

## ATP1A2 유전자 변이를 보인 산발반신마비 편두통

김준호<sup>a</sup> 염정연<sup>a</sup> 김남수<sup>a</sup> 신새임<sup>a</sup> 주민경<sup>a</sup>

연세대학교 의과대학 세브란스병원 신경과, 진단검사의학과<sup>a</sup>

### Sporadic Hemiplegic Migraine Presenting ATP1A2 Mutation in Korea

Joonho Kim, MD, Jungyon Yum, MD, Namsoo Kim, MD<sup>a</sup>, Saeam Shin, MD<sup>a</sup>, Min Kyung Chu, MD

Department of Neurology and Laboratory Medicine<sup>a</sup>, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hemiplegic migraine (HM) is a rare form of migraine, characterized by migraine with reversible motor weakness. HM can be divided into sporadic and familiar HM based on familiarity. Mutations in *CACNA1A*, *ATP1A2* and *SCN1A* were identified in familiar HM. We present a patient with sporadic HM exhibiting recurrent hemiplegia, mental change and fever along with headache attacks. During the hemiplegia, he showed perfusion delay in left middle cerebral artery territory. Genetic panel test revealed a likely pathogenic variant in *ATP1A2*.

J Korean Neurol Assoc 40(1):51-54, 2022

**Key Words:** Sporadic hemiplegic migraine, *ATP1A2*, Migraine

반신마비 편두통은 편두통 발작과 함께 시각, 감각 또는 언어조짐과 함께 가역적인 운동약화가 나타나는 드문 편두통 형태이다. 제3판 국제두통질환분류에서는 조짐 편두통 발작과 함께 완전히 가역적인 운동약화가 일어나는 경우로 정의하며, 대부분의 운동 증상은 72시간 미만으로 지속된다.<sup>1</sup> 반신마비 편두통은 반신마비를 비롯한 신경학적 이상을 일으키고 수시간 내로 신경학적 이상이 회복된다는 점에서 일과성허혈 발작과 유사한 임상양상을 가지고 있다. 반신마비 편두통과 일과성허혈 발작은 예후와 치료에서 큰 차이를 보이기 때문에 정확한 진단이 중요하고, 최근 유전자검사가 반신마비 편두통의 진단에서 유용하게 사용되고 있다.<sup>2</sup>

반신마비 편두통은 가족력에 따라 산발반신마비 편두통(sporadic hemiplegic migraine, SHM)과 가족성반신마비 편두통(familiar hemiplegic migraine, FHM)으로 구분된다. 제3판 국제두통질환분류에서는 FHM은 최소 1명 이상의 1차 또는 2차 직계가족에서 반신마비 편두통의 병력이 있을 때 진단하며, SHM은 이러한 기준을

만족하지 못하는 경우에 진단한다.<sup>1</sup> FHM은 다양한 유전자 돌연변이를 보이나 가장 흔한 세 가지 유전자 돌연변이가 *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCN1A*에서 관찰되고, 각각 FHM1, FHM2 그리고 FHM3로 명명되었다.<sup>3</sup> 일부 SHM에서도 *ATP1A2* 유전자 변이가 관찰되는데 이때 SHM2라고 부르며 주로 돌연변이가 새롭게 발생하거나 무증상 부모로부터 유전되어 나타나는 것으로 생각된다.<sup>4</sup>

반신마비 편두통에서 편두통 발작 당시의 신경영상에서 편측의 피질부종, 혈관이 확장과 과관류를 보이거나, 이와 반대로 혈관이 수축하고 해당 부위의 저관류를 보이기도 한다.<sup>3</sup>

저자들은 반복적으로 시각 조짐 편두통 발작과 반신마비가 나타난 환자에서 *ATP1A2* 유전자 이상과 좌측 중뇌동맥 부위의 저관류를 관찰하여 보고하는 바이다.

## 증례

48세 남자가 두통, 우측 위약, 시야장애, 실어증, 의식장애로 응급실을 방문하였다. 우측 아래쪽으로 시야장애가 발생하였고, 30분 뒤부터는 우측 측두부에 시각이날로그척도 5점의 박동성 두통과 함께 구음장애, 우측 감각저하, 우측 근력저하가 발생하였으며, 1시간 뒤부터 말이 잘 되지않는 운동실어증이 발생하였다. 증상 시작 1시간 30분 뒤 컴퓨터단층촬영혈관조영(computed tomography

Received August 8, 2021 Revised September 16, 2021

Accepted September 16, 2021

Address for correspondence: Min Kyung Chu, MD

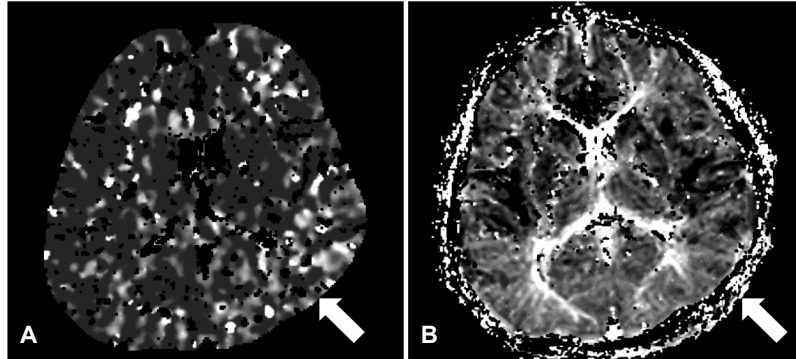
Department of Neurology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1600 Fax: +82-2-393-0705

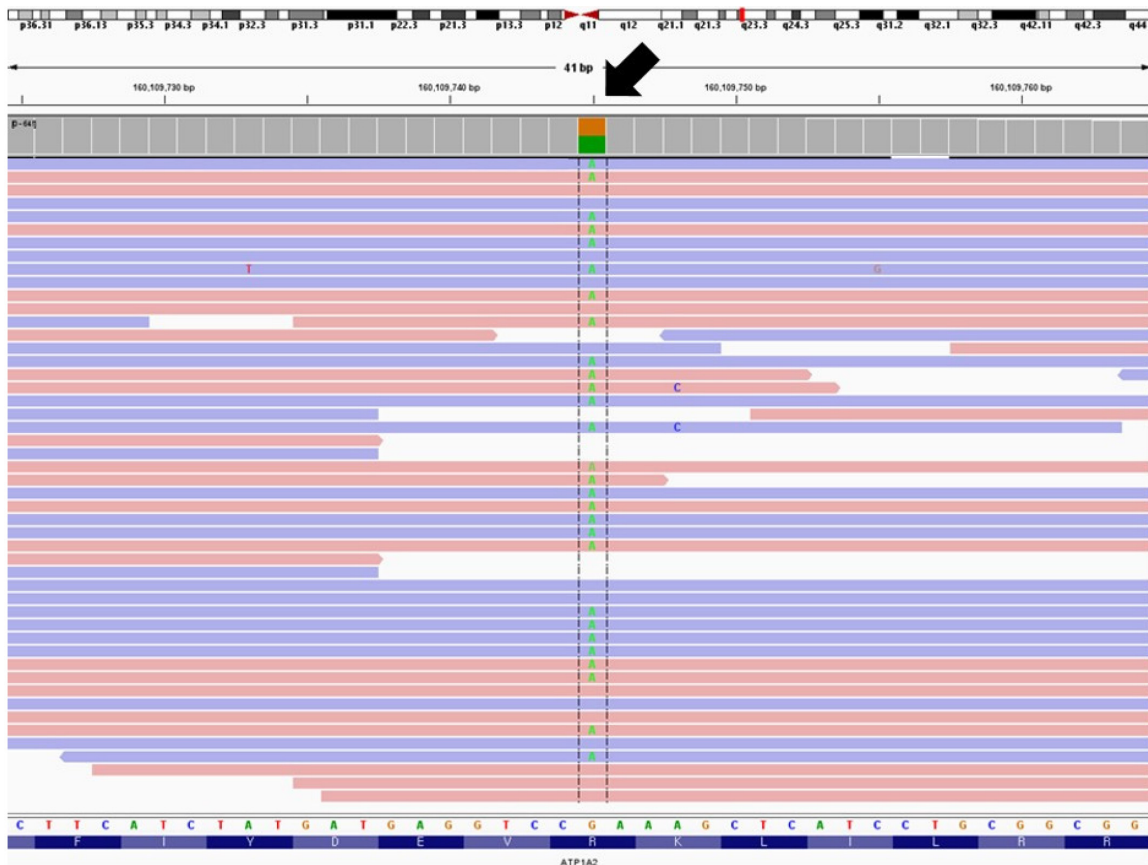
E-mail: CHUMK@yuhs.ac

angiography, CTA)에서 좌측 중뇌동맥 부위의 뇌혈류량(cerebral blood flow)와 뇌혈액량(cerebral blood volume)의 감소, 조영제

최고 도달시간(time to peak)의 지연이 동반된 관류지연이 관찰되었으나 좌측 중뇌동맥의 협착은 명확하진 않았다(Fig. 1-A). 증상



**Figure 1.** Magnetic resonance angiogram and computed tomography angiogram of patient showing the recovery of perfusion delay in left middle cerebral artery territory at the age of 48. (A) Computed tomography angiography of time to peak image during migraine attack shows perfusion delay in left middle cerebral artery territory (white arrow). (B) Magnetic resonance angiography of time to peak image after resolution of migraine attack shows the recovery of perfusion delay in left middle cerebral artery territory (white arrow).



**Figure 2.** Next-generation sequencing identified a likely pathogenic variant in the patient. ATP1A2 p.Arg1002Gln (NM\_00702.3:c.3005G>A) (black arrow) variant is visualized by the Integrative Genomics Viewer (Broad Institute, Cambridge, MA, USA).

시작 4시간 30분 뒤 시행한 뇌파 상에서 좌반구에서 국소적인 서파가 관찰되었고, 증상 시작 6시간 30분 뒤 의식장애와 발열이 나타났다. 증상 시작 14시간 30분 뒤에는 모든 신경학적 이상이 호전되었다. 증상 시작 34시간 뒤에 시행한 자기공명혈관촬영술(magnetic resonance image angiography, MRA)에서 CTA와 비교해 좌측 중뇌동맥의 변화는 없었으나 관류지연은 소실되었고(Fig. 1-B), 확산제한(diffusion restriction)이나 T2 신호증강, 조영제 증강은 관찰되지 않았다. 증상 시작 40시간 뒤에 시행한 간이정신상태검사는 30점으로 정상이었으며, 증상 시작 43시간 뒤 시행한 두개경유도플리초음파도 정상이었다. 증상 시작 43시간 뒤 시행한 뇌파에서 좌반구 서파는 소실되었다.

환자는 18세 때 처음으로 시각조짐을 동반한 편두통이 발생하였다. 당시에는 운동마비, 의식저하가 동반되지 않았고, 시각조짐도 1시간 이내에 소실되었다. 이후 46세 때 시각조짐과 근력저하를 동반한 편두통 발작이 처음으로 발생하였고, 특별한 치료 없이 24시간 후에 모두 호전되었다. 당시 증상 시작 3시간 뒤에 시행한 MRA에서도 확산제한(diffusion restriction)이나 T2 신호증강, 조영제 증강은 관찰되지 않았고 관류영상은 시행하지 않았다.

일과성허혈 발작과 가역뇌혈관수축증후군 등과의 감별을 위해 신경질환과 연관된 218개의 유전자가 포함된 차세대염기서열분석 패널 검사를 시행하였고, ATPIA2 유전자에서 NM\_00702.3:c.3005G>A, p.Arg1002Gln (R1002Q) 변이가 이형접합형(heterozygote)으로 관찰되었다(Fig. 2). ATPIA2 유전자에서의 해당 변이는 본 환자의 표현형과 연관성이 알려진 상태로 기존 SHM 환자에서 질병 연관 변이로 보고된 바 있다.<sup>5</sup> 아직 동아시아 인구집단에서 발견되지 않았고(<https://gnomad.broadinstitute.org/>), 다수의 가상환경 내(in-silico) 분석에서 단백질 기능에 손상을 줄 것으로 예측되어 변이의 해석에 대한 미국의학유전학회(American Medical College of Medical Genetics and Genomics) 지침에 따라 유사 병원성(likely pathogenic) 변이로 분류하였다.<sup>6</sup> 환자의 1차 또는 2차 가족 중에 반신마비 편두통 병력이 없어 SHM으로 진단하였다.

**고 찰**

본 환자는 반복적으로 시각조짐을 동반한 편두통 발작 이후에 의식저하, 발열, 근력저하가 순차적으로 발생하였고, 72시간 내로 두통을 포함한 신경학적증상이 모두 호전되었으며, 신경영상검사에서 좌측 중뇌동맥 부위의 관류지연 외에 이상소견이 관찰되지 않아 반신마비 편두통을 의심하였다. 유전자검사서 ATPIA2 유전자 변이가 관찰되고 반신마비 편두통 가족력이 없어 SHM으로

진단할 수 있었다. 국내에서는 2012년 처음으로 FHM 환자에서 CACNA1A 유전자 변이가 확인되었으나,<sup>7</sup> ATPIA2 유전자 변이는 본 환자에서 최초로 관찰되었다.

46세 때 발생한 반신마비 편두통 발작 시에 MRA와 CTA를 시행하였으나 관류영상은 포함되지 않았다. 48세 때 발생한 발작 시에는 증상 시작 1시간 30분 뒤에 시행한 CTA에서 좌측 중뇌동맥 부위의 관류지연이 확인되었고, 증상 시작 34시간 뒤 신경학적증상이 모두 회복되었을 때는 MRA 에서 관류지연이 소실되었다. 본 환자와 유사하게 ATPIA2 유전자 변이가 있는 반신마비 편두통 환자에서 MRA와 TCD 추적검사에서 관류지연이 관찰된 바 있다.<sup>8</sup>

편두통 발작에서의 혈관과 관류의 변화가 관찰되었으며, 혈관수축과 저관류, 혈관확장과 과관류가 모두 나타날 수 있다.<sup>3</sup> 이전 연구에서는, 한 환자에서 편두통 발작이 발생하였을 때 연속적으로 혈관 상태를 확인해보았을 때 처음에는 혈관의 수축과 저관류가 보이다가 나중에는 혈관의 확장과 과관류를 보였는데, 조짐이 시작될 때 피질확산억제가 발생하면서 해당 반구가 과흥분하고 과관류가 발생하며 이후 저관류가 발생하면서 신경학적증상이 발생하고 이후 저관류가 회복되면서 다시 과관류를 보일 수 있다고 말하고 있다.<sup>9</sup> ATPIA2 유전자 변이가 있는 반신마비 편두통 환자에서 또한 혈관수축<sup>8</sup>과 저관류 또는 혈관확장과 과관류가 보고되었으나, 이러한 관류 변화가 ATPIA2 유전자 변이에 의한 나트륨-칼륨-아데노신삼인산 가수분해효소 펌프(Na+/K+-ATPase pump)의 기능 소실과 어떠한 관련성이 있는지에 대해서는 연구가 더 필요하다.<sup>10</sup>

저자들은 국내에서 최초로 ATPIA2 유전자 변이가 확인된 SHM 환자를 치료하였다. 환자는 시각조짐과 함께 구음장애, 반신마비, 실어증, 발열 등이 발생하였으며, 증상 발생 24시간 이후 모두 호전되었다. 증상 발생 당시에 혈관수축좌측 중뇌동맥 부위의 관류 지연이 확인되었고 신경학적증상이 호전된 이후 관류 지연은 소실되었다.

**REFERENCES**

- Olesen J, Bes A, Kunkel R, Lance JW, Nappi G, Pfaffenrath V. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38:1-211.
- Riant F, Ducros A, Ploton C, Barbance C, Depienne C, Tourmier-Lasserre E. De novo mutations in ATPIA2 and CACNA1A are frequent in early-onset sporadic hemiplegic migraine. *Neurology* 2010;75:967-972.
- Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011;10:457-470.
- de Vries B, Freilinger T, Vanmolkot KR, Koenderink JB, Stam AH,

- Terwindt GM, et al. Systematic analysis of three FHM genes in 39 sporadic patients with hemiplegic migraine. *Neurology* 2007;69:2170-2176.
5. Jen JC, Klein A, Boltshauser E, Cartwright MS, Roach ES, Mamsa H, et al. Prolonged hemiplegic episodes in children due to mutations in ATP1A2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:523-526.
  6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17:405-424.
  7. Choi KH, Kim JS, Lee SY, Ryu SW, Kim SS, Lee SH, et al. Familial hemiplegic migraine with prolonged coma and cerebellar atrophy: CACNA1A T666M mutation in a Korean family. *J Korean Med Sci* 2012;27:1124-1127.
  8. Hermann A, Engelandt K, Rautenstrauss B, Reichmann H, Jacobasch E. Hemiplegic migraine with reversible cerebral vasoconstriction caused by ATP1A2 mutations. *J Neurol* 2013;260:2172-2174.
  9. Mourand I, Menjot de Champfleury N, Carra-Dallière C, Le Bars E, Roubertie A, Bonafé A, et al. Perfusion-weighted MR imaging in persistent hemiplegic migraine. *Neuroradiology* 2012;54:255-260.
  10. Iizuka T, Takahashi Y, Sato M, Yonekura J, Miyakawa S, Endo M, et al. Neurovascular changes in prolonged migraine aura in FHM with a novel ATP1A2 gene mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:205-212.