

# ATP1A2 유전자 변이를 동반한 가족성 반신마비 편두통의 국내 첫 보고

아주대학교병원 신경과<sup>1</sup>, 아주대학교 의과대학 신경과학교실<sup>2</sup>, 뇌과학교실<sup>3</sup>, 서울대학교 보건환경연구소<sup>4</sup>

이근<sup>1</sup>, 고승연<sup>2,3</sup>, 이주연<sup>4</sup>, 김태준<sup>1,2</sup>

## First Report of a Korean Family with Familial Hemiplegic Migraine

Keun Lee<sup>1</sup>, Seungyon Koh<sup>2,3</sup>, Joo-Yeon Lee<sup>4</sup>, Tae-Joon Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Ajou University Hospital, Suwon;

<sup>2</sup>Department of Neurology, <sup>3</sup>Brain Science, Ajou University School of Medicine, Suwon;

<sup>4</sup>Institute of Health and Environment, Seoul National University, Seoul, Korea

We report a case of a Korean family with familial hemiplegic migraine type 2 (FHM2) carrying a heterozygous c.901G>A (p.G301R) mutation in the *ATP1A2* gene. FHM is a subtype of migraine with a family history characterized by reversible hemiparesis and cortical symptoms that can last for hours to days. In Korea, there was only one case of sporadic hemiplegic migraine with *ATP1A2* mutation, and no FHM2 family case was reported. The G301R mutation in *ATP1A2* is a known pathogenic variant, previously reported in two Italian families. Our patient experienced repeated hemiplegic migraine with prolonged aura attacks with altered states of consciousness, and a clear pattern of autosomal dominance was observed in the family history. The patient, like typical FHM, has fully recovered within days. We report the first case of FHM2 Korean families with this mutation and highlight the importance of genetic testing for individuals with hemiplegic migraine.

*Korean Journal of Headache*. 24(1):24-27, 2023

**Key Words:** Familial hemiplegic migraine type 2, Human *ATP1A2* protein, Korea

## 서론

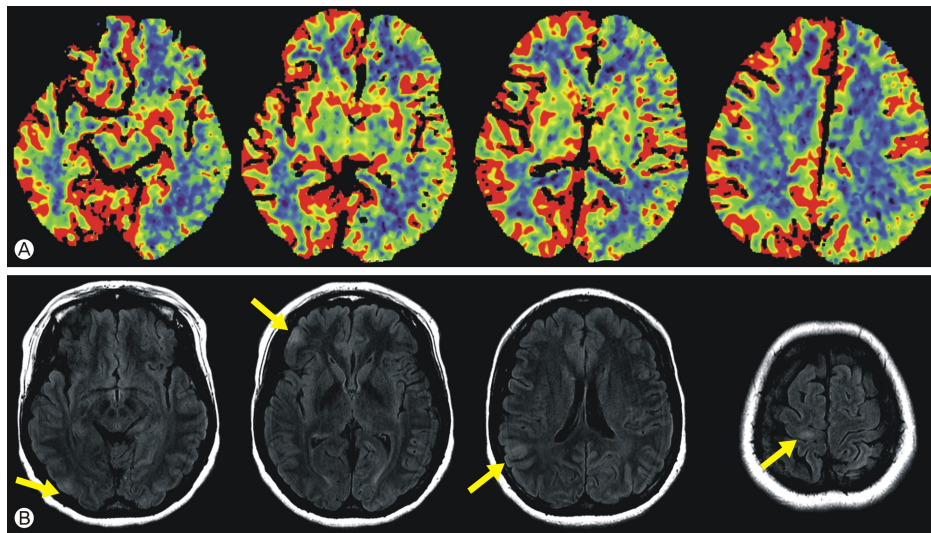
가족성 반신마비 편두통(familial hemiplegic migraine, FHM)은 상염색체 우성의 유전양상을 보이는 조짐 편두통의 하위 유형 중 하나이다. FHM 환자들은 72시간에서 수주까지 지속되고 완전한 회복을 보이는 반신마비를 동반한 시각, 감각, 언어 증상을 보인다.<sup>1</sup> 가족력이 없는 특발성 반신마비 편두통(sporadic hemiplegic migraine, SHM)과 달리, FHM은 최소한 한 명의 1차 혹은 2차 직계 가족에서 반신마비 편두통 발작이 있을 때 진단한다. FHM에서 다양한 유전자 변이가 밝혀졌으며 1형에서는 *CACNA1A*

유전자 변이가, 2형에서는 *ATP1A2* 유전자 변이가, 3형에서는 *SCN1A* 유전자 변이가 연관되었음이 알려졌다.<sup>2,4</sup> 이들 유전자들은 신경세포에서 이온 이동을 조절하는 단백질을 부호화 하는데, 이러한 유전자 변이는 조짐 편두통의 기전으로 여겨지는 신경세포의 과흥분(hyperexcitability)과 피질 확산성 억제(cortical spreading depression)를 유발한다.<sup>5,6</sup> 저자들은 *ATP1A2* 돌연변이를 동반한 FHM 2형 한국 가족의 증례를 최초로 보고한다.

## 증례

30세 여자가 갑자기 발생한 오른쪽 팔다리 위약감과 의식변동을 주소로 내원하였다. 증상은 내원 18시간 전 두통과 우측 다리의 위약감으로 시작하였으며, 1시간 전 침상에 구토한 채로 우측 팔다리를 움직이지 못하고 의사소통이 되지 않는 환자를 보호자가 발견하였다. 신경학적 검진에서 의식은 명료하였고 지시 수행은 가능하였으나 운동성 실어증과 좌우 지남력 장애가 동반되어

Received: May. 10, 2023, Revised: Jun. 2, 2023, Accepted: Jun. 12, 2023  
Corresponding for Author: Tae-Joon Kim, M.D.  
Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, 164, Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon-si, Gyeonggi-do 16499, Korea  
Tel: +82-31-219-5175, Fax: +82-31-219-5178  
E-mail: tjkim23@ajou.ac.kr



**Fig. 1.** Initial brain images.

(A) Initial brain computed tomography with cerebral blood flow images demonstrate subtle hypo-perfusion on left hemisphere and hyper-perfusion on right hemisphere.

(B) Initial brain MRI T2 FLAIR shows multifocal high signal intensity with diffusion restriction in the right cerebral hemisphere, subcortical white matter and cortex suspicious of vasogenic edema.

있었다. 근력 검사에서 우측 팔의 grade 4, 우측 다리의 grade 4의 위약감이 있었다. 경부강직이나 시야장애 등의 다른 신경학적 이상은 없었다. 내원당시 체온은 38.9℃, 혈압은 120/69 mmHg, 맥박은 70 회/분, 호흡은 22 회/분이었다. 과거력에서 위장관 조짐으로 시작하는 HMPA (hemiplegic migraine with prolonged aura) 발작이 세 차례 있었고, 첫 발작은 7세에 있었다. 이전의 발작은 모두 위장관 조짐 이후 구음장애와 반신마비가 48시간 이상 지속되었다.

환자의 신경학적 이상 증상은 좌측 중대뇌동맥 영역의 뇌경색 혹은 경련 발작 후의 토드마비와 유사하였고, 발열이 동반된 점에서 뇌염의 가능성도 고려하였다. 첫번째로 뇌혈관과 관류영상을 포함한 컴퓨터 단층촬영 영상을 시행하였고, 뇌혈관의 경색 및 폐색은 없었으나 좌측 반구에서는 미세한 관류 저하, 우측 반구에서는 현저한 관류 증가가 관찰되었다(Fig. 1A). 혈액검사에서 전혈구수, 적혈구침강속도, C반응성 단백은 정상이었었고 응고검사, D-dimer 농도도 정상이었다. 심전도 및 뇌척수액 검사도 정상이었다. T1, T2, T2 FLAIR, DWI, GRE, gadolinium-enhanced T1 image를 포함한 뇌자기공명영상(brain magnetic resonance imaging, MRI)을 진행하였으며 T2 FLAIR 영상에서 우측 반구 피질과 피질하에서 혈관성 부종을 시사하는 다발성 고신호 병변이 확인되었으나 (Fig. 1B), 확산저하나 조영증강 소견은 보이지 않았다. 그 외

MRI에서 확인되는 이상 소견은 없었다. 내원 직후 시행한 뇌파검사에서 뇌전증 모양 방전은 없었다. 환자의 병력, 증상, 임상소견 및 검사 결과를 종합하여 뇌경색, 뇌전증, 또는 뇌염의 진단은 배제했다.

내원 3일 후 재시행한 뇌파검사와 내원 6일 후 재시행한 뇌 MRI에서는 유의미한 변화를 보이지 않았다. 발열, 운동성 실어증, 좌우 지남력 장애 및 우측 반신마비 등의 신경학적 국소 증상은 입원 2일 동안 서서히 호전되어 9일째에는 완전히 회복하여 퇴원하였다.

환자의 병력을 파악한 결과, 아버지, 삼촌, 남동생, 여동생 모두 유사한 HMPA 발작 이력이 있었다. 가계도는 상염색체 우성 유전형질을 보였다(Fig. 2). 조부모는 오래 전 사망하여 병력이 정확하지 않았지만, 환자 아버지의 진술에 따르면 조부모는 HMPA 발작을 경험한 적이 없었다고 하였다. 5명의 증상이 있는 가족들은 모두 위장관 조짐, 반신마비 및 실어증 상태로 나타나는 매우 유사한 HMPA 발작을 겪었다.

검사를 통해 다른 가능성을 배제하였고 환자의 증상과 가족력을 고려하였을 때, 상염색체 우성 유전형질의 가족력이 뚜렷한 반복적인 HMPA 발작이었으므로 진단으로는 FHM를 고려했다. 결과적으로, 저자들은 차세대 염기서열 분석법(next generation sequencing, MiSeq Dx platform; Illumina, San Diego, CA, USA)

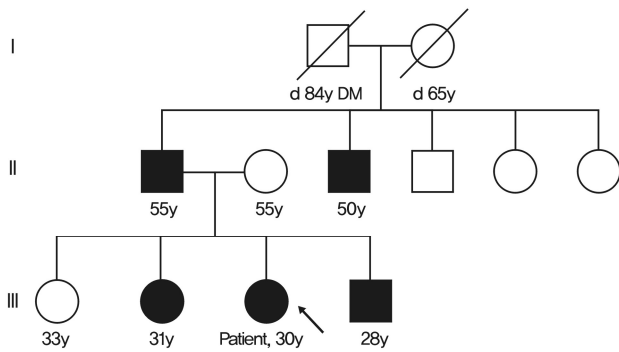


Fig. 2. Pedigree of FHM2 family.

Genetic test was conducted for a single patient (indicated by an arrow) and she carried c.901G>A (p.G301R) mutation on *ATP1A2* gene.

을 통해 *ATP1A2* 유전자의 이형성 c.901G>A(p.G301R) 돌연변이를 확인하였으며, FHM 2형 진단을 내렸다. 퇴원 이후 환자는 외래에 내원하지 않았고 같은 증상을 보인 환자의 다른 가족들에 대해서는 유전자 검사를 시행할 수 없었다.

## 고 찰

FHM 2형 증례에서 *ATP1A2* 유전자의 60여 가지 이상의 수많은 변이 위치들이 보고되었고, SHM 증례에서는 25개 정도의 위치가 보고되었다.<sup>7</sup> *ATP1A2* 변이는 FHM 2형뿐만 아니라, 양성 가족성 신생아 경련, 아동기 교대 편마비, 발열, 의식 상태 변화, 발작 등 다양한 임상증상과 연관이 있다.<sup>7</sup> 전체 *ATP1A2* 유전자 변이 증례에서 특발성 증례들이 큰 비율을 차지하고 있어 신생 변이(de novo mutation)의 비율이 높음을 알 수 있다. 국내에서도 SHM 증례 1례와 감각신경난청을 동반한 두통 증례 1례에서 *ATP1A2* 변이가 보고된 바 있다.<sup>8,9</sup> SHM 증례보고에서는 두통, 우측 반신마비, 시야장애, 실어증, 의식장애를 동반한 HMPA 발작이 2차례 반복되었으나 1차 또는 2차 가족 중에 반신마비 편두통의 병력이 없었다.<sup>8</sup>

저자들은 본 증례의 환자에서 *ATP1A2* 유전자의 c.901G>A (p.G301R) 돌연변이를 확인하였다.  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase의  $\alpha 2$  하부단위에서의 G301R 돌연변이는 실험적 환경에서 심각한 기능적 영향을 미친다는 것이 입증되어 있다.<sup>10</sup> 이 돌연변이는 막횡단 나선의 중앙에 위치한 301번 잔기의 글라이신을 아르기닌으로 대체시킨다. 길고 양성 전하를 더 많이 가진 아르기닌은 이 전형적인 양이온 결합 포켓 내의 막경유 구조물들 간 상호작용을 유발하여 유연성을 감소시키며, 이는 단백질 구조물 불안정성과 기능적 장애

를 초래한다. G301R 돌연변이를 가진 유전자 치환 쥐 모델에서는 피질 확산성 억제제의 회복 지연 뿐만 아니라 NMDA 수용체 길항제에 반응하는 글루탐산계 관련 다양한 정신 증상도 나타났다.<sup>11</sup>

c.901G>A 변이는 과거 이탈리아에서 FHM 2형 가족 2건에서 보고된 바 있다. 첫 번째 가족은 경련 및 발작성 소뇌 증상을 보였으며,<sup>12</sup> 두 번째 가족은 추체외로 경축이 관찰되었다.<sup>13</sup> 반면, 본 증례의 가족에서는 이러한 증상이 없었고, 대신 실어증을 주된 증상으로 하는 의식의 변화가 나타났다. 흥미로운 점은, 두 이탈리아 가족에서도 의식 상태 변화가 혼란 증상에서 혼수까지 다양하게 나타났다. 이는 같은 유전자 변이를 가지고 있더라도 다양한 표현형으로 나타날 수 있음을 보여준다. FHM 1형에 비해 2형에서 소뇌증상이나 경련, 심각한 의식 변화의 발생 빈도가 적다고 알려져 있는 것을 고려하였을 때,<sup>14</sup> G301R 돌연변이는 FHM 2형 중에서도 의식 상태의 변화를 동반한 심각한 임상 증상과 관련이 있는 것으로 보인다.

저자들은 *ATP1A2* 유전자 변이를 동반한 가족력이 있는 FHM 2형을 경험하였기에, 이를 국내 첫 가족 증례로 보고한다. 본 증례와 같이 일과성 편마비와 동반된 피질 증상 및 의식저하를 주스로 내원하는 환자가 있다면, 과거 유사한 증상이 반복되었는지, 가족 중 유사한 증상이 있었는지 등에 대한 면밀한 병력 청취가 중요하겠다. 또한, 일반적인 영상검사나 혈액검사를 통해 다른 진단에 대한 감별을 한 이후에는, 적극적인 유전자 검사를 통한 진단적 접근이 유용할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
2. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the  $\text{Ca}^{2+}$  channel gene *CACNL1A4*. *Cell*. 1996;87:543-552.
3. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  pump  $\alpha 2$  subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;33:192-196.
4. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005;366:371-377.
5. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol*. 2004;55:276-280.

6. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4687-4692.
7. Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C. ATP1A2 Mutations in Migraine: Seeing through the Facets of an Ion Pump onto the Neurobiology of Disease. *Front Physiol*. 2016;7:239.
8. Kim J YJ, Kim N, Shin S, Chu MK. Sporadic Hemiplegic Migraine Presenting ATP1A2 Mutation in Korea. *J Korean Neurol Assoc*. 2022;2022;40:51-54.
9. Oh SK, Baek JI, Weigand KM, Venselaar H, Swarts HG, Park SH, et al. A missense variant of the ATP1A2 gene is associated with a novel phenotype of progressive sensorineural hearing loss associated with migraine. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:639-645.
10. Tavraz NN, Durr KL, Koenderink JB, Freilinger T, Bamberg E, Dichgans M, et al. Impaired plasma membrane targeting or protein stability by certain ATP1A2 mutations identified in sporadic or familial hemiplegic migraine. *Channels (Austin)*. 2009;3:82-87.
11. Bottger P, Glerup S, Gesslein B, Illarionova NB, Isaksen TJ, Heuck A, et al. Glutamate-system defects behind psychiatric manifestations in a familial hemiplegic migraine type 2 disease-mutation mouse model. *Sci Rep*. 2016;6:22047.
12. Spadaro M, Ursu S, Lehmann-Horn F, Veneziano L, Antonini G, Giunti P, et al. A G301R Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPase mutation causes familial hemiplegic migraine type 2 with cerebellar signs. *Neurogenetics*. 2004;5:177-185.
13. Santoro L, Manganelli F, Fortunato MR, Soldovieri MV, Ambrosino P, Iodice R, et al. A new Italian FHM2 family: clinical aspects and functional analysis of the disease-associated mutation. *Cephalalgia*. 2011;31:808-819.
14. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10:457-470.