



이지영

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 서울대학교병원운영 서울특별시 보라매병원

Paroxysmal Dyskinesias

Jee Young Lee, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University-Seoul Metropolitan Government Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Paroxysmal dyskinesias are characterized by episodic attack of sudden movement disorder lasting from seconds to hours. They form chorea, dystonia, or ballism (or mixture of these movements). Primary paroxysmal dyskinesias can be classified into three major types according to triggering (or precipitating) factors; paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD), paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia (PNKD) and paroxysmal exercise-induced dyskinesia (PED). With recent advances in genetic analysis, a new diagnostic algorithm and genetic testing has been suggested in paroxysmal dyskinesias. This lecture is aim to provide clinical overview of primary paroxysmal dyskinesias and an update on genetic discoveries for these disorders covering recent studies on Korean patients.

Key Words: Paroxysmal dyskinesias, Classifications, Genetics, PRRT2 mutation

서론

Paroxysmal dyskinesias (발작성 이상운동증)은 비교적 갑작스럽게 (paroxysmal) 나타나며 불규칙하게 반복되는 (episodic) 성격을 갖는 이상운동질환(hyperkinesias)을 일컫는다. 문헌을 보면 19세기말에서 20세기 초에 movement-induced seizure, reflex epilepsy, basal ganglia seizure 등의 용어로 이 질환과 유사한 임상증상을 보이는 질환들에 대한 기술이 있었다. 하지만, 처음으로 epilepsy와 구별되는 episodic disorders로서 기술한 논문은 1940년 Mount와 Reback¹의 논문이다. 이 논문에서 기술하고 있는 환자는 우성유전을 보이는 가계에서 증상을 가지고 있는 27명의 구성원 중 한 명이었고, 짧게는 5분에서 길게는 2시간까지도 지속되는 이상운동증을 보였다. 이 이상운동증은 커피, 술, 차 및 콜라에 의해 유발되고, 스트레스, 피로, 담배 등에 의해

촉발되는 경향이 있었다. 이후 비슷한 증상을 보이는 가계가 더 보고되었다.^{2,3} 1967년 Kertesz는 기존에 보고된 가족성 이상운동증들과 다른 증상, 특히 갑작스런 움직임에 의해 유발되는 이상운동증을 보고하였고,⁴ 여기서 paroxysmal kinesigenic choreoathetosis라는 명칭이 처음 사용되었다. 1977년 Lance에 의해 지속된 운동 후 유발되는 또 다른 dyskinesia 유형이 보고되면서⁵ paroxysmal dyskinesias는 특징적 임상 증상을 보이는 질환군으로 구별되어 정리되기 시작하였다. 세부 진단과 분류법에 아직 논란이 있기는 하지만, 최근까지는 1995년 Demirkiran과 Jankovic이 제시한 유발요인을 기준으로 진단을 구분하는 분류법⁶이 가장 널리 받아들여지고 있다. Primary paroxysmal dyskinesias는 드문 질환으로 인구 150,000명당 1명의 빈도로 발생하며, 대개 유년기에서 젊은 성인연령에 걸쳐 발병하고, 나이가 들면서 증상이 누그러지는 경과를 보인다. 또한 가족성인 경우 benign infantile epilepsy인 benign familial infantile epilepsy (BFIE), infantile convulsions with choreoathetosis (ICCA) syndrome, 또는 migraine or migraine with aura, hemiplegic migraine 등과 동반되어 발생하는 경우가 보고되고 있으며, attack이 반복적으로 발생하며, attack 들 사이에는 신경학적

Jee-Young Lee, MD, PhD

Department of Neurology, SMG-SNU Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea
TEL: +82-2-870-2476 FAX: +82-2-831-2826
E-mail: wieber04@snu.ac.kr

으로 이상이 없는 상태가 유지된다는 점에서 병태생리학적으로 epilepsy나 migraine과 유사하게 channelopathy일 가능성이 오래 전부터 제기되어 왔었다. 최근 10년간 유전학의 성과로 primary paroxysmal dyskinesia의 일부 원인 유전자가 발견되었지만, 아직 상당수의 환자들에게서는 원인 유전자가 밝혀지지 않은 상태이며, 알려진 유전자의 기능과 병태생리학적 기전에 대해서도 많은 연구가 필요하다.

일차성 발작성 이상운동증의 분류와 임상적 특징

이전에는 paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD), paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia (PNKD), paroxysmal exertional dyskinesia (PED) 및 paroxysmal hypnogenic dyskinesia (PHD)의 네 가지로 구분하였지만, PHD가 사실상 autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy 인 것이 밝혀지면서 최근에는 세 가지 유형으로만 구별하며, 임상적 특징을 비교하면 아래 제시한 표와 같다.

상기 세 질환들은 대부분 가족성인 경우가 많으나, 산발적 (sporadic)으로 발생한 경우, 특히 PNKD 유형일 때 psychogenic movement disorders와 감별이 어렵고 실제 상당수가 psychogenic movement disorders라는 보고도 있다. 세 질환 모두 대개 뇌영상에서는 정상인 경우가 대부분이며, 증상 발생시 의식변화나 뇌파 이상이 없고, 일부 부검보고에서도 특이소견이 없는 것으로 알려져 있어 현재까지 신경퇴행 (neurodegeneration)이 일어난다는 증거는 없다.

발작성 이상운동증의 분자유전학적 원인

최근 10년동안 유전학적 분석기법의 발전으로 가족성 발작성 이상운동증 환자들의 가족연구를 통해 원인 유전자가 발견되었다. PKD, PNKD, PED의 세 가지 유형에 맞추어 열거하면 *PRRT2*,⁷ *MR-1*,⁸ *KCNMA1*,⁹ *SLC2A1*¹⁰을 짚지 않을 수 있으나, 최근의 발견에 의하면 한 유전자 이상이 한 가지 유형의 이상운동증이 아닌 다양한 유형을 다 유발하기도 하고, 같은 유전자 이상을 가지고 있는 가족에서도 임상증상은 다양하게 나올 수 있으며, 발작성 이상운동증 이외에도 기존에 연관성이 있는 것으로 알려졌던 benign infantile epileptic disorders나 migraine 으로 증상이 발현되기도 한다는 사실이 알려졌다.¹¹ 최근에 밝혀진 유전자를 정리하면 표 2와 같다.

PRRT2 유전자는 신경계에 발현이 많이 되는 단백질을 encoding하는 유전자로서, 그 기능이 정확히 밝혀지지 않았으나, synaptosomal associated protein 25 (SNAP25)과 상호작용을 하며, 유전자변이가 신경전달의 이상을 초래하여 질병이 유발될 것으로 추정된다. *MR-1* 유전자는 서로 다른 특징을 갖는 세 가지 isoform을 가진 단백질을 encoding 한다. 아직 정확한 기능은 밝혀져 있지 않으나, *hydroxyacylglutathione hydrolase (HAGH)* 유전자와 homologue여서 기능을 유추해볼 수 있는데, HAGH는 커피나 알코올음료에 존재하고 산화스트레스의 부산물인 methylglyoxal을 해독하는 경로에 관여한다. 알코올, 커피, 스트레스, 피로 등이 PNKD에서 촉발요인인 점을 생각하면 흥미로운 사실이다. *KCNMA1* 유전자는 calcium-sensitive potassium channel의 pore-forming α -subunit 을 encoding 한다. 이 이온채널의 변이는 활동전위가

Table 1. 세 가지 유형의 일차성 발작성 이상운동증의 임상적 특징

임상 요소	PKD	PNKD	PED
남자:여자 빈도	대략 4:1	대략 1.4:1	남녀 비슷
유전 유형	상염색체우성(AD)	상염색체우성(AD)	상염색체우성(AD)
발병연령, 평균(범위)	12세(<1-40)	12세(<1-30)	12세(2-30)
증상의 지속시간	수초~5분 이내	2분~4시간(2일까지도)	5분~2시간
증상의 빈도	한달에 1회부터 하루 100회까지도 가능	하루 3회에서 1년에 2회까지 다양	하루 1회에서 한달에 2회까지
유발요인	갑작스런 움직임, 놀람, 과호흡(스트레스에 의해 촉발)	촉발인자: 알코올, 커피, 티(카페인), 스트레스, 피로	지속된 운동, 근육진동, 신경자극, (음식, 스트레스에 의해 촉발)
운동증상	근긴장이상, 무도증, 아테토시스, 발리즘	또는 혼합형: 일측성 또는 양측성(세	질환이 뚜렷하게 구별되지는 않음)
치료	Phenytoin, carbamazepine, other kinds of AEDs	Clonazepam, benzodiazepines, acetazolamide, anti-muscarinics	Acetazolamide, anti-muscarinics, benzodiazepines
치료에 대한 반응	아주 좋음.	AEDs 반응은 적음. 상기 치료약물에 매우 반응이 좋을 수도 있음.	대개 반응이 좋지 않음.

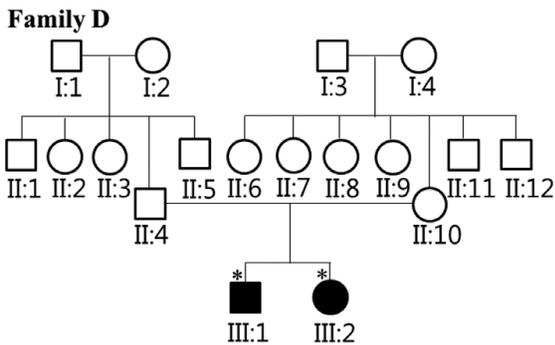
PKD; paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PNKD; paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PED; paroxysmal exertional dyskinesia, AD; autosomal dominant, AED;antiepileptic drug.

Table 2. 발견된 원인 유전자와 보고된 발작성 이상운동증의 종류

유전자(gene)	위치(loci)	임상 증상(phenotype)	특징
PRRT2	16p11.2	대부분 PKD, 드물게 PNKD, PED	보고된 환자의 50% 이상이 동북아시아지역(중국, 일본, 대만, 한국, 말레이시아) 가장 흔한 변이: c.649dupC aura (48%): paresthesia, sensation of muscle tension sleep benefit (72.8%), premonitory symptom (60%): weakness, shortness of breath, migraine
MR-1	2q35	대부분 PNKD, 드물게 PED	뇌전증 병력 또는 뇌전증 가족력(+)
KCNMA1	10q22	PNKD	나이가 들어도 증상이 누그러지지 않거나 attack 사이에도 신경학적 이상이 있는 경우가 많음.
SLC2A1	1p34.2	대부분 PED, 드물게 PNKD	

모두 우성유전을 보임.

PKD; paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PNKD; paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PED; paroxysmal exertional dyskinesia.



빨리 재분극되어 흥분성이 증가되어, 뇌전증과 paroxysmal dyskinesias를 유발할 것으로 추정하고 있으나 자세한 기전은 밝혀지지 않았다. SLC2A1 유전자는 glucose transporter 1을 encoding하며, 이는 astrocyte membrane을 통과하여 뇌안으로 glucose가 들어가는 것을 촉진하는 분자다. 대개 PED로 보고된 증례들은 de novo heterozygous mutation이며, 이 경우 우성 유전된다. 같은 유전자의 이상이지만 증상이 상대적으로 심한 GLUT1 deficiency syndrome과 달리 SLC2A1-related PED의 경우는 missense mutation이 흔하다. 최근 유전학적으로 변이가 확인된 paroxysmal dyskinesias 환자들의 연구논문들을 리뷰한 논문에서 임상증상에 따른 유전자검사의 algorithm이 제시되었는데, 소개하면 다음과 같다. 먼저 episodic hyperkinesias (chorea, dystonia, or both)가 있는 환자에서 증상이 갑작스런 움직임에 의해 유발되는지 지속적 운동 후에 유발되는지 확인하여 PKD, PED 및 PNKD로 구분한 후 각각의 유형에 해당하는 PRRT2, SLC2A1 및 MR-1을 screening한다. 만약 PED로 생각되었는데 SLC2A1이 음성이면 attack의 지속시간을 확인하여 짧은 경우 PRRT2를, 긴 경우 MR1을 screening한다. MR1 검사가 음

성인 환자는 KCNMA1을 먼저, 거기서 또 음성이면 SLC2A1을 마지막으로 검사하자는 것이 내용이다.¹¹

한국인 발작성 운동유발성 이상운동증환자에서 PRRT2 유전자의 이상 빈도

2014년에 한국인 PKD 환자들을 대상으로 PRRT2 유전자 이상을 분석한 논문이 2개 연달아 발표되었다.^{12,13} 두 논문에서 공통적으로 PRRT2 유전자 이상이 대략 1/4의 환자에서 발견되었으며, 이 중 가족성인 경우라도 55% 정도의 빈도이다. 두 논문에 포함된 환자는 총 56명(11 families, 42 sporadic cases)이었다. 가장 흔한 것으로 알려진 c.649dupC 변이가 전체 가족성 PKD 중 5/11 (45.5%)에서 발견되었고, 한 가족에서는 c.323_32delCA가 발견되었다. 또한 5개의 PRRT2 변이가 없는 가족이 확인되어 또 다른 유전자의 존재 가능성을 확인해주었다. 특히 첫 번째 논문에서 열성유전의 가능성이 있는 family D (좌측 그림)에서 PRRT2 변이가 발견되지 않은 점이 눈에 띈다. 연구에 등록된 Sporadic PKD 환자들에서는 c.649dupC가 세 명, c.649delC가 두 명, c.629dupC가 1명의 환자에서 발견되었다. 두 논문에서 공통적으로 발병연령이 mutation (-)인 환자들에서 좀더 늦은 편이었으나 (11.0 and 10.0 versus 13.8), 임상 증상의 특징은 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 다만, 첫 번째 연구에서¹² 동반된 다른 신경학적 증상(migraine, seizure, writer's cramp)이 mutation (+) 환자들에서 더 많이 관찰되었고, mutation (-) 환자들에서는 관찰되지 않았다고 보고한 데 반하여, 두 번째 연구에서는¹³ migraine이 mutation (+)에서는 1명, mutation (-) 환자에는 2명에서 관찰되었다고 하여 유전자이상을 예측하는 특징으로 보기에는 아직 근거가 충분하지 않다. 흥미롭게도 두 연구 모두 mutation (+) 환자에서 AED medication

에도 증상이 충분히 좋아지지 못한 환자가 있었다고 보고하고 있어(전체 mutation 양성 환자 중 4명-28.6%), 임상적으로 AED response가 excellent하지 않다고 해서 PRRT2 mutation을 배제할 수는 없음을 시사한다.

결론 및 향후 과제

아직 유전학적 원인이 밝혀지지 않은 환자들이 많으며, 우리나라 PNKD 및 PED 환자들을 대상으로 한 체계적인 유전학적 연구는 아직 부족하다. 또한 밝혀진 유전자의 기능과 돌연변이에 의한 병태생리학적 기전에 대한 연구가 향후 이루어진다면, primary paroxysmal dyskinesias뿐 아니라 secondary paroxysmal dyskinesias 질환들에 대해서도 병태생리학적 기전을 이해하고 치료법을 개발하는 데에 기여할 수 있을 것이다.

References

1. Mount LA, Reback S. Familial paroxysmal choreoathetosis. *Arch Neurol Psychiat* 1940;44:841-847.
2. Forssman H. Hereditary disorder characterized by attacks of muscular contractions, induced by alcohol amongst other factors. *Acta Med Scand* 1961;59:135-139.
3. Lance JW. Sporadic and familial varieties of tonic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26:51-59.
4. Kertesz A. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. An entity within the paroxysmal choreoathetosis syndrome: description of 10 cases, including 1 autopsied. *Neurology* 1967;17:680-690.
5. Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 1977;2:285-293.
6. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. *Ann Neurol* 1995;38:571-579.
7. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011;43:1252-1255.
8. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004;61:1025-1029.
9. Du W, Bautista JF, Yang H, et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 2005;37:733-738.
10. Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008;131:1831-1844.
11. Erro R, Sheerin U-M, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord* 2014;29:1108-1116.
12. Youn J, Kim JS, Lee M, Lee J, Roh H, Ki CS, Cho JW. Clinical Manifestations in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Patients with Proline-Rich Transmembrane Protein 2 Gene Mutation. *J Clin Neurol* 2014;10:50-54.
13. Seong MW, Kim HJ, Jeon BS, Ehm G, Yang HJ, Kim YE, Yun JY, Choi KT, Cho SI, Seo SH, Park SS. PRRT2 mutation in Korean patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a clinic-genetic analysis. *Neurology Asia* 2014;19:357-362.