14세 여아에서 다발경화증을 동반한 1과 1/2 증후군

One-and-a-half Syndrome Associated with Multiple Sclerosis in a 14-year-old Girl

임연주 · 이수정

Yeon Ju Lim, MD, Soo Jung Lee, MD, PhD

인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To report the case of a 14-year-old female patient with one-and-a-half syndrome subsequently diagnosed with multiple sclerosis involving the pons.

Case summary: A 14-year-old girl without any underlying disease presented with difficulty focusing and mild headache for 5 days. The patient showed conjugate gaze palsy to the left, limited adduction in the left eye, and abducting nystagmus in the right eye, which indicated one-and-a-half syndrome. T2 fluid-attenuated inversion recovery brain magnetic resonance imaging revealed multiple punctate hyperintensities in the pontine tegmentum, bilateral cerebral white matter, and cerebellum. Cerebrospinal fluid examination revealed oligoclonal bands and multiple sclerosis was diagnosed. The patient was treated with intravenous steroids and beta-interferon. Seven weeks later, limitation of eyeball movement and nystagmus had resolved completely.

Conclusions: At the young age of 14 years, a patient presenting with one-and-a-half syndrome was diagnosed with multiple sclerosis. Children with multiple sclerosis may experience severe physical and cognitive impairments, and brainstem involvement predicts an especially poor prognosis. Early diagnosis and active treatment may help to prevent poor outcomes.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(8):1155-1159

Keywords: Multiple sclerosis, One-and-a-half syndrome, Pons

1과 1/2 증후군(one-and-a-half syndrome)은 뇌간의 한쪽 내측중속(medial longitudinal fasciculus)과 같은 쪽 정중결 다리뇌그물체(paramedian pontine reticular formation) 병변이 동시에 있을 때 한쪽으로의 측방주시마비와 반대 방향으로의 핵간마비(internuclear ophthalmoplegia)가 나타나는 안구운동제한을 보이는 증후군이다.¹ 이 증후군을 유발할

수 있는 원인으로는 뇌경색, 뇌출혈, 동맥경화, 탈수초화, 종양, 다발경화증 등이 있다.² 하지만 안면마비와 1과 1/2 증후군을 첫 발현으로 다발경화증이 진단된 증례는 12세와 16세가 가장 어린 연령이고,^{3,4} 소아에서 발생한 사례는 아직까지 국내에서는 보고된 적이 없다. 이에 저자들은 14세의 어린 연령에서 1과 1/2 증후군의 임상양상만을 보인 환자에서 다발경화증이 원인 병변으로 밝혀진 증례를 경험하였고, 소아 다발경화증의 특징을 문헌고찰을 통해 보고하고자 한다.

증례보고

14세 여자 환자가 5일 전부터 경미한 두통을 동반한 초점이 잘 안 맞는 증상을 주소로 안과에 내원하였다. 안구

- Received: 2021. 1. 5. ■ Revised: 2021. 2. 26.
- Accepted: 2021. 7. 23.
- Address reprint requests to **Soo Jung Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, #875
Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: 82-51-797-2310, Fax: 82-51-797-2030
E-mail: kris9352@hanmail.net

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2021 The Korean Ophthalmological Society

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.

및 두부 외상력은 없었고 전신 및 안과적 과거력도 없었다. 교정시력은 양안 1.0, 비접촉안압계로 측정한 안압은 우안 20 mmHg, 좌안 19 mmHg, 상대구심동공운동장애는 관찰되지 않았다. 복시를 호소하지는 않았으며 제일눈위치에서

정위였고, 눈운동검사에서 우안 내전 -2, 좌안 외전 -2, 좌안 내전 -2, 즉 좌측주시 제한 및 좌안의 내전제한을 보였으며 우안 외전시 가쪽눈떨림(abducting nystagmus)이 관찰되었다(Fig. 1). 눈모음은 정상이었고 세극등현미경검사, 안

Figure 1. Nine cardinal photographs of the patient. Limitation of left lateral conjugate gaze and adduction limitation of the left eye were noted.

Figure 2. Brain magnetic resonance imaging axial scan of the patient. (A, B) T2 fluid attenuated inversion recovery images show multiple punctate high signal intensity lesions in bilateral cerebral white matter, pontine tegmentum and cerebellum (arrows). (C, D) T1-weighted images show corresponding low signal intensities (arrowheads).

저검사, 색각검사, 시야검사에서는 특이 소견을 보이지 않았다. 안구운동제한 양상으로 1과 1/2 증후군을 의심하여 뇌병변 감별을 위해 뇌자기공명영상 촬영을 하였고 T2 fluid attenuated inversion recovery 영상에서 다리뇌 뒤판(pontine tegmentum)과 양측 뇌백질 및 소뇌에서 다수의 고강도 신호 병변이 관찰되었다(Fig. 2, 3). 다발경화증, 혈관염, 전신홍반루프스와 같은 탈수초화 또는 염증을 일으키는 질환의 감별을 위해 aquaporin-4 (AQP4) 항체, 류마티스 관련 인자 혈액검사와 뇌척수액검사, 척추 자기공명영상(whole spine magnetic resonance imaging)검사를 시행하였다. 척추 자기공명영상에서는 특이 소견을 보이지 않았고, AQP4 항체 및 류마티스 관련 인자도 음성이었다. 뇌척수액검사상 올리고클론띠(oligoclonal band) 양성이 나와 다발경화증으로 진단되었다. 메틸프레드니솔론 1 g/일 정맥주사를 3일 동안 시행하였고, 3일째에 좌안의 외전장애만 관찰되었으며 눈떨림도 호전되는 양상을 보였다. 신경과에서 다발경화증 진행을 막기 위해 인터페론 베타(beta-interferon)를 투여하였고, 초진 7주 후 눈운동장애는 보이지 않았다.

고 찰

1과 1/2 증후군은 1967년 Fisher⁵가 뇌중추신경계의 질환으로서 특이한 형태의 눈운동장애를 보이는 여러 가지 증

Figure 3. Schematic diagram showing the lesion associated with one-and-a-half syndrome. One-and-a-half syndrome is caused by the lesion of tegmentum of pons involving ipsilateral medial longitudinal fasciculus (MLF) and paramedian pontine reticular formation (PPRF).

상군을 보고한 논문에서 처음으로 언급되었다. 내측중속은 제육뇌신경핵에서 교차하여 반대편 제삼뇌신경핵 사이를 연결하는 신경섬유를 포함하고 있다.⁶ 정중결다리뇌교물체에서 시작한 신경섬유는 동측 제육뇌신경핵 반대측 내측중속을 통하여 반대측 제삼뇌신경핵 중 내측근 신경핵으로 가서 동측으로 측방주시운동을 하게 된다.⁶ 즉 정중결다리뇌교물체가 측방주시운동의 중추가 되며, 다리뇌의 한쪽 정중결다리뇌교물체와 내측중속이 모두 이상이 있으면 병변 반대측 눈의 외전만 보존되고 나머지 수평안구운동이 모두 제한되는 것이 특징인 1과 1/2 증후군이 발생하고, 해부학적으로 밀접하게 위치한 다른 신경핵들의 침범 여부에 따라 1과 1/2 증후군 스펙트럼 장애로 분류된다.^{1,3} 전형적으로는 제일눈위치에서 병변 반대측의 외사시와 복시가 나타나지만 내사시와 정위를 보이고 복시가 없을 수도 있다.² 중뇌가 침범되지 않은 경우에는 눈모음은 정상이다.⁷

원인 질환으로는 뇌간 경색과 다발경화증이 대부분을 차지하고 그 이외에도 다리뇌교종, 다리뇌출혈, 감염성 질환이 보고되고 있다. Wall and Wray²가 시행한 연구에서 1과 1/2 증후군 원인으로 20명 중 14명이 다발경화증으로 빈도가 가장 높았고, 이들 중 4명은 1과 1/2 증후군 증후군이 다발경화증의 첫 발현이었다. 한편, 다발경화증의 첫 진단은 주로 20-30대에 이루어지고 16세 이전에 확진된 환자는 3-5%, 10세 전에 확진된 환자는 1% 미만으로 보고된다.⁸ 1과 1/2 증후군을 첫 발현으로 다발경화증이 진단된 증례는 12세와 16세가 가장 어린 연령이었고, 안면마비도 동반되어 1과 1/2 증후군 스펙트럼장애에 속하는 8과 1/2 증후군으로 보고되었다.^{3,4} 8과 1/2 증후군은 제칠뇌신경과 같이 침범되어 1과 1/2 증후군의 임상양상과 함께 안면마비가 관찰되는 경우이다. 두 증례는 저자들의 증례와 마찬가지로 정맥 스테로이드치료 후 증상은 호전되었고, 그 이후 질병완화제 투여를 시행하였다.^{3,4} 이처럼 어린 연령에서 다발경화증의 첫 발현이 낮은 비율로 보고되고 있지만, 1과 1/2 증후군 환자에서 발병 원인의 대다수를 차지하는 질환이기 때문에 뇌자기공명영상, 척추 자기공명영상, 뇌척수액검사 등이 반드시 필요하다. 또한 소아 환자에서 다발경화증 이외에도 결핵과 같은 감염성 질환과 급성파종뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis) 등도 원인으로 나타날 수 있어 앞서 언급한 검사 이외에도 기본 혈액검사, 감염 표지자와 자가면역질환 관련 혈액검사가 필요하다.

악화와 완화가 반복되는 재발완화형(relapsing-remitting) 다발경화증이 소아에서는 98%로 성인 84%보다 더 높은 비율로 관찰이 된다.⁹ 이 중 재발 후 회복되는 정도가 크게 줄어들어 증상이 악화되거나, 뚜렷한 재발은 없지만 점차적으로 증상이 악화되는 경우를 이차진행형 다발경화증이

라고 한다. 소아 다발경화증 환자는 성인 환자에 비하여 진행되는 속도가 비교적 느리지만, 이러한 이차진행형과 비가역적인 장애가 약 10년 더 이른 나이에서 나타나고 심각한 인지장애가 발생할 수 있다.⁹ 특히, 이차진행형으로 진행되는 데의 위험인자 중 하나로 뇌간의 침범이 보고되었다.⁸ 1과 1/2 증후군 환자는 다리뇌 병변이 동반되기 때문에 1과 1/2 증후군을 첫 발현으로 다발경화증이 진단되는 경우 나쁜 예후와 관련 있을 것으로 생각되며, 소아 다발경화증 환자에서 나쁜 예후 인자가 있을 때는 인터페론 베타와 같은 질병 완화치료를 이른 시기에 적극적으로 고려해 보는 것을 추천하고 있다.⁸

소아 다발경화증의 치료는 성인에서와 동일하다. 급성기 치료로 고용량 스테로이드 정맥주사 요법이 있고 재발하는 횡수를 줄이고 재발 시 나타나는 증상을 완화시키는 질병 완화치료로는 인터페론 베타와 글라티라머 아세테이트 (glatiramer acetate), 나탈리주맙(natalizumab) 등이 있다.^{10,11}

저자들은 14세의 어린 연령에서 안면마비 혹은 다른 신경학적인 증상 없이 1과 1/2 증후군을 보이는 환자에서 원인이 다발경화증으로 진단된 1예를 확인하였고 빠른 진단과 치료로 눈운동장애의 호전을 경험하였다. 소아 다발경화증 환자는 심각한 신체장애와 인지장애가 발생할 수 있고, 특히 뇌간을 침범하였을 경우에는 나쁜 예후를 시사하므로 정상적인 사회활동과 학교생활로 복귀할 수 있도록 조기에 진단하여 적극적인 치료를 하는 것이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Xue F, Zhang L, Zhang L, et al. One-and-a-half syndrome with its spectrum disorders. *Quant Imaging Med Surg* 2017;7:691-7.
- 2) Wall M, Wray SH. The one-and-a-half syndrome--a unilateral disorder of the pontine tegmentum: a study of 20 cases and review of the literature. *Neurology* 1983;33:971-80.
- 3) Mortzos P, Nordling MM, Sørensen TL. Eight-and-a-half syndrome as presenting sign of childhood multiple sclerosis. *J AAPOS* 2014;18:490-2.
- 4) Uthman M, Kamran M. Case report of a patient with 'one-and-a-half plus syndrome: nine syndrome'. *Oxf Med Case Reports* 2018;2018:omx085.
- 5) Fisher CM. Some neuro-ophthalmological observations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1967;30:383-92.
- 6) Miller NR, Walsh FB, Hoyt WF. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 6th ed. Vol. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;2089.
- 7) Striano S, Luciano R, Meo R, et al. The physiopathology of supranuclear structures in oculomotor disorders. *Acta Neurol (Napoli)* 1990;12:151-71.
- 8) Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology* 2002;59:1006-10.
- 9) Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603-13.
- 10) Gray F, DeGirolami U, Poirier J. Escourolle & Poirier manual of basic neuropathology. 5th ed. New York: Oxford University Press, 2013;161-72.
- 11) Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012;18:116-27.

= 국문초록 =

14세 여아에서 다발경화증을 동반한 1과 1/2 증후군

목적: 14세의 어린 연령에서 1과 1/2 증후군이 발생한 환자에서 다리뇌를 침범한 다발경화증이 원인으로 밝혀진 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 특이 과거력이 없는 14세 여자 환자가 5일 전부터 경미한 두통을 동반한 초점이 잘 안 맞는 증상으로 내원하였다. 눈운동검사에서 좌측주시 제한 및 좌안의 내전제한이 있었고 우안 외전시 가쪽눈떨림(abducting nystagmus)이 관찰되었다. 1과 1/2 증후군을 의심하여 촬영한 뇌자기공명영상의 T2 fluid attenuated inversion recovery 영상에서 다리뇌 뒤판과 양측 뇌백질 및 소뇌에서 다수의 고강도 신호 병변이 관찰되었고, 뇌척수액검사에서 올리고클론띠(oligoclonal band) 양성이 나와 다발경화증으로 진단되었다. 스테로이드 정맥주사와 인터페론 베타를 투여하였고 초진 7주 후 눈운동장애와 눈떨림은 보이지 않았다.

결론: 14세의 어린 연령에서 1과 1/2 증후군을 보이는 환자에서 원인이 다발경화증으로 진단된 1예를 확인하였으며, 소아 다발경화증 환자에서 병변이 뇌간을 침범하였을 경우에는 예후가 나쁠 수 있으므로 조기에 진단하여 적극적인 치료를 하는 것이 필요하다.
〈대한안과학회지 2021;62(8):1155-1159〉

임연주 / Yeon Ju Lim

인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Haeundae Paik Hospital,
Inje University College of Medicine