

쌍생아에서 발생한 선천성 Hyperekplexia 1례

부산대학교 의과대학 소아과학교실

최봉석 · 김영미 · 이윤진 · 박수은 · 남상욱

A Case Report of Congenital Hyperekplexia in Twin

Bong Seok Choi, M.D., Young Mi Kim, M.D., Yun Jin Lee, M.D.
Su Eun Park M.D. and Sang Ook Nam M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Hyperekplexia or startle disease is a hereditary neurological disorder characterized by an abnormally exaggerated startle response to tactile, auditory and visual stimuli, together with a global muscular hypertonia and hyperactive tendon reflexes. This disease is a rare, genetically determined disorder, with an autosomal dominant inheritance with variable expression, first described by Suhren, et al. We report two cases of familial hyperekplexia, who developed hypertonia and pathologic startle response to tactile stimulation in the immediate neonatal period. The infant showed a marked improvement of the startle response and muscular hypertonia with low-dose clobazam. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1284-1288)

Key Words : Hyperekplexia, Hypertonia, Startle disease, Clobazam

서 론

Hyperekplexia 또는 stiff baby 증후군은 드문 신경계 질환으로 상염색체 우성으로 유전되며, 예상치 않은 여러 가지 경미한 자극에 대해서 과도한 놀람증과 병적인 과긴장성을 보이는 것을 특징으로 한다¹⁾. 출생 수시간 이후부터 증상이 나타나는데 수면 중에는 저긴장 상태이나 깨면 사소한 자극에 전신적인 과긴장 상태를 보이며 때로는 연하 장애나 무호흡이 나타나기도 하는데 나이가 들면서 이러한 과긴장성은 점차 호전된다²⁾. 이의 진단은 매우 중요한데 신생아시기에 무호흡으로 사망할 수 있기 때문에 지속적인 감시가 필요하고, 다음 출산에서 재발할 위험성에 대해서 미리 상담하여야 하며, 간혹 간질로 오인되어 불필요한 검사

및 치료를 막을 수 있기 때문이다¹⁾.

1966년에 Suhren 등³⁾이 신생아시기에 과긴장성을 보이다가 1세 이후에 점차 호전되는 특징을 가진 25명의 환자 가족을 보고하면서 처음으로 ‘startle’이라는 뜻을 가진 ‘hyperekplexia’라는 용어를 사용하였는데, 이후로 현재까지 세계적으로 약 100여례가 보고되었으며 우리나라에서는 현재까지 운동 유발성 이긴장증과 병적으로 놀라는 증상을 보인 20세 남자에 대한 보고만 있다⁴⁾. 저자들은 생후 3일째 수유 중 우연히 발견된 과긴장성과 자극에 대한 병적인 놀람 반응을 보이면서 가족력이 있는 일란성 쌍생아에서 저용량 clobazam 치료로 호전을 보였던 경우를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 레

환 아 1 : 이○운, 생후 3일, 남아

환 아 2 : 이○현, 생후 3일, 남아

접수 : 2002년 5월 13일, 승인 : 2002년 7월 9일
책임저자 : 박수은, 부산대학교병원 소아과
Tel : 051)240-7298 Fax : 051)248-6205
E-mail : pse0731@hanmail.net

주 소 : 생후 3일째 수유 중 우연히 발견된 과긴장성과 자극에 대한 병적 놀람 반응.

출생력 및 현병력 : 본원에서 37⁺주, 제왕 절개술로 출생한 일란성 쌍생아로 체중은 각각 2,420 gm, 1,950 gm이었다. 정규적인 산전 진찰에서 이상 소견은 없었으며 출생시 Apgar score는 첫번째 환아가 1분/5분에 7/9점, 두번째 환아 1분/5분에 9/10점이었다. 생후 3일째 수유 중에 우연히 과긴장성과 사소한 자극에 대한 병적인 놀람 반응이 발견되었다.

가족력 : 환아의 아버지와 큰삼촌 2명이 신생아시기에 과긴장성과 병적 놀람 증상을 보였으며 특별한 치료 없이 성장하면서 서서히 호전되어 현재 과도한 놀람증이나 과긴장성의 증상이 없이 정상 생활을 유지하고 있다. 그러나 환아의 고모 2명은 이러한 병력이 없었다.

진찰 소견 : 첫번째 환아는 체온 36.4℃, 호흡수 35회/분, 혈압 75/40 mmHg, 심박동수 130회/분이었고 두번째 환아는 체온 36.2℃, 호흡수 37회/분, 혈압 70/30 mmHg, 심박동수 125회/분이었다. 2명의 환아 모두 전신 상태는 양호하였으며 과긴장성과 과도한 놀람 증상을 보이면서도 수유 활동은 정상을 유지하였으며 입원 기간 동안 무호흡은 관찰되지 않았다. 피부는 깨끗하고 결절은 관찰할 수 없었으며 두경부 소견상 대천문은 평평하였고 빈혈이나 황달 소견이 없었고 구개열, 구개순 등은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 흉부 청진상 폐포음은 깨끗하였으며 심잡음은 들리지 않았다. 정상적인 남자 외부 성기 모양이었고 복부는 평평하고 간이나 비장은 촉지되지 않았다. 상하지 부

종 없었으며 외관상 정상적인 모양을 보였다. 수면 시에는 과긴장성이 관찰되지 않았으나 코를 가볍게 반복해서 자극하면 반복적으로 깜짝 놀라는 양상을 지속적으로 보였다. 신경학적 검사상 동공 크기는 좌우 동일하였으며 대광 반사는 정상이었다. 모로 반사, 긴장성 경부 반사, 흡철 반사, 파악 반사 등 신생아 원시 반사는 모두 정상이었으며, 슬부건 반사, 족관절 반사, 삼두근 건 반사, 이두근 건 반사 등 심부건 반사는 또한 모두 정상이었다. 그러나 배와위에서의 건인 반응시 머리가 뒤로 쳐지지 않고 몸체와 일직선으로 뻗뻗하게 끌려오는 것을 관찰할 수 있었고(Fig. 2) 상체를 바로 세워도 머리가 앞으로 숙여지지 않았다. 복와위 보지(ventral suspension)시에도 몸이 중력 방향으로 쳐지지 않고 지면과 수평한 모습을 보였다(Fig. 3). 뻗뻗한 양상은 첫번째 환아에서 더욱 뚜렷하였다.

검사 소견 :

환 아 1 : 말초 혈액 검사에서 백혈구 9,700/mm³ (호중구 68.8%, 림프구 20.4%), 혈색소 15.9 g/dL, 헤마토크리트 45.6%, 혈소판 251,000/mm³이었다. Na⁺ 138 mEq/L, K⁺ 3.9 mEq/L, Cl⁻ 110 mEq/L, Ca⁺⁺ 1.38 mmol/L, calcium/phosphate 8.2/5.4 mg/dL, AST와 ALT는 각각 56 IU/L, 20 IU/L였고 단백질과 알부민은 각각 4.3 g/dL, 3.1 g/dL이었고 BUN/creatinine은 21/0.5 mg/dL였다. C 반응성 단백 0.10 mg/dL, CK 300 U/L, CK-MB 71 U/L로 특이 소견을 보이지 않았다.

환 아 2 : 말초 혈액 검사상 백혈구 10,300/mm³(호



Fig. 1. General appearance of the twin at birth.

중구 63.2%, 림프구 24.3%), 혈색소 16.5 g/dL, 헤마토크리트 49.1%, 혈소판 294,000/mm³이었다. Na⁺ 142 mEq/L, K⁺ 4.6 mEq/L, Cl⁻ 103 mEq/L, Ca⁺⁺ 1.44 mmol/L, calcium/phosphate 8.1/5.2 mg/dL, AST와 ALT는 각각 39 IU/L, 6 IU/L였고 단백질과 알부민은 각각 4.3 g/dL, 3.1 g/dL이었고 BUN/cre-

atinine은 10/0.2 mg/dL였다. C 반응성 단백 0.10 mg/dL, CK 561 U/L, CK-MB 101 U/L로 특이 소견을 보이지 않았다. 흉부 사진상 심비대는 관찰되지 않았고 양 폐야는 깨끗하였다.

환아 1과 2의 뇌 자기 공명 영상 검사에서 이상 소견은 없었으며 양측 사지의 전기 신경 전도 검사와 근전도 검사 모두 정상하였고 뇌파 검사상에서도 이상 간질과 등의 소견이 없이 정상이었다.

치료 및 경과: 무호흡은 관찰되지 않았으며 전신 상태는 양호하였다. 선천성 hyperekplexia 진단하고 근 긴장 완화를 위해서 생후 7일째부터 clobazam 0.3 mg/kg/day로 투여하였다. 치료 시작 5일째부터 전신적 과긴장성과 자극에 대한 과도한 놀람 반응이 줄어들기 시작하여 생후 7일경에 ventral suspension 시 중력 방향으로 몸이 처지는 것을 관찰할 수 있었는데 (Fig. 4) 증상이 심했던 첫번째 환아가 두번째 환아보다 호전이 빨랐다.



Fig. 2. Traction response: The twin show generalized stiffness.

고 찰

Hyperekplexia는 “놀람”이라는 뜻을 가지고 있는 그리스어로서 1966년 Suhren 등³⁾이 예상치 않은 갑작스러운 외부 자극에 의해 온몸이 뻣뻣해지면서 쓰러지는 25명의 환자들을 보고하면서 이 용어를 처음으로 사용하였다. 이 후 1972년 Klein 등⁵⁾이 10명의 가족에서 가벼운 자극에 뻣뻣해지며 근전도상 휴식 시에도 지속되는 근 활성 소견을 보이고 clobazam 투여 후 완화되는 예를 보고하면서, 현재까지 hyperekplexia는 세계적으로 100여례가 보고되었는데 국내에서는 성인에서 1례 보고된 바 있으며⁴⁾ 소아에서는



Fig. 3. Ventral suspension: The twin show generalized stiffness, especially in the neck.

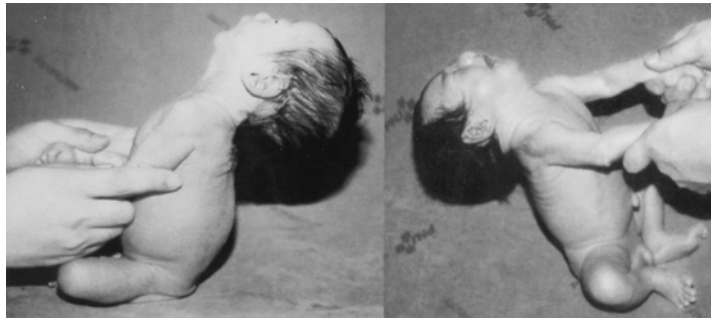


Fig. 4. Traction response after medication of clobazam: The twin show improved stiffness and hypertonia.

아직 보고된 바가 없다.

이 질환은 상염색체 우성으로 유전하기 때문에 가족력을 가지는 경우가 많지만 산발적으로 발생하는 수도 있다. Ryan 등⁶⁾은 전형적인 예에서 5번 염색체 장완의 DNA 표지자 상에 유전적 동질성을 보인다고 하였고 Shiang 등⁷⁾은 가족력이 있는 증례들에서 길항성 glycine 수용체의 $\alpha 1$ -subunit의 점상돌연변이를 보였다고 보고하였다. 본 증례는 환자의 아빠와 큰삼촌 2명이 신생아시기에 과긴장성을 보였다고 하여 상염색체 우성 유전일 가능성이 있다.

대부분 출생 수시간 후부터 증상이 나타나며 예기치 못한 청각, 시각 및 사소한 촉각에 깜짝 놀라는 양상을 보이는데 팔과 다리를 굽히고 주먹을 꼭 쥐 태아기의 자세(tonic spasm)를 취하여 전신성 강직성 경련과 유사하다⁸⁾. 그러나 이때의 뇌파 소견은 정상이다¹⁾. 간혹 깜짝 놀라면서 무호흡이 발생할 수 있으며 이로 인하여 사망한 경우도 있다⁹⁾. 사소한 자극에 대한 근긴장도의 증가는 수면시에는 나타나지 않고 깨어있을 때만 현저하다. 또한 코를 가볍게 때리면 전신성 강직성 반응을 계속해서 보이는데 이는 hyperkplexia의 특징적인 소견이다¹⁰⁾. 이런 비정상적인 근긴장 증가는 영아기 동안 점차 감소하여 3세까지는 정상적인 근긴장도를 보인다. 그러나 드물게 사춘기나 성인이 되어 재발하기도 한다²⁾.

뇌파는 보통 정상 소견을 보이거나 'tonic spasm'이 있을 때 근원성의 빠른 예파 후에 배경파에 서파가 나타나기도 한다^{1, 11)}. 근전도 소견은 지속적인 근 활성화와 함께 일정 기간 동안의 electrical quietness를 동반하는 특징을 보인다¹⁾. 본 증례들은 뇌파와 근전도 검사에서 모두 정상이었으나 가족력이 진단에 결정적이기 때문에 근전도 소견이 정상이라고 해서 이 질환

을 배제할 수는 없을 것으로 생각된다.

신생아기에 근긴장도를 증가시킬 수 있는 다른 질환들과의 감별이 중요한데 먼저 1967년에 Gordon 등¹²⁾이 보고한 stiff man syndrome과 감별하여야 한다. Stiff man syndrome은 가족력이 없고 증상이 주로 40-60세경에 나타나 점차 악화되는 경과를 취한다. 이외에도 근간대성 발작, 신생아 테타니, phenothiazine 중독 등과 감별하여야 하는데^{13, 14)}, 본 증례에서 산과력과 병력 및 검사 소견 등으로 배제할 수 있었다.

Clonazepam이 hyperkplexia의 치료에 가장 효과적인데¹⁵⁾ hyperkplexia 환자는 수면 중에 무호흡증이 동반되는 경우가 있으므로 clonazepam을 투여할 때는 주의해야 한다¹⁶⁾. Valproic acid도 깜짝 놀라는 반응을 감소시키는데 효과가 있으나 vigabatrin은 효과가 없었다^{17, 18)}. Wendy 등¹⁹⁾은 선천성 hyperkplexia 환자에서 clonazepam 투여 후 과수면으로 중단 후 저용량의 clobazam(0.25, 0.3 mg/kg/day)으로 성공적으로 치료한 2례를 보고하였다.

Hyperkplexia의 과긴장증은 영아기 동안 자연적으로 점차 호전을 보이는데, 중추 신경계의 발달과 연관된 것으로 보인다²⁰⁾. 본 증례들의 경우 clobazam을 투여 후에 깜짝 놀라는 반응이 감소하여 6개월 동안 치료하였으며 현재 27개월로 약물 투여 없이 정상적인 근긴장도 및 정상 신경발달 소견을 보이고 있다.

요 약

저자들은 수유 중 우연히 발견된 전신 과긴장성 자극에 대한 과도한 반응을 나타내는 일란성 쌍생아를 hyperkplexia로 진단하고 치료한 경험을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Tohier C, Roze JC, David A, Veccierini MF, Renaud P, Mouzard A. Hyperexplexia or stiff baby syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66:460-1.
- 2) Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology*. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1997:25.
- 3) Suhren O, Bruyn GW, Tuynman JA. Hyperekplexia. A hereditary startle syndrome. *J Neurol Sci* 1966;3:577-605.
- 4) 이명식, 이상복, 김용덕, 김원찬, 최영철. 병적 놀람증 환자에서의 신경 생리학적 검사. *대한신경학회지* 1995;13:970-8.
- 5) Klein R, Haddow J, Deluca CC. Familial congenital disorder resembling stiffman syndrome. *Am J Dis Child* 1972;124:730-1.
- 6) Ryan SG, Sherman SL, Terry JC, Sparkes RS, Torres MC, Mackey RW. Related Articles, Nucleotide, OMIM, Protein Startle disease, or hyperekplexia : response to clonazepam and assignment of the gene(STHE) to chromosome 5q by linkage analysis. *Ann Neurol* 1992;31:663-8.
- 7) Shiang R, Ryan SG, Zhu YZ, Fielder TJ, Allen RJ, Fryer A, et al. Mutational analysis of familial and sporadic hyperekplexia. *Ann Neurol* 1995;38:85-91.
- 8) Praveen V, Patole SK, Whitehall JS. Hyperekplexia in neonates. *Postgrad Med J* 2001;77:570-2.
- 9) McAbee GN, Kadakia SK, Sisley KC, Delfiner JS. Complete heart block in nonfamilial hyperekplexia. *Pediatr Neurol* 1995;12:149-51.
- 10) Gastaut H, Villeneuve A. The startle disease or hyperekplexia. Pathological surprise reaction. *J Neurol Sci* 1967;5:523-42.
- 11) Sander JE, Layzer RB, Goldsobel AB. Congenital stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1980;8:195-7.
- 12) Gordon EE, Januszko DM, Kaufman L. A critical survey of stiff-man syndrome. *Am J Med* 1967;42:582-99.
- 13) Sander JE, Layzer RB, Goldsobel AB. Congenital stiff-man syndrome. *Ann Neurol* 1980;8:195-7.
- 14) Binnie CD. Simple reflex epilepsies. In : Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Vol 3 Philadelphia : Lippincott Raven Co. 1998:2489-505.
- 15) Volpe JJ, eds. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 1995:189.
- 16) Hochman MS, Chediak AD, Ziffer JA. Hyperekplexia : report of a nonfamilial adult onset case associated with obstructive sleep apnea and abnormal brain nuclear tomography. *Sleep* 1994;17:280-3.
- 17) Dooley JM, Andermann F. Startle disease or hyperekplexia : adolescent onset and response to valproate. *Pediatr Neurol* 1989;5:126-7.
- 18) Tijssen MA, Schoemaker HC, Edelbroek PJ, Roos RA, Cohen AF, van Dijk JG. The effects of clonazepam and vigabatrin in hyperekplexia. *J Neurol Sci* 1997;149:63-7.
- 19) Stewart WA, Wood EP, Gordon KE, Camfield PR. Successful treatment of severe infantile hyperekplexia with low-dose clobazam. *J Child Neurol* 2002;17:154-6.
- 20) Koning-Tijssen MA, Brouwer OF. Hyperekplexia in the first year of life. *Mov Disord* 2000;15:1293-6.