

Case Report

## 하시모토뇌병증과 연관된 비경련뇌전증지속상태

을지대학교 의과대학 을지병원 신경과

이정주 · 강규식 · 박종무 · 신혜은 · 권오현 · 김병건

### Nonconvulsive Status Epilepticus Associated with Hashimoto's Encephalopathy

Jung-Ju Lee, Kyusik Kang, Jong-Moo Park, Hyeun Shin, Ohyun Kwon, Byung Kun Kim

Department of Neurology, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Nonconvulsive status epilepticus usually presents with altered mentation without distinct manifestations of seizures. It may be related with various medical disorders. Hashimoto's encephalopathy is characterized by various neurological manifestations accompanied by high titers of anti-thyroid antibodies. Here, we report a patient with nonconvulsive status epilepticus caused by Hashimoto's encephalopathy who showed a dramatic response to steroids. (Korean J Clin Neurophysiol 2014;16:70-73)

**Key Words:** Nonconvulsive status epilepticus, Hashimoto's encephalopathy, Immunologic treatment

Received 25 November 2013; received in revised form 25 March 2014; accepted 13 October 2014.

비경련뇌전증지속상태(nonconvulsive status epilepticus)는 경련뇌전증지속상태의 경우와 달리 뚜렷한 발작이 관찰되지 않으므로 임상적으로 의심하지 않으면 진단이 어렵다.<sup>1,2</sup> 그러므로 특별한 원인 없이 의식의 이상이 있는 환자들은 꼭 비경련뇌전증지속상태의 가능성을 염두에 두어야 한다. 비경련뇌전증지속상태를 일으키는 원인은 매우 다양한데, 원인질환이 같이 치료되지 않으면 의식의 회복이 완전하지 않을 수 있으므로 이에 대한 치료도 같이 해야 한다.

하시모토뇌병증(Hashimoto's encephalopathy)은 드문 신경계 질환으로 항갑상선항체의 증가와 더불어 다양한 신

경계증상이 나타나는 것이 특징이다.<sup>3</sup> 대다수의 경우 갑상선기능은 정상을 보이거나 경미한 이상만을 보이고, 갑상선기능 이상과 관련된 임상증상은 나타나지 않는 경우가 많으므로 진단에 어려움이 있다.<sup>4</sup>

저자들은 뇌파상 지속적인 뇌전증파 및 항갑상선항체의 상승과 동반하여 장기간의 의식손상이 있던 환자가 뇌전증약 및 면역치료에 의해 호전되는 것을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

### 증 례

73세 여자환자가 1주 전부터 심한 기침, 가래, 전신근육통을 동반한 심한 고열이 나타났고 이후 의식의 저하를 보여 응급실로 내원하였다. 당시 흉부 X-선상 폐렴을 보이고 BUN이 63.5 mg/dL, creatinine은 2.4 mg/dL로 상승하여 폐렴 및 급성신부전에 의한 의식저하로 판단해 내과로 입원하였다. 과거력상 환자는 20년간 당뇨병을 앓아왔고, 1년

Address for correspondence;

Byung-Kun Kim

Department of Neurology, Eulji Hospital, Eulji University School of Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Noweon-gu, Seoul 139-711, Korea  
Tel: +82-2-970-8312 Fax: +82-2-974-7785

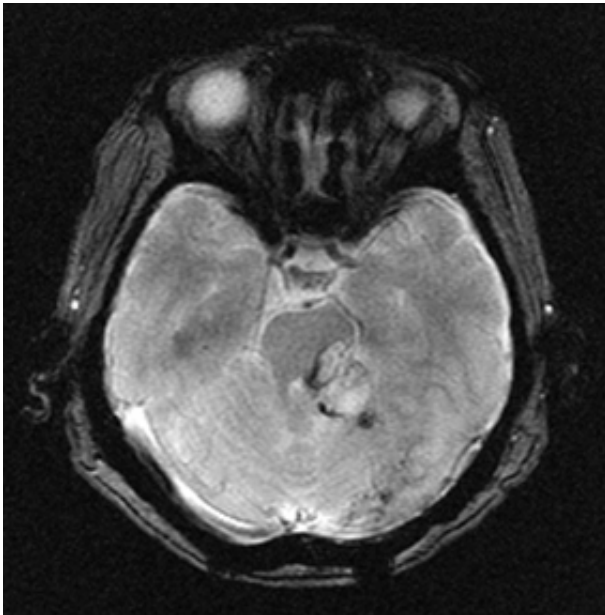
E-mail: kimbkun1403@gmail.com

Copyright 2014 by The Korean Society of Clinical Neurophysiology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

6개월 전 뇌간 및 왼쪽 소뇌에 성상세포종(astrocytoma)이 발견되어 수술하였다. 수술 후 왼쪽 안검하수와 왼쪽 상하지의 위약 및 운동실조가 남아있어 집에서 주로 누워서 지냈으며, 의사표현 및 식사하기나 화장실 가기 등의 간단한 일상생활 정도만 가능한 상태였다.

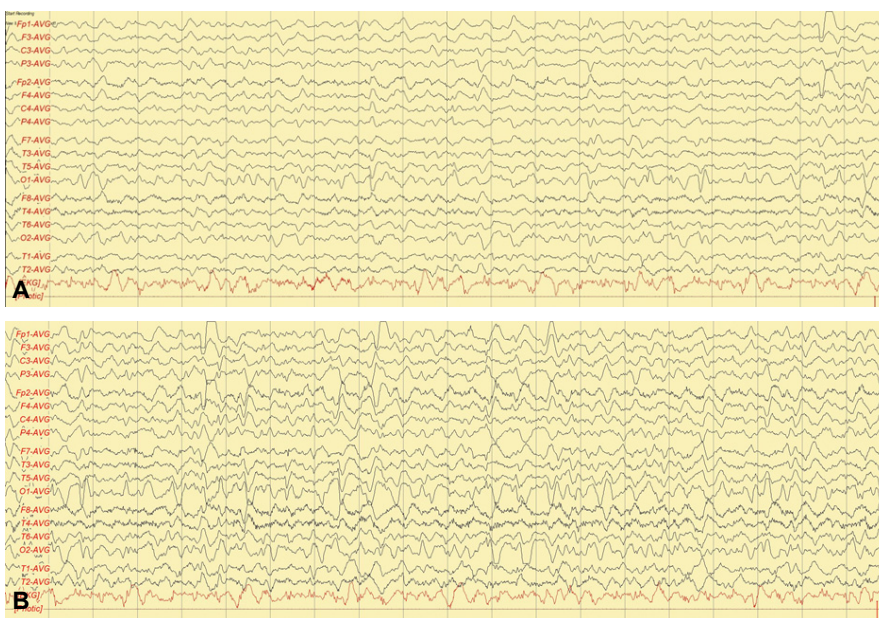
내과 입원 후 수액공급 및 항생제(ceftriaxone 2.0 g/일)를 투여하였고, 입원 3일 후 폐렴은 호전되고 BUN과 crea-



**Figure 1.** Diffusion MRI shows no acute lesion other than remnant tumor and minimal hematoma in left pons and cerebellum.

tinine은 정상화되었으나 이후에도 의식상태는 좋아지지 않아 신경과에 의뢰되었다. 당시 시행한 신경학적 검진상 의식상태는 약간 졸린 상태이나 깨우면 눈을 뜰 수 있는 상태였고, 간헐적으로 눈맞춤은 가능하였으나 주위자극이 없으면 한곳을 멍하게 쳐다보기만 하였다. 간단한 명령수행은 한 단계 정도 되었으나 복잡한 명령수행은 불가능하였고 말을 할 수 없어 의사표현을 하지 못하였다.

MRI와 뇌파를 시행하였고, MRI에서는 이전 병변 이외 특이한 이상은 관찰되지 않았으나(Fig. 1) 뇌파상 왼쪽 후두엽전극(O1)에서 보이는 뇌전증양파 및 울동성 서파가 주변 전극으로 퍼지는 양상이 관찰되었고(Fig. 2-A, B), 이는 비경련뇌전증지속상태에 합당한 소견이라 사료되어 발프로산 1 g 투여 후 300 mg씩 하루 3회 투여 유지하였다. 이후 의식은 어느 정도 회복되어 가끔 혼잣말을 하기도 하고, 자녀들이 오면 반가운 표정을 짓기도 하였으나 의미 있는 대화는 하지 못하였다. 이전에 비해 깨우지 않아도 눈을 뜨고 있는 시간은 증가하였고, 두 단계 이상의 복잡한 명령수행도 어느 정도 가능하였다. 이전에 보이던 멍하게 한곳을 쳐다보는 증상은 관찰되지 않았다. 폐렴은 호전되어 항생제는 1주일 후 중단하였다. 추적뇌파상 이전 보이던 뇌전증양파는 거의 사라지고 울동성서파는 관찰되지 않아 경과관찰 하던 중, 입원 30일째 사지의 울동성떨림(rhythmic tremulous movement)이 간헐적으로 나타나고 의식이 더 혼미해지며 통증자극에도 눈을 뜨지 않는 상태로 악화되어 추적한 뇌파에서 왼쪽 후두엽 및 왼쪽 전측두엽에서 보이는 뇌전증양파 및 울동성서파가 인접전극으로 퍼지는 것이 자주 관찰되었다(Fig. 3-A, B). 비경련뇌전증지



**Figure 2.** Frequent sharp-and-slow waves are observed in the left occipital area (A). Intermittent rhythmic delta activity in the left occipital area spreads to the right occipital and bilateral frontotemporal area with evolution to higher amplitude (B).

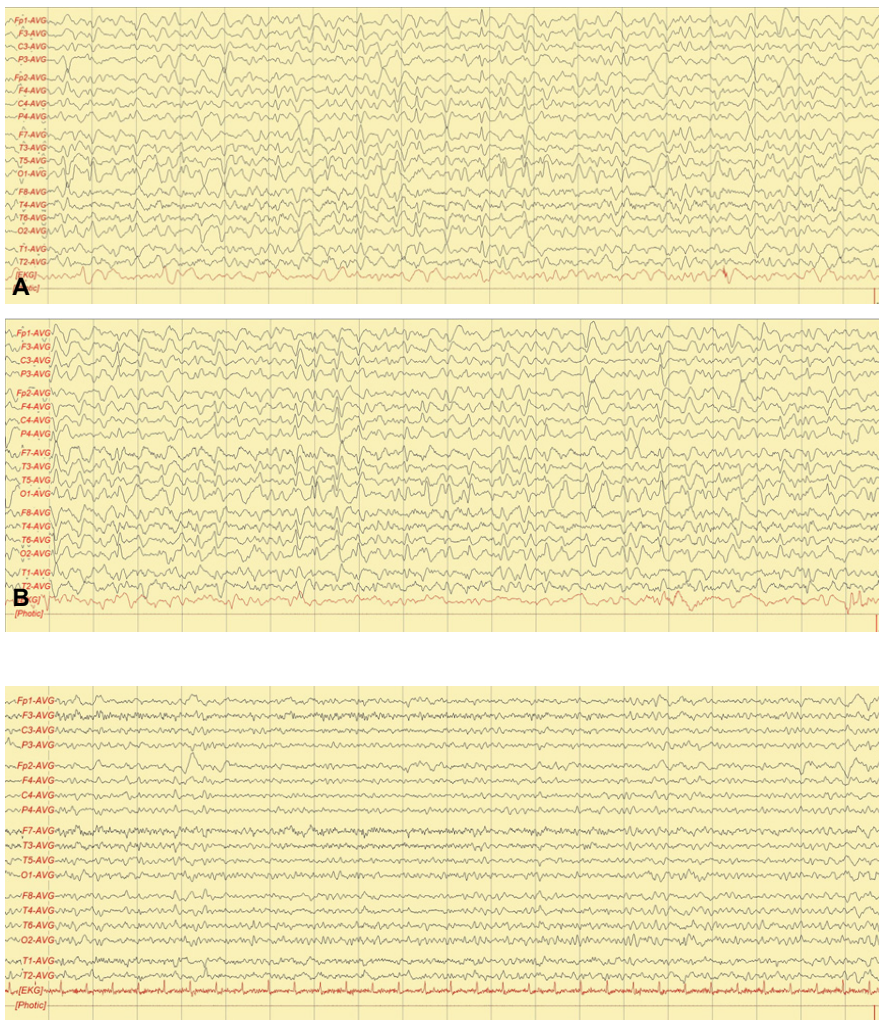


속상태가 악화된 것으로 판단하여 신경과로 전과하였고 레비티라세탐을 추가하였으나 의식의 뚜렷한 호전은 관찰되지 않았다. 당시 시행한 갑상선기능검사 및 항갑상선항체검사상 갑상선기능은 정상이었으나 항갑상선미소체항체(thyroid microsomal antibody, AMA)와 항갑상선글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody, ATA)가 각각  $>1,300$  IU/mL (참고치: 0-60 IU/mL) 및 215.4 IU/mL (참고치: 0-60 IU/mL)로 증가되어 있었다. 이후 시행한 뇌척수액검사상 백혈구 7개, 포도당 104 mg/dL (혈청포도당 223 mg/dL), 단백 278 mg/dL (참고치: 15.0-45.0 mg/dL)로 증가되었고 ATA는  $<15.0$  IU/mL로 측정되었으나 AMA가 61.7 IU/mL로 증가된 소견을 보였다. 함께 시행한 혈청항핵항체(antinuclear antibody)와 류마티스인자(rheumatoid factor), 혈청 및 뇌척수액의 Hu, Yo, Ri, Ma2, CV2/CRMP5, Amhiphysin 항체 및 NMDAR, AMPA1, AMPA2, LGI1, CASPAR2, GABA-B 항체는 모두 음성이었다.

Methylprednisolone 1.0 g을 3일간 투여한 이후 의식의 뚜렷한 호전이 관찰되어 말을 할 수 있게 되어 의사소통이 가능해지고 주변자극에 대하여 적절한 반응이 나타나고 부축을 받으면 걸을 수 있을 정도로 회복되었다. 투약 4일 후 추적한 뇌파상 간헐적인 서파가 왼쪽 반구에서 관찰되었으나 뚜렷한 발작파는 관찰되지 않았다(Fig. 4). 치료개시 2주 후 추적한 혈청항갑상선항체는 ATA는 67.9 IU/mL, AMA는 616.4 IU/mL로 감소되어 있었다. 퇴원 후 2개월간 경구스테로이드(prednisolone)와 뇌전증약(레비티라세탐 1,000 mg/day, 발프로산 600 mg/day)을 사용 중이며 이후 의식저하나 발작은 관찰되지 않고 있다.

## 고 찰

비경련뇌전증지속상태는 여러 가지 원인에 의해 나타나는데 특히 저혈당이나 고혈당, 비케톤성고삼투혼수(nonke-



**Figure 3.** Frequent sharp-and-slow waves in the left occipital area spread to the right occipital area and the left frontotemporal area with evolving to semirhythmic delta activity (A). Rhythmic sharp and slow waves sometimes appeared in the left or right frontotemporal area (B).

**Figure 4.** Follow-up EEG after steroid pulse therapy. Background alpha rhythms are well regulated with a little amount of intermittent frontotemporal slowing. EEG; electroencephalogram.

totot hyperosmolar coma), 저나트륨혈증, 저칼슘혈증, 간경화, 요독증, 폐혈증, 고혈압성뇌병증, 루푸스 등의 내과적 전신질환과 연관되어 나타나기도 하고, 약물 특히 항생제, 항정신병 약물이나 마약 등에 의해 나타나기도 한다.<sup>5</sup> 이때 의식혼탁 이외의 신경학적 징후가 보이지 않는 경우가 많아 대사뇌병증과의 감별을 요한다. 환자의 경우, 응급실 내원 시 폐렴 및 급성 신부전과 동반하여 의식 장애가 나타났다고 판단하여 내과적 치료를 하였으나, 치료 후에도 의식의 호전을 보이지 않아 비경련뇌전증지속상태를 의심하였다. 이 경우 뇌파가 진단에 많은 도움을 줄 수 있다. 환자의 뇌파에서 국소적인 올동성 서파가 관찰되고 이것이 주변으로 퍼져나가며 파의 진폭이 커지고 주파수의 변화를 보이는 것이 관찰되었는데 이러한 소견은 비경련지속상태에 잘 부합되는 소견이다.<sup>6</sup> 또한 이러한 뇌파소견이 뇌전증약물 투여 후 사라진 점 또한 비경련지속상태를 시사하는 소견이라 할 수 있다. 비경련지속상태의 원인으로 신기능 이상이나 감염성 질환 혹은 항생제 등을 의심하여 보존적 수액요법과 더불어 뇌전증약을 투여하고 폐렴호전 후 항생제를 중단하였는데, 이것만으로는 의식상태가 완전히 호전되지 못하였다. 이러한 점이 비경련뇌전증지속상태 및 의식저하의 원인이 대사성질환 및 약물에 의한 것만이 아니고, 다른 뇌병증이 동반되었을 가능성을 시사하는 소견이라 할 수 있다.

하시모토병뇌병증은 1966년에 처음 기술되었고<sup>7</sup> 이후에도 많은 보고가 있었다. 갑상선 기능검사상에는 큰 이상이 없으나 AMA나 ATA 같은 항갑상선 항체의 상승이 관찰되며 의식변화, 진전, 근육긴장경련 등의 임상소견을 보이고 면역치료에 반응이 좋은 것이 특징이다. 그러나 항갑상선 항체의 상승은 근병증, 만성피로증후군, 말초신경병증, 우울증, 알츠하이머병, 섬유근육통 등에서도 관찰되고 건강한 인구집단에서도 관찰되는 경우가 있어 비특이적인 소견이라 여겨지기도 한다.<sup>3,8-10</sup> 또한 항갑상선항체가 병원체로서의 역할을 하는지 또는 단순한 부수현상인지도 알려진 바가 없다.<sup>3</sup> 따라서, 뇌병증을 일으킬 수 있는 다른 자가면역질환에 관한 조사도 같이 해야 한다고 할 수 있다. 이를 위해 항핵항체와 류마티스인자 및 변연계뇌염(limbic encephalitis) 자가항체를 조사하였으나 모두 음성이었다. 또한 위에 열거한 질환들에 관한 임상증상이 없고 면역치

료에 대해 매우 좋은 반응을 보였으므로 환자는 하시모토 뇌병증에 합당하다고 할 수 있다.

비경련뇌전증지속상태와 하시모토뇌병증은 임상적으로 의심하지 않는 경우 진단하기 어렵다. 특히 내과적 이상이 동반된 경우 대사뇌병증으로 진단하는 경우가 많다. 내과적 질환의 교정에도 불구하고 의식의 뚜렷한 호전이 없는 경우 비경련뇌전증지속상태의 가능성을 꼭 염두에 두어야 하고, 이를 유발하는 원인에 대해서도 철저한 조사가 필요하다. 하시모토뇌병증의 경우 일반적인 갑상선기능검사에서 이상소견을 보이지 않는 경우가 흔하므로 임상적으로 의심되는 경우 항갑상선항체까지 검사하는 것이 꼭 필요하다. 하시모토뇌병증에 의한 비경련뇌전증지속상태의 경우 뇌전증약과 더불어 면역치료를 시행해야 한다. 신속한 진단 및 치료를 위해서는 임상적 의심이 매우 중요하다.

## REFERENCES

1. Niedermeyer E, Khalifeh R. Petit mal status ("spike-wave stupor"): an electro-clinical appraisal. *Epilepsia* 1965;6:250-262.
2. Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007;6:329-339.
3. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1142:254-265.
4. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164-171.
5. Maganti R, Gerber P, Drees C, Chung S. Nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2008;12:572-586.
6. Kaplan PW. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48(suppl 8):39-41.
7. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966;2:512-514.
8. Engum A, Bjørø T, Mykletun A, Dahl AA. Thyroid autoimmunity, depression and anxiety; are there any connections? An epidemiological study of a large population. *J Psychosom Res* 2005;59:263-268.
9. Selva-O'Callaghan A, Redondo-Benito A, Trallero-Aragués E, Martínez-Gómez X, Palou E, Vilardell-Tarres M. Clinical significance of thyroid disease in patients with inflammatory myopathy. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:293-298.
10. Genovesi G, Paolini P, Marcellini L, Vernillo E, Salvati G, Polidori G, et al. Relationship between autoimmune thyroid disease and Alzheimer's disease. *Panminerva Med* 1996;38:61-63.