



석 정 임

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Myotonic dystrophy as multisystem disorder

Jung Im Seok, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine

Myotonic dystrophy is an autosomal dominant disorder and the most common form of muscular dystrophy in adults. Although this disorder is commonly characterized by myotonia and progressive muscle weakness, it is a multisystem disease with ocular, cardiac, endocrine, central, and cutaneous abnormalities. This review will focus on the clinical features, multisystemic and highly variable. And we discuss the brain abnormalities and cancer risk in myotonic dystrophy.

Key Words: Myotonic dystrophy, Magnetic Resonance Imaging, Cancer

서 론

근긴장디스트로피(Myotonic dystrophy, DM)는 가장 흔한 근디스트로피로 비교적 흔하게 볼 수 있는 질환이다.¹ 근력 저하와 근긴장증을 주 증상으로 내원하고 특징적인 얼굴(안검하수, 전두부 탈모, 꺼진 뺨)형태를 보이기 때문에 다른 근육질환에 비해 쉽게 임상적으로 추정할 수 있다. 진단은 유전자 검사로 염기 반복서열의 확장을 확인하여 확진 할 수 있다. 환자에게 일상생활에 장애를 초래하는 주 증상은 근력 저하이지만, 근육이상 외에 인지기능장애, 백내장, 부정맥, 내분비장애 등 다양한 신체부위에 이상을 초래하므로 이에 대한 이해가 필요하다.

본 론

DM은 상염색체 우성 유전질환으로 문제가 되는 유전자의 종류에 따라 두 가지(DM1과 DM2)의 표현형을 보인다. DM1과 DM2는 서로 다른 유전자의 이상으로 발생하지만 유사한

임상증상을 보인다.¹⁻³ 공통적으로 나타나는 증상은 근긴장증, 백내장, 특징적인 부위의 근력저하(얼굴, 목 굴곡근, 손가락 굴곡근), 심장질환, 포도당 불내성, 생식샘부전(gonadal failure), 고감마글로불린혈증, 크레아틴 키나아제 상승, 전두부 탈모 등이 있다(Table). 심장질환은 전도장애와 부정맥이 주이며 갑작스런 사망의 원인이다. DM1에서 근육 이상이 경한 초기에도 발생가능하며 CTG 반복횟수와 관련성도 적은 것으로 조사되어 모든 환자를 대상으로 진단시점부터 심장기능에 대한 검사를 하는 것이 필요하다. DM2에서는 DM1보다는 심장이상이 드문 편이지만 마찬가지로 검사를 시행하는 것이 필요하다.⁴ 폐기능 장애는 횡경막의 위약과 근긴장증이 원인이 되며 호흡곤란과 흡인성 폐렴으로 이어질 수 있고 심장질환과 함께 주요한 사망원인 중 하나이다. 내분비장애로는 갑상선, 췌장, 뇌하수체 등에 이상이 있을 수 있다. 당뇨병은 DM2에서 더 흔하게 동반된다.⁴

1. DM1과 DM2의 근육증상의 차이점

DM2는 DM1에서 보이는 선천형(congenital form)이 없고 전반적인 근육증상이 경하여 장기적인 예후도 좀 더 양호한 편이다. 근육증상에서 보이는 차이점 중 하나는 근육통과 근육경직이 DM2에서 뚜렷한 것이다. 또한 원위부의 근력저하가 주인 DM1에 비해 DM2에서는 근위부 근력저하가 주로 나타난다는 차이점이 있다. 하지만, 124명의 DM1환자를 대상

Jung Im Seok, MD

Department of Neurology, Daegu Catholic University Hospital,
3056-6 Daemyung 4-dong, Nam-gu, Daegu, 705-718, Korea
Tel: + 82-53-650-3043 Fax: + 82-53-654-9786
E-mail: jihelpgod@cu.ac.kr

Table 1. Comparative features of DM1 and DM2

| Feature | DM 1 | DM 2 |
|--------------------|-------------|--------------|
| General | | |
| Epidemiology | Widespread | European |
| Onset age (years) | 0 to adult | 8-60 |
| Anticipation | + | Mild |
| Congenital form | + | - |
| Muscle | | |
| Weakness | | |
| Face | +++ | + |
| Ptosis | +++ | + |
| Sternomastoid | +++ | + |
| Proximal legs | Late | +++ |
| Distal | +++ | hands |
| Any location | + | + |
| Muscle pain | + | +++ |
| Myotonia | + | + |
| Calf hypertrophy | - | + |
| Systemic | | |
| Cataracts | +++ | ++ |
| Balding | +++ | + |
| Cardiac arrhythmia | +++ | + |
| Gonadal failure | +++ | + |
| Hypersomnia | +++ | + |
| Hyperhidrosis | + | +++ |
| Cognitive disorder | + to +++ | + |
| Laboratory | | |
| Hyperinsulinemia | ++ | +++ |
| EMG: myotonia | + | + |
| Chromosome | 19q13.3 | 3q21 |
| Mutated gene | DMPK | ZNF9 |
| Mutation type | CTG repeats | CCTG repeats |
| Repeat size | 50-4000 | Mean-5000 |

DM; myotonic dystrophy, EMG; electromyography, DMPK; myotonic dystrophy protein kinase, ZNF9; zinc finger protein 9.

Source: Turner C, et al. JNNP 2010;81:358-367.

으로 국내에서 연구된 보고에 따르면 근위부에 국한된 근력 저하가 2명의 환자에서 관찰되었다.⁵ 또한 이환기간이 길어 질수록 근위부와 체간 근육의 약화가 뚜렷해지게 된다. 결론적으로 근육통의 심한 정도도, 근력약화의 분포 같은 임상증상만으로 DM1과 DM2를 구분하기는 어렵다.

2. 중추신경계증상과 뇌자기공명영상 소견

DM1환자에서 다양한 인지기능이상과 행동장애, 수면장애 등의 중추신경계증상이 보고되었고 DM2에서도 DM1에 비해 심하지는 않지만 중추신경계 증상이 보고되었다. 근긴장 디스트로피에서 보이는 자기공명영상(MRI) 소견은 정상에서부터 심한 백질이상까지 다양하다. 대표적인 뇌 MRI소견은 뇌위축에 의한 뇌실확장(ventriculomegaly), 뇌실주위와 피질하 백질이상, 뇌돌보 위축(thin corpus callosum)이다.⁶ DM1의 선천형은 뇌실확장과 백질의 고신호강도가 특징적이고 이환기간과의 관련성은 없었다. 성인형은 대부분의 병변이 이환기간에 비례하여 심해지는 소견을 보였으나 측두엽 백질의 고신호병변은 이환기간과의 관련성이 없었다(Figure 1).^{6,7} DM2는 DM1과 비교했을 때 유의하게 경한 백질 이상이 관찰되었다.⁸ 백질병변은 DM1과 DM2 모두에서 전두엽에서 가장 심하였고, 측두엽 백질의 고신호병변은 DM2에서는 관찰되지 않았다.^{6,9} 뇌위축도 DM1에서 심하게 관찰되었고, 두 가지 형 모두에서 백질병변이 심할수록 뇌위축도 심한 상관 관계를 보였다.^{7,8}

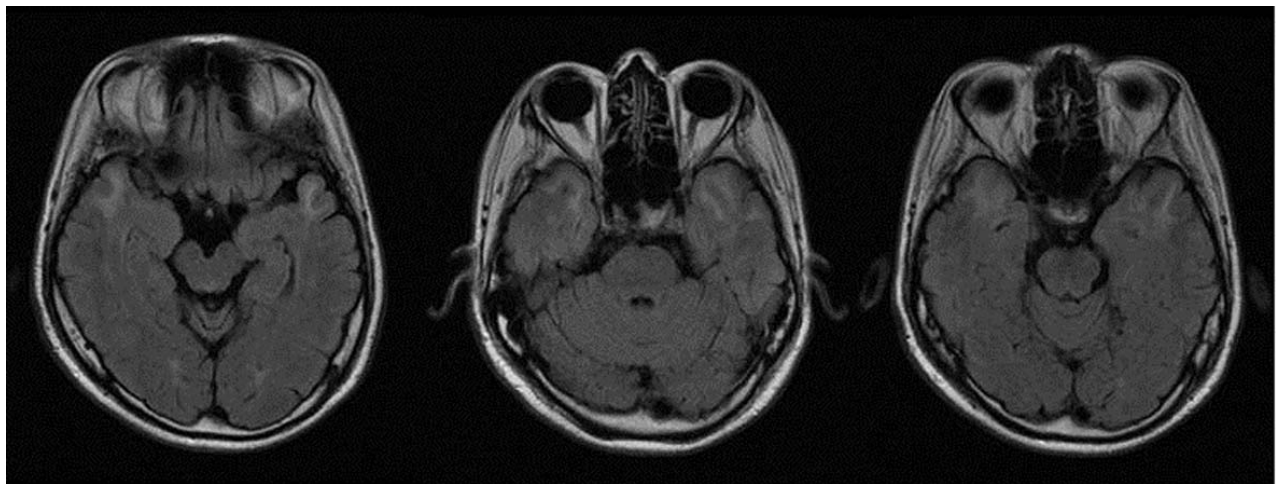


Figure 1. Fluid-attenuated inversion recovery images show white matter lesions in both temporal poles.

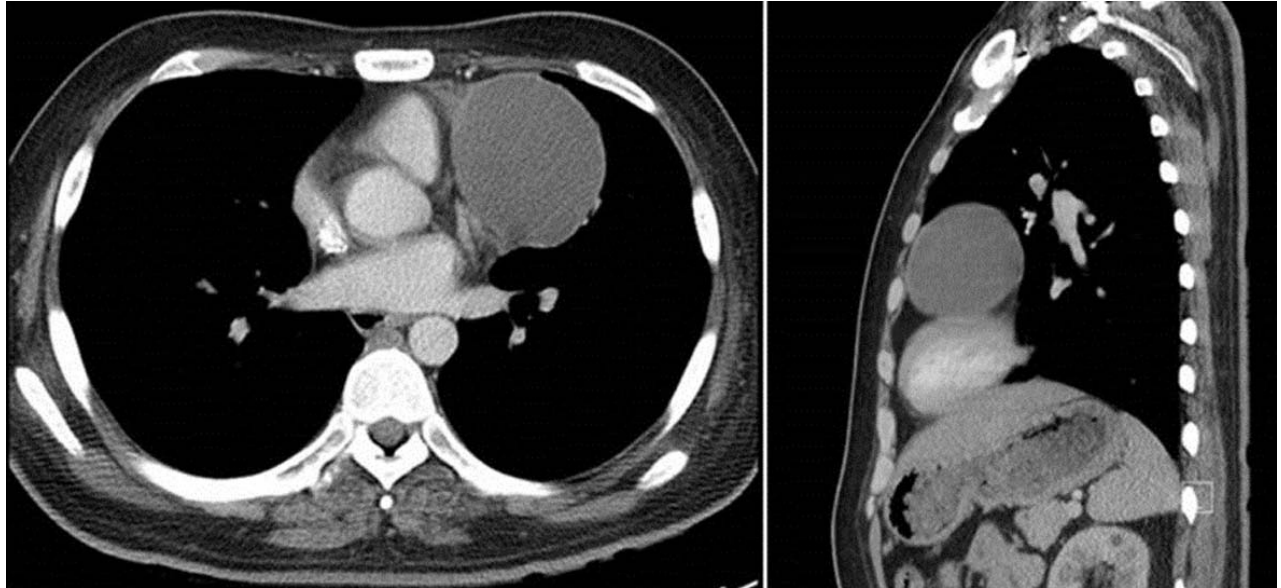


Figure 2. Chest computed tomography shows 5.8 × 6.8 cm sized well-demarcated anterior mediastinal mass.

3. 근긴장디스트로피에서 종양발생빈도

근긴장디스트로피 질환과 동반된 종양에 대한 증례발표가 이어지면서 종양발생위험도에 대한 연구가 있었다.^{10,11} 양성 피부 종양인 털바탕질종(pilomatricoma)이 가장 높은 빈도로 동반되는 종양이며, 바닥세포암종(basal cell carcinoma)도 관련 있는 종양으로 알려졌다. 대규모로 진행된 연구에서 전체적인 악성암 발생률이 대조군에 비해 높았다. 갑상선암, 맥락막흑색종(Choroidal melanoma), 전립선암의 발생률이 높은 결과를 보였고,¹¹ 다른 연구에서는 주로 내분비계(췌장, 뇌하수체, 갑상선, 부갑상선)의 신생물 증가가 관찰되었다.¹² 특정장기와의 관련성은 일치된 결과가 부족하여 추가적인 연구가 필요하다. 양성종양 중에서 본 증례처럼 흉선종이 동반된 보고가 많았으나¹³ 양성종양을 대상으로 한 연구는 없어서 통계적 유의성은 확인되지 않았다(Figure 2). 암 발생률은 DM1과 DM2 모두에서 반복염기수와는 관계가 없는 것으로 나타났다.¹²

결 론

DM은 가장 흔한 근디스트로피로 근육증상과 중추신경계 증상뿐만 아니라 여러 신체부위를 침범하여 다양한 전신증상을 보인다. 가능한 임상증상과 징후를 알고 진단 및 예후를 향상시키기 위한 적절한 검사를 시행할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358-367.
2. Schoser B, Timchenko L. Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms. *Curr Genomics* 2010;11:77-90.
3. Ranum LP, Day JW. Myotonic dystrophy: clinical and molecular parallels between myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:465-70.
4. Ulane CM, Teed S, Sampson J. Recent advances in myotonic dystrophy type 2. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:429.
5. Kim SY, Kim JY, Kim GP, Sung JJ, Lim KS, Lee KW, et al. Molecular and clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 in Koreans. *Korean J Lab Med* 2008;28:483-492.
6. Di Costanzo A, Di Salle F, Santoro L, Bonavita V, Tedeschi G. Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study. *Neuromuscul Disord* 2002;12:476-483.
7. Di Costanzo A, Di Salle F, Santoro L, Tessitore A, Bonavita V, Tedeschi G. Pattern and significance of white matter abnormalities in myotonic dystrophy type 1: an MRI study. *J Neurol* 2002;249:1175-1182.
8. Franc DT, Muetzel RL, Robinson PR, Rodriguez CP, Dalton JC, Naughton CE, et al. Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012;22:483-491.
9. Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, Roeske S, Mirbach S, Anspach C, et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and

- 2: evidence for a predominant white matter disease. Brain 2011;134:3530-3546.
10. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Gørtz S, Mueller CM, Moxley RT 3rd, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. JAMA 2011;306:2480-6248
11. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. Mayo Clin Proc 2012;87:130-135.
12. Das M, Moxley RT 3rd, Hilbert JE, Martens WB, Letren L, Greene MH, et al. Correlates of tumor development in patients with myotonic dystrophy. J Neurol. 2012;259:2161-2166.
13. Carlin L, Biller J. Myotonic dystrophy and thymoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1981;44:852-853.