 당원의 소모와 혐기해당분해과정 중에 파이루브산(pyruvic acid)을 통한 젖산의 형성을 촉진하여 젖산수치 증가 및 대사산증이 발생할 수 있기 때문이다.⁷ 그러나 본 증례에서는 뇌전증의 과거력이 없는 젊은 사람이었고, 초기 MRI에서 뇌전증의 원인이 될 만한 병변이 관찰되지 않았다. 자기면역뇌염을 시사하는 뇌척수액검사의 이상 소견이 없고, 약물 복용력도 없었다. 또한, 과거 Wijdicks와 Hubmayr⁸가 시행한 연구에서 뇌전증지속상태의 38명의 환자를 분석한 결과에서 가장 심한 산증의 경우 pH 7.05였으나, 본 증례의 환자에서는 pH 6.61까지 떨어질 정도로 심한 산증이 동반

되었다. 이는 본 증례의 대사산증이 뇌전증지속상태의 결과가 아니라, 대사산증이 기저에 동반되어 있거나 뇌전증지속상태를 유발한 원인으로 해석할 수 있다. 또한, 페니토인 같은 항뇌전증 약물 치료에 반응이 없고, 증상 호전 이후에도 지속적인 젖산수치가 회복 없이 상승된 점을 고려할 때, 사립체 이상질환의 동반 여부를 의심하였다. 특히, 뇌전증지속상태의 급성기 치료에 사용되는 항뇌전증 약물들은 사립체 기능을 억제하기 때문에 멜라스증후군과 같은 사립체 유전질환에서는 항뇌전증 약물에 반응하지 않거나, 심지어 발작을 유발하여 악화시킬 수 있다.⁹

본 증례에서는 비록 뇌졸중 관련 증상은 없었으나, 두 번째 입원 시의 뇌 MRI에서 멜라스증후군에서 가장 흔하게 병변이 생긴다고 알려져 있는 후두-측두부위 내의 혀이랑에서 DWI/FLAIR의 고신호 강도를 보였으나, ADC map에서 급성 뇌경색을 시사하는 저신호강도는 보이지 않았다. 이 소견은 멜라스증후군의 신경영상에서 흔하게 관찰되는 양상으로 뇌세포의 손상이 세포독성부종(cytotoxic edema)이 아니라 혈관부종(vasogenic edema)이 반영된 소견으로 판단된다. 이는 병터부위의 젖산농도 증가로 인하여 혈관의 투과성 및 자동조절(autoregulation)이 변화하고, 이로 인하여 관류가 증가되어 혈관 부종 발생이 발생하는 것으로 알려져 있다. 병변은 주로, 피질에 가까운 부분에 분포하는데, 이는 에너지대사가 비교적 활발한 피질이 가장 먼저 영향을 받기 때문인 것으로 추측된다.¹⁰

멜라스증후군은 드문 사립체 유전질환으로 뇌졸중 관련 증상, 젖산산증, 근육병 및 뇌전증 등의 다양한 임상 양상이 생길 수 있다. 그러나 첫 증상으로 뇌전증지속상태로 병원에 오게 될 경우, 대사산증, 젖산증가 및 횡문근융해 등이 멜라스증후군 증상이 중복되기 때문에 멜라스증후군의 조기진단에 어려움이 있다. 게다가 멜라스증후군이 진단되지 못한 뇌전증지속상태의 경우, 적절하지 못한 항뇌전증 약물로 인해 증상이 악화될 수도 있어 초기 진단이 매우 중요하다. 본 증례와 같이 기왕력이 전혀 없는 환자에서 치료에 반응하지 않는 반복적인 뇌전증지속상태와 함께 심한 대사산증이 있을 때, 멜라스증후군 등의 사립체 이상질환을 고려해야 한다.

REFERENCES

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-488.
2. Feddersen B, Bender A, Arnold S, Klopstock T, Noachtar S. Aggressive confusional state as a clinical manifestation of status epilepticus in MELAS. *Neurology* 2003;61:1149-1150.
3. Lee HN, Eom S, Kim SH, Kang HC, Lee JS, Kim HD, et al. Epilepsy char-

- acteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatr Neurol* 2016;64:59-65.
4. Leff AP, McNabb AW, Hanna MG, Clarke CR, Larner AJ. Complex partial status epilepticus in late-onset MELAS. *Epilepsia* 1998;39:438-441.
 5. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116:4-12.
 6. Corda D, Rosati G, Deiana GA, Sechi G. "Erratic" complex partial status epilepticus as a presenting feature of MELAS. *Epilepsy Behav* 2006;8:655-658.
 7. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998;338:970-976.
 8. Wijdicks EF, Hubmayr RD. Acute acid-base disorders associated with status epilepticus. *Mayo Clin Proc* 1994;69:1044-1046.
 9. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy* 2010;30:1179-1196.
 10. Kim H, Lee JJ, Kim BK, Kwon O, Park JM, Kang K, et al. Characteristic neuroimaging findings in a patient with acute metabolic encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome distinguishable from that of acute ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2020;38:37-41.