



민 주 홍<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원, 신경과학교실

<sup>2</sup>삼성서울병원, 뇌신경센터

## Metabolic Myopathy

Ju-Hong Min<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

<sup>2</sup>Neuroscience Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

대사성 근병증은 glycogenolysis, glycolysis, fatty acid transport와 oxidation, 미토콘드리아 호흡사슬에 따른 에너지 생성에서의 결함에서 오는 드문 질환들의 그룹이다. 여기서는 대사성 근병증에서 실제 사용하는 검사 및 진단과 각 질환들에 대해서 알아보려고 한다.

**Key Words:** Metabolic myopathy, Exercise test, Mitochondrial myopathy, Fatty acid oxidation defect, Glycogen storage disease

Metabolic myopathy는 glucose/glycogen, lipid, mitochondria대사에 영향을 끼치는 유전적인 질병들을 통틀어 지칭한다. 주요 metabolic myopathy에는 mitochondrial myopathy, fatty acid oxidation defect(FAOD), glycogen storage disease(GSD)등이 있으며(Table 1), 전통적으로 myoadenylate deaminase (AMPD1)라는 효소가 공통적인 기전에 관여한다고 생각된다.

또한 이런 metabolic myopathy에 영향을 끼치는 약물들이 있는데, 대표적인 것이 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor (statins)로써, rhabdomyolysis가 환자의 0.1%에서 발생할 수 있다. Statin-associated myopathy의 원인은 불확실하지만, coenzyme Q10의 결핍이 기전일 수도 있으며, statin을 복용하는 환자들은 운동에 의한 근육손상과 혈청 creatine kinase (CK)가 증가할 수 있다.

**Ju-Hong Min**

Department of Neurology, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul, 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-1895, 3599 Fax: +82-2-3410-0052

E-mail: juhongm@gmail.com

### The metabolic responses to exercise

근육에 가는 특별한 대사성 연소는 운동의 강도와 기간이다. 즉, 근육 수축시, adenosine triphosphate (ATP)가 hydrolysis (가수분해)되어 근육에서 다양한 ATPase를 일으킨다. 세포내 에너지 충전의 변화는 inorganic phosphate, protons, adenosine monophosphate (AMP), calcium과 같은 매개체를 통해 혐기성 경로의 활성화를 일으킨다. 동시에, 근육에서 adenosine diphosphate (ADP)의 축적은 adenylate kinase와 AMP deaminase system을 통해 ATP를 생성하고 결국 암모니아와 요산을 생성한다(Table 2).

### 본 론

#### Exercise testing in metabolic myopathy

일반적으로 exercise testing은 genetic myopathy진단에도 필요하나, nonspecific fatigue를 호소하는 환자들에서 metabolic myopathy를 배제하기 위해서도 중요하다. 그러나, 여기에는 위양성을 조심해야 하는데, 예를 들면, 완전히 정상인 대학생과 2형 당뇨병과 비만을 가진 사람에서 2주간의 immobilization후에 mitochondrial enzyme의 30%감소가 관찰

**Table 1.** Genetic metabolic myopathies affecting skeletal muscle

Mitochondrial myopathy	MELAS syndrome, complex IV deficiency, cytochrome b mutations, complex I deficiency, Kearns-Sayre syndrome, chronic progressive external ophthalmoplegia
Fat oxidation defect	CPT2 deficiency, trifunctional protein deficiency, VLCAD deficiency, glutaric aciduria type 2
GSD	mycophosphorylase deficiency (McArdle disease), PFK deficiency (Tarui disease), phosphorylase b kinase deficiency, lactate dehydrogenase deficiency

**Table 2.** The anaerobic energy pathways in skeletal muscle

1. Adenylate kinase/myoadenylate deaminase
a. $ATP \rightarrow (ATPase) \rightarrow ADP + ADP \rightarrow (AK) \rightarrow ATP + AMP \rightarrow (AMPD1) \rightarrow IMP + NH_3 \rightarrow (XO) \rightarrow uric\ acid$
2. Phosphocreatine/creatine temporal energy buffering
a. $ATP \rightarrow (ATPase) \rightarrow ADP + Pcr + H^+ \rightarrow (cCK) \rightarrow Cr + ATP$
3. Anaerobic glycogenolysis/glycolysis
a. Glycogen $\rightarrow$ ( <b>myophosphorylase</b> ) $\rightarrow$ glucose-6-phosphate (see glycolysis)
b. glucose $\rightarrow$ ( <b>hexokinase</b> ) $\rightarrow$ glucose-6-phosphate $\rightarrow$ fructose-6-phosphate $\rightarrow$ ADP $\rightarrow$ ( <b>PFK</b> ) $\rightarrow$ fructose 1,6-bisphosphate $\rightarrow$ glyceraldehyde-3-phosphate $\rightarrow$ NAD $\rightarrow$ 1,3-bisphosphoglycerate $\rightarrow$ NADH + H <sup>+</sup> $\rightarrow$ ADP $\rightarrow$ 3-phosphoglycerate $\rightarrow$ ATP $\rightarrow$ phosphoenolpyruvate $\rightarrow$ ADP $\rightarrow$ pyruvate $\rightarrow$ ATP $\rightarrow$ NAD + H <sup>+</sup> $\rightarrow$ ( <b>LDH</b> ) $\rightarrow$ lactate + NADH

Note: the key enzymes are in *italics*

AK, adenylate kinase

AMPD1, myoadenylate deaminase

ATP, adenosine triphosphate

cCK, cytosolic creatine kinase

LDH, lactate dehydrogenase

NAD, nicotinamide adenine dinucleotide

PFK, phosphofructokinase

XO, xanthine oxidase

되는데, 이는 움직임이 적어서 발생하는 이차적인 미토콘드리아 기능이상으로 보아야 한다.

문헌에서 여러 가지 exercise test가 소개되어 있고, consensus가 전체적으로 이루어지지 않았지만, 일반적으로 metabolic myopathy를 진단하는 2가지 exercise가 있다. Forearm exercise testing와 aerobic exercise testing이 그것이다.<sup>1</sup>

### 1. Forearm exercise test

이 방법은 처음으로 McArdle disease의 평가에서 기술되었다.<sup>2</sup> 이 테스트는 anaerobic exercise로 glycogenolysis나 glycolysis를 막는 것이 lactate의 증가를 일으키고 암모니아 반응을 과장시킨다는 가정하에서 시작한다. 결국, Adenylate kinase/AMPD1을 통해 요산을 증가시키고(myogenic hyperuricemia), 통풍(gout)을 일으킬 수 있다. 위팔에 sphygmomanometer를 사용한 원래의 방법은 근육의 허혈(ische-



**Figure 1.** Forearm exercise testing. 카테터(22또는 20게이지)가 antecubital vein에 위치된다. 3-way stopcock을 사용하여 sampling을 위해 Luer-Loc cap을 사용한다.

mia)을 일으킬 수 있고, 대부분의 운동 프로토콜은 약 1분 정도이지만 검사에 의한 rhabdomyolysis에 관한 보고가 알려지면서, 비허혈성(nonischemic), 또는 준허혈성(semi-ischemic) 검사들이 개발되었다. 사실, 비허혈이라는 단어는 잘못된 단어이다. 모든 검사는 근육을 부분적으로 anaerobic상태로 만들고 이 검사를 하는 모든 사람들은 근육수축과 위팔의 구획증후군(compartment syndrome)과 rhabdomyolysis를 유발할 수 있다는 것을 알아야 하며, 통증이 동반된 근 수축 시 검사를 중단해야 한다.

이 검사는 플라스틱 카테터를 운동시킬 팔의 antecubital vein에 삽입하고 암모니아(green top with heparin)와 lactate(gray top with glycolysis inhibitor)를 측정하기 위한 튜브에 피를 뽑는 것으로 시작한다(Figure 1). 이론적으로, 운동 20분전 포도당은 위양성으로 lactate수치를 올릴 수 있고, 운동으로 유발되는 lactate의 생성을 일으킬 수 있지만, 실제로 운동전 glucose/sucrose는 aerobic 검사 동안 발생하는 위양성과 더 관련이 있다.<sup>3</sup> 실제로 어떤 환자가 클리닉에 도착하기 전에 음식을 먹었다면, 검사 시작 전에 적어도 1시간을 기다려야 하지만, 대개는 환자들에게 오기 2시간 전에 금식을 권한다. 그리고 나서, 30-60초동안 운동을 시행하는데, 이때 간헐적인 수축 패턴(1:1 에서 9:1 수축/이완 사이클)을 갖



**Figure 2.** Aerobic exercise testing. 카테터를 세팅하고 환자는 자전거를 타거나 treadmill을 하면서 시행한다.

고 시행하며, 프로토콜에 따라서 최대 수축의 50-100%의 강도를 유지한다. 일반적으로 많은 검사 프로토콜의 민감도, 특이도가 비슷하기 때문에 어느 것을 사용해도 무방하다. 일례로, 환자가 8-9초동안 Jamar dynamometer를 쥐도록 하고, 1-2초동안 쉬게 하고 이 사이클을 일분간 반복할 수 있다(6회의 9:1 exercise squeezes/rest = 60 seconds). 이 때 검사자는 옆에서 가능한 열심히 하도록 격려하고, 운동강도는 대개 peak의 90%에서 시작하고 마지막 사이클까지 peak의 35%로 감소시킬 수 있다. 그 후, 운동 1분과 3분후에 같은 방법으로 튜브에 피를 뽑는다. 혈액튜브는 원심분리하고 혈장은 분리하거나 얼음에 유지시킨 상태로 실험실로 이송한 후, 혈액채취 60분 이내(얼음에 유지시킨)에 검사를 시행하는 것이 중요하다. 암모니아 수치는 일주만 지나도 변동이 있을 수 있으므로, -80°C에서 냉동시키거나 하는 등의 혈장저장을 권하지 않는다. 운동 3분이 지난 후 혈액채취를 하는 것이 검사의 민감도나 특이도를 향상시키지 않는다. 일반적으로 baseline보다 3배 이상의 lactate의 증가와 암모니아의 3배 이상의 증가는 정상 반응이다. Glycogenolytic/glycolytic defect를 가진 환자들은 대개 lactate의 증가가 미미하며 (<30% increase), 암모니아 반응은 정상에서 10배증가까지 관찰된다.

AMPD1 결핍은 rhabdomyolysis의 원인은 아니지만, 암모니아의 측정은 검사 시 다른 2가지 중요한 의미가 있다. 첫째, 비 특이적인 피로나 통증을 보이는 환자는 충분한 운동강도로 glycogenolytic 또는 glycolytic 경로를 활성화시키지 않을 지도 모른다. 만일 두 가지 대사물이 검사에 대한 sub-optimal 반응을 보인다면, 국소적인 통증이나 운동을 제한하

는 supratentorial issue가 있을 가능성이 있다. 또한, 유전적으로 AMPD1 돌연변이에 대한 homozygous로 확인된 McArdle disease를 가진 환자에서 suboptimal한 암모니아와 lactate반응을 보인다면, 이 환자는 가족력에서 수 차례의 고강도 운동에서 관찰되는 rhabdomyolysis, 지속되는 hyperCKemia, second-wind phenomenon을 가지는 형제가 있을 수 있다. Anaerobic 경로에서 2가지의 돌연변이에도 불구하고 McArdle disease를 가진 2명의 형제들보다 증상이 더 없을 것이다. 더 흔한 시나리오는 myofascial pain이나 supratentorial fatigue issue같은 통증 억제에 대한 2차적인 sub-optimal 검사이다. McArdle disease나 다른 glycolytic disorder의 민감도는 일치하므로 정상 검사결과는 glycogenolytic/glycolytic disorder를 배제하게 되고, 고강도 운동에 의한 몇 차례의 rhabdomyolysis나 second wind같은 충분한 증거가 없다면, 더 이상의 검사가 필요하지는 않다. Glycogenolytic, glycolytic disorder에 대한 특이도도 높고 비정상 검사결과는 추가 검사를 요구한다. 유일한 예외는 phosphorylase b kinase 결핍인데, 고강도 forearm exercise test에 대한 반응이 정상으로 보고되며, aerobic test에서만 뚜렷하다. GSD의 가장 경한 형태중의 하나로, 의미있는 metabolic myopathy인지 아닌지에 대한 논란도 있다. 고강도의 운동에서 rhabdomyolysis가 일어나, forearm exercise test는 정상인 드문 경우에, aerobic test으로 FAOD 또는 mitochondrial disease를 배제해야 한다. 드물게, phosphorylase b kinase deficiency를 가진 환자는 exercise에 대한 suboptimal lactate반응이 나타날 수 있다.

## 2. Aerobic exercise testing

이런 검사의 중요한 가치는 aerobic energy system에 스트레스를 줌으로써, FAOD와 mitochondrial myopathy의 이상을 확인하는 것이다. Phosphorylase b kinase와 모든 다른 glycogenolytic, glycolytic defects에 대한 lactate반응은 sub-optimal lactate 반응을 보일 것이다. 그러나, 이러한 병들(phosphorylase b kinase제외)은 대개 병력으로 의심되고 forearm exercise testing에서 먼저 확인되어서 aerobic test를 할 필요가 없다. McArdle disease를 가진 환자가 지속되는 활동에서 증상(예, 오랜 걷기와 등산후 rhabdomyolysis)을 알게 되는 경우가 있고, 병력은 FAOD 또는 mitochondrial disease를 시사할 가능성이 있다. 그런 환자는 먼저

aerobic testing을 시행할 수 있다.

일반적으로 aerobic test은 cycle ergometer 또는 treadmill로 시행될 수 있고, 혈액에서 운동전 CK, lactate, 암모니아와 운동후(즉시 또는 1분후) lactate, 암모니아와 acylcarnitine을 확인한다(Figure 2). 운동에 의한 CK상승은 몇 시간이 걸리기 때문에 대개 운동 후 CK는 측정하지 않는다. Endurance exercise 동안의 exercise intensity는 산소의 소모( $\text{VO}_2$ )로 측정된다. 세포 레벨에서  $\text{VO}_2$ 는 cardiac output(heart rate \* stroke volume)과, 조직(arterial-venous oxygen content of blood)에 의한 말초에서의 산소 추출 능력이다.  $\text{VO}_2$ 는 room oxygen (20.93%)과 expire gas 사이의 차이를 분당 리터당 최소 환기량에 의해 나눈 %로 계산되는 total oxygen consumption이다.  $\text{VCO}_2$ 는 이산화탄소 생성량을 측정하는 것이며,  $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ 의 비(ratio)를 respiratory state exercise(RER)라고 부르며, steady state exercise 동안 소모되는 연소를 반영한다. Maximal  $\text{VO}_2$  ( $\text{VO}_{2\text{max}}$ ) exercise test 동안 강도(부하)와 속도(treadmill의 경우)는 환자가 maximal capacity와  $\text{VO}_2$  plateau에 도달할수록 점차 증가된다. 대개 RER은  $\text{VO}_{2\text{max}}$ 에서 1.12보다 많다.

RER이 위양성으로 증가하기 때문에 aerobic test은 적어도 2시간전에 금식해야 한다. 일반적으로 overnight fast 후 아침에 검사를 시행하고, 혈액채취후 즉시 고탄수화물 스낵을 제공한다. 만일, 환자가 공복에 의한 rhabdomyolysis 또는 공복에 의한 pigmenturia 또는 FAOD를 시사하는 강력한 병력을 가지고 있다면, overnight fast를 권하지 않고, 검사 2시간전 스낵을 먹도록 하고, 혈액채취 후에는 탄수화물을 제공한다.

Mitochondrial disorder에 대해서 많은 검사들이 제시되어 왔는데, 일반적으로 휴식기의 high lactate가 의심되는 mitochondrial myopathy에서 중증도의 민감도(60-70%)를 보이지만, 훌륭한 특이도(>90%)를 보인다. 운동검사는 운동후 lactate의 민감도를 향상시키지만, 매우 높은 RER(>1.4), 낮은  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , 높은 운동후 lactate는 mitochondrial disease에 대한 추가검사를 강력하게 시사하는 소견이다. Absolute와 relative 운동검사에 대한 debate가 있다. Absolute testing은 환자들이 정해진 시간 동안 일정하고 똑같은 부하를 주고 같은 부하에 대한 반응( $\text{VO}_2$ , RER, HR, ventilation)이 기록되기 때문에 추천된다. 반면, relative testing(symptom-limited  $\text{VO}_{2\text{max}}$ , or  $\text{VO}_{2\text{max}}$  의 70%)은 증상 제한적 검사로, 동기화

(motivation), 통증, 또는 다른 조절되지 않는 요소들이 검사에 영향을 끼칠 수 있다. Maximal test의 장점은  $\text{VO}_{2\text{max}}$ 가 결정될 수 있고, metabolic stress가 더 높다는 점이다. Testing mode와 상관없이, 정상인에 대한 정상수치를 확립하고, 환자에 대해서 검사하는 것이 중요하다. Mitochondrial myopathy에서 exercise testing은 0.63-0.75사이의 민감도를 지니며 0.7-0.9사이의 특이도를 보여준다.

대부분의 cardiopulmonary testing laboratory는 symptom-limited  $\text{VO}_{2\text{max}}$  test를 사용하고, nonmetabolic genetic exercise laboratory는 그 검사를 통해 정상수치를 확립한다. 예를 들면, resting acylcarnitine profile이 정상인 FAOD의 경우, 운동 후 확인될 수 있다. Low  $\text{VO}_{2\text{max}}$ 와 high RER에서 high resting response와 운동에 대한 exaggerated lactate response는 mitochondrial myopathy를 시사할 수 있다. 그러나, high postexercise lactate는 젊은 건강한 사람들이 심하게 운동하는 경우 종종 관찰되고, lactate의 상승은 mitochondrial 환자들에서 관찰될 수 있어, 검사의 sensitivity에 제한이 있다. 이런 경우, peak power에 대한 운동 후 lactate를 extrapolating하거나 주어진 부하에 대한 일정치 않은 cardiovascular response가 도움이 될지도 모른다. 또한, Glycogenolytic 또는 glycolytic defect가 의심되는 드문 경우, 운동후의 lactate의 증가가 보이지 않는 것은 추가 검사를 요한다.

그 외에 mitochondrial myopathy가 의심되는 경우, 진단의 민감도, 특이도를 높이기 위한 aerobic exercise testing들이 몇 가지 더 있다. 이를 테면, near-infrared spectroscopy, venous blood gas measurements, MR spectroscopy, cardiac output measurements 등이다.

## Disorders of glycogen metabolism with predominately dynamic features

### *Myophosphorylase deficiency/ McArdle's disease (GSD IV)*

McArdle's disease는 상염색체 열성 질환이고 167000명당 1명의 유병률을 가진 muscle glycogenolysis 중 가장 흔한 질환이다.<sup>4</sup> Myophosphorylase는 glycogen breakdown의 첫번째 스텝이다(Table 2). Exercise intolerance와 exercise-induced myalgia, cramp (or contracture)가 가장 흔한 증상으로, 전형적으로는 anaerobic (high density) exercise 중에 생기지만, 때로는 prolonged moderate activity 동안에 생기기도 한

다.<sup>5</sup> 다른 중요한 임상양상은 소아기나 청소년기에 증상이 생기고, CK가 1000U/I이상으로 올라간다는 점이다(Table 1 → Table 3).<sup>4,6</sup> 많은 환자가 second wind phenomenon을 인식하는데, 이는 지속되는 6-8분간의 low or moderate intensity exercise후에 발생한다.<sup>3,5</sup> Myoglobinuria는 반드시 필요한 임상양상은 아니며, 어떤 경우에는 환자의 반에서만 보고가 된다.<sup>4</sup> Dynamic symptoms과 함께, progressive irreversible weakness가 환자의 1/3에서 관찰되고, 대개 40세 이상이다.<sup>7</sup> 근위부의 대칭적, 또는 비대칭적 양상이 기술되어 있고, 최근에는 axial weakness도 보고된 바 있다.<sup>7,8</sup> Forearm exercise test에서 lactate나 pyruvate의 증가가 없다. 전형적인 근육조직검사 결과는 subsarcolemma glycogen blebs과 myophosphorylase에 대한 absent staining이다. 조직검사는 rhabdomyolysis 한달이내나 도중에 시행되어서는 안되는데, 그 이유는 재생되고 있는 근섬유가 non-muscle-specific isoforms의 enzyme을 표현함으로써 위음성을 일으킬 수 있기 때문이다. McArdle's disease가 임상적으로 강하게 의심되는 경우, myophosphorylase gene (PYGM)을 먼저 시행하고 조직검사를 미룰 수도 있다. PYGM 유전자에서 100개이상의 pathogenic variants가 알려져 왔다. 북미 또는 유럽에서 가장 흔한 변이는 pArg50X와 pGly205Ser이다.<sup>5,9</sup> 일본 환자에서 p.F710del 변이가 훨씬 더 흔하다.<sup>10</sup> 가장 최근의 코크란 리뷰에서 치료를 살펴보면, 매일 60mg/kg의 creatine의 복용, 운동전에 oral sucrose drink(75g) 복용 또는 carbohydrate-rich diet (65% carbohydrates, 20%fat, 15% protein)등이 있다.<sup>11</sup> 또한, 매일 Ramipril 2.5mg을 복용하는게 특별한 polymorphism (D/DACE)를 가진 환자에서 호전시켰다고 보고된 바 있다. 현재 주요한 consensus는 환자가 안전한(aerobic) 운동에 관한 교육을 받아야 한다는 것이다.

#### *Phosphofructokinase (PFK) deficiency / Tarui's disease (GSD VII)*

Phosphofructokinase (PFK) 결핍은 두번째로 흔한 glycolysis질환으로 여전히 매우 드문 상염색체 열성질환으로 현재까지 100 케이스가 알려져 있다.<sup>12</sup> 가장 흔한 증상은 McArdle disease와 비슷하지만, 다른 점은 PFK deficiency를 가진 환자는 free glucose를 사용할 수가 없어서, second wind phenomenon을 겪지 않는다.<sup>13</sup> 이 환자들은 glucose 주입시 증상이 악화된다. 이를 out of wind phenomenon이

라고 부르는데 이는 증가된 free glucose가 free fatty acid availability를 악화시킬 수 있기 때문이다. 또 다른 특징은 reticulocytosis, hyperuricemia, hyperbilirubinemia, anemia 등인데, 이는 phosphofructokinase가 PFKM(muscle), PFKP (platelet), PFKL(liver)이렇게 세개의 subunit으로 이루어져 있기 때문이다.<sup>12</sup> 세개의 다른 드문 양상은 juvenile-late onset proximal weakness, very rare severe infantile presentation,과 근육증상 없이 나타나는 hemolytic anemia이다.<sup>14,15</sup> 근육조직에서 PAS가 비정상일 수도 있지만, 정상일 수도 있으며, 뚜렷하게 감소된 또는 관찰되지 않는 PFK enzyme activity와 histochemical staining이 특징이다.<sup>16</sup> 근위 약이 고정된 경우, 조직검사를 해보면, vacuolar myopathy with polyglucosan deposit이 관찰된다.<sup>13</sup>

Disorders of glycogen metabolism with predominately dynamic features에는 McArdle disease와 Tarui's disease 외에도, Phosphorylase b Kinase (PHK) Deficiency (GSD Type IX), Phosphoglycerate Kinase (PGK) Deficiency, Phosphoglycerate Mutase (PGAM) Deficiency (GSD X), Lactate Dehydrogenase (LDH) Deficiency (GSD XI), Aldolase A Deficiency (GSD XII),  $\beta$ -Enolase Deficiency (GSD XIII), Phosphoglucomutase 1 Deficiency (PGM1; GSD XIV)등이 있다.

### Disorders of Glycogen Metabolism with Static Presentation

#### *Acid Maltase Deficiency / Pompe Disease (GSD II)*

Pompe disease는 상염색체 열성으로 글리코젠 degradation에 관여하는 lysosomal enzyme 인  $\alpha$ -1,4-glucosidase 의 결핍으로 일어나는 질환이다. Infantile onset은 비슷한 임상양상을 보이는데, 진행성 근위약, hypotonia, cardiomyopathy, 때때로 간비대와 허의 비대가 특징이며, fatal하다. 이 환자들은 enzyme activity가 아예 없거나 거의 없다. 후기발병형 Pompe disease는 (LOPD) 소아, 청소년기, 성인 발생이 있고, 임상적으로 다양한 모습을 보인다. 이 환자들은 일반적으로 residual enzyme activity를 보이는데, 가장 흔한 양상은 하지를 침범하는, 대칭적인 limb girdle weakness이다. 먼저 양측 axial weakness와 불완전한 rigid spine with scoliosis가 보고되었다. rhabdomyolysis 없이 근육통과 피로를 보이기도 한다. 또한, 안검하수부터 허의 위약감도 보고되었

고 드물게 myalgia가 동반되거나 동반되지 않는 CK의 상승만 관찰되는 무증상 환자들도 있다. 호흡기능은 적어도 진단시 환자의 1/3에서 관찰되고 드물게 첫 증상일 수도 있다. Nocturnal hypoventilation을 확인하고 sitting, supine position시의 forced vital capacity (FVC)를 측정하는 것이 중요하다. 환자의 80%에서 비정상적인 supine FVC를 보인다 (<80% of predicted).

또한, 흔하지 않은 임상양상중에는 부정맥, Wolf-Parkinson-White syndrome (WPW)도 알려져 있다. 환자의 적은 수이긴 해도, 심혈관질환이 증가할 수 있으며, 기저동맥의 dolichoectasia와 같은 동맥파리의 유병률이 증가한다고도 보고된 바 있다. 임상양상의 타입과 상관없이 환자의 90%에서 정상 1.5-10배정도의 CK의 상승이 알려져 있다. 대부분의 환자들이 비정상적인 근전도 소견을 보이고, 임상적인 myotonia가 없이 myotonic discharges가 보일때, 임상적으로 Pompe disease를 고려해보아야 한다. 임상가들이 Pompe disease를 의심한다면 GAA enzyme activity에 대한 blood-based assay가 적절한데, dried blood spot또는 whole blood도 다 가능하다. 만일 양성이라면, 확진 검사로써, GAA gene sequencing또는 조직에 기반한 GAA enzyme activity를 시행한다. 조직검사는 비정상적인 glycogen accumulation과 PAS 염색된 vacuole을 확인할 수 있으며, 정상적인 조직결과가 진단을 배제하지는 않는다. 200개 이상의 GAA 유전자 변이가 알려져 있고, 인종별로 predominant 변이는 없다. 정맥내 human recombinant GAA(Lymizyme)이 현재 infantile-onset, late-onset Pompe disease에 허가 받았다. 현재 LOPD환자에서 치료에 관한 consensus는 증상이 있는 모든 환자들 또는 객관적인 징후를 가지고 있는 무증상 환자들은 치료를 받는 걸 권고한다. 질병 유지를 위한 골다공증, scoliosis, 호흡장애 및 수면장애 관련된 이슈에 관한 모니터링인 the consensus treatment recommendations 60에서 다루고 있다. 모든 환자에서 2년 이상의 Enzyme replacement therapy의 효과와 더 심한 LOPD환자에서의 효과를 아직 불분명하다.<sup>61</sup>

#### Debrancher Deficiency / Cori-Forbes Disease (GSD III)

Debrancher (amylo-1,6-glucosidase) 결핍은 상염색체 열성질환으로 환자의 약 85%가 비정상을 보이는 간효소, 근육 효소, 심장근육 효소의 활성화에 기초해서 GSDIII로 분류된

다. GSDIIIa를 가진 대부분의 환자들은 infancy에 간비대, 저혈당, 작은키 또는 경련으로 나타나며, 성인이 된다고 호전되지 않는다. 증상이 늦은 청소년기나 청년기에 발생할 때, 발현증상이 대개 서서히 진행되는 위약감이다. 특이한 진찰소견은 intrinsic hand weakness, distal leg weakness또는 pes cavus이다. 흔하지 않게 환자들은 또한 피로감과 운동에 대한 불내성을 보이고, myoglobinuria는 보이지 않는다. 어떤 환자들은 진단되지 않는 간비대 또는 설명되지 않는 저혈당 증상의 병력을 가질지도 모른다. CK가 종종 정상 10배 이상 올라간다. Forearm test에서 lactate가 올라가지 않거나 약간 올라갈 수 있다. 특징적인 근전도 소견은 운동, 감각신경에서 prolonged latency또는 slowing이 환자의 30-50%에서 관찰된다. 근육조직은 흔하 vacuolar myopathy를 보이며, membrane bound되지 않는 abnormal glycogen accumulation이 동반되며, lipid vacuoles도 관찰된다. 진단은 근육에서 debranching enzyme activity결핍을 보이거나, 유발유전자인 AGL의 mutation analysis를 확인함으로써 가능하다. 비록 심근병과 부정맥이 드물게 보고되어 있지만, 최근의 가이드라인은 심초음파가 정상이라면 5년후에 반복하고, 심전도는 매년 시행할 것을 권고한다.

그 외에도, Brancher Enzyme Deficiency / Anderson Disease (GSD IV) 등이 있다.

### Disorders of Lipid Metabolism with predominately Dynamic Features

#### Carnitine Palmitoyltransferase II (CPT II) Deficiency

Carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) 결핍은 반복적인 myoglobinuria의 가장 흔한 원인이다. 이 질환의 가장 흔한 증상은 운동유발 피로이며, 환자의 15-20%에서 myoglobinuria가 없을 수도 있다. CPT II 효소는 미토콘드리아 matrix안쪽에 위치해 있고 long-chain acylcarnitines을 acyl-CoA derivatives로 전환시키고, 이는  $\beta$  oxidation에 사용된다(Figure 2).

McArdle disease와 달리, CPT II deficiency환자들은 감염, 공복, 추운날씨, 드물게 감정적 스트레스에 의해 유발되는 myoglobinuria를 보인다. 또한, 어떤 환자들은 주관적인 위약을 보임에도 불구하고, 객관적인 근위약은 매우 드물다. CK는 일반적으로 attack사이에는 정상이고, cramp는 드물며, forearm exercise test에서 lactate는 정상적으로 상승된



다. 심하지 않지만, 생명을 위협하는 호흡장애와 같은 증상과 근육병 타입에서 심한 rhabdomyolysis가 관찰된다. 두개의 혼하지 않은 임상양상으로 dysmorphic features를 가진 fatal neonatal onset과 간, 골격근, 심장근육의 이상을 보이는 infantile-onset이 있다. 후향적 데이터이지만, 혈청 acylcarnitine profile은 CPT II 결핍에 민감하고 특이적으로 보인다. Acylcarnitine profile 을 확인하는 대부분의 연구들은 attack-free 기간에 샘플링을 했고, 이는 민감하지 않다. 전기 생리학적 검사는 대개 정상이거나 비특이적이다. CPT2 유전자(chromosome 1p32) 검사는 진단을 확인하기 위한 가장 흔한 방법이다. 환자의 65-95%에서 p.S113L mutant allele이 확인된다. 치료에 대한 자료가 부족하고, 현재의 주 recommendation은 long chain fatty acid의 제한이다. Bezafibrate를 CPT II 결핍을 가진 6명의 성인에서 투여했을 때, rhabdomyolysis의 빈도가 줄었다고 보고했지만, 최근 12명의 CPT II 또는 VLCAD deficiency를 대상으로 시행한 randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study 에서 bezafibrate가 운동불내성을 향상시키지는 못했다.

그 외에도, Disorders of Lipid Metabolism with Predominately Dynamic Features 에 Disorders of  $\beta$ -Oxidation 이 있다.

## Disorders of Lipid Metabolism with Predominately Static Presentation

### Primary Carnitine Deficiency (PCD)

Systemic primary carnitine deficiency 또는 carnitine transporter deficiency 로 알려져 있는 Primary carnitine deficiency (PCD)는 infancy 또는 어린시절에 나타나는 상염색체 열성질환으로 carnitine transporter (OCTN2)의 결핍에 의해서 발생하며, carnitine wasting을 초래한다.

Carnitine은 미토콘드리아 막을 가로지르는 long chain fatty acid를 transport하는데 필요하다. Infantile presentation 은 저혈당, 간비대, 뇌병증과 함께 간수치, LDH, 암모니아의 증가가 특징이다. 어린 아이들에서는 심근병증, 저긴장증, 근위약과 함께 CK가 올라가기도 하는게 특징이다. Primary carnitine deficiency는 무증상이거나 비특이적인 피로도를 가진 성인여성에서 관찰되기도 한다.

Acylcarnitine profile은 매우 낮은 혈청 carnitine 수치를 보인다. 낮은 혈청 carnitine은 valproic acid나 cyclosporin

과 같은 약물이나 renal tubular dysfunction, carnitine이 부족한 parenteral feeding에서 이차적으로 나타날 수 있다. 근육조직은 type I 근섬유에서 lipid droplet을 보이고, 낮은 근육carnitine 수치를 보인다. chromosome 5q23.3에 위치한 OCTN2유전자인 SLC22A5의 gene sequencing을 통해서 진단이 가능하다.

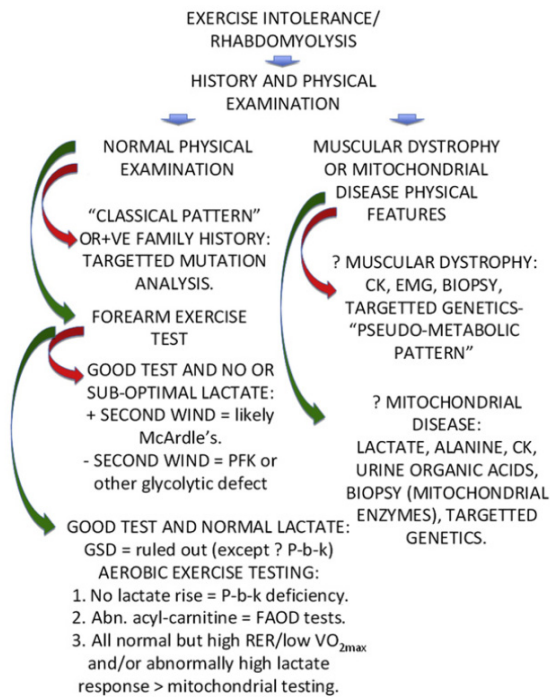
환자의 30%에서 sequencing이 음성일 수 있으므로 이런 경우, deletion, duplication에 대한 검사가 시행되어야 한다. 치료는 즉각적인 정맥내 혈당 공급이 필요하다. 장기적인 치료는 경우 L-carnitine공급이 필요하다.

The term “muscle carnitine deficiency” or “primary myopathic carnitine deficiency” 라는 용어가 proximal muscle weakness or pain with exercise, who have lipid accumulation on biopsy and low muscle carnitine levels 을 가진 환자에서 보고되었고, L-carnitine 공급으로 호전되었다.

### Mitochondrial Myopathies

미토콘드리아 근병증은 dysfunction of the electron transport chain, reduction of mitochondrial DNA (mtDNA) copy number (i.e., mtDNA depletion), impairment of mitochondrial protein translation or assembly, or abnormalities in the composition of the mitochondrial membrane 에 의해 생기며, 다양한 임상양상을 보인다. Kearns- Sayre syndrome, mitochondrial encephalopathy lactic acidosis and stroke-like episodes

(MELAS), and myoclonic epilepsy with ragged red fibers (MERRF)와 같이 뚜렷한 임상양상을 보이는 증후군들이 있고 그런 경우에는 유전자 검사를 바로 시행하기도 한다. 그러나, 대부분의 경우 근육침범만 있는 경우와 같이, 진단이 어려울 수 있다. 다른 대사성 근육병과 마찬가지로 미토콘드리아 근병증은 dynamic symptom이나 fixed weakness또는 두개다 같이 나타나기도 한다. Dynamic symptoms은 증상이 경미할 수 있고, 간헐적인 운동불내성과 운동후의 피로가 myoglobinuria와 동반되기도 동반안되기도 한다. 증상이 심할 경우 운동에 의해 유발되는 호흡곤란이나 rhabdomyolysis 가 있을 수 있다. Fixed or progressive muscle weakness인 경우, weakness의 distribution이 proximal, distal, 양쪽다일 수도 있고, 사지의 일부분만 침범할 수도 있다. 미토콘드리아 병의 양상인 안검하수 또는 lactate의 상승은 없을 수도 있



**Figure 3.** Metabolic myopathy가 의심되는 환자(rhabdomyolysis, exercise intolerance, positive family history, and symptoms)에서 proposed diagnostic pathway. 만일 모든 검사가 정상이라면, 환자의 rhabdomyolysis가 이러한 질환에 의해서 발생했을 가능성이 적다. 그럴 때는 CK, creatinin, acylcarnitine, FFA, ketone, lactate, 소변 myoglobin, liver function test, thyroid stimulating hormone, viral serology, hemolysis screen등을 알아보아야 한다.

고, 근육 조직검사는 비특이적인 dystrophic feature를 보일 수도 있다.

## 결론

대부분의 진단은 병력으로부터 온다. 고강도 운동에서 나타나는 cramp, pigmenturia는 glycolysis/glycogenolysis에서의 결함을 의미하고, 공복시 또는 질병상태에서 오랜 기간의 운동후 나타나는 myalgia, cramp, pigmenturia는 FAOD 또는 mitochondrial disease를 의미할 지도 모른다. Exercise testing은 이러한 질환들을 진단하고 정상을 배제하는데 유용하다. 일반적으로 고강도의 운동에서 증상을 갖는 환자들은 먼저 forearm exercise test를 시행해야 하고, mitochondrial myopathy또는 FAOD가 의심되는 환자에서는 aerobic exercise test를 시행해야 한다. Exercise testing은 병력과 진찰의

연장선이나, 진단이 매우 확실한 경우는 반드시 필요하지 않다. 예를 들면, 감각신경청력소실, 2형 당뇨병, 뇌졸중 같은 에피소드를 가진 환자가 근육조직 검사후 3243결과를 시행하고 MELAS로 진단된 경우라면, 필요하지 않다. 반대로 어릴 때, 감기와 함께 pigmenturia의 병력이 있는 환자가 3시간 자 전거를 탄 후 운동에 의한 rhabdomyolysis를 보이는 경우, 먼저 acylcarnitine profile (유발 없이도 올라갈 수 있고, 때때로 VLCAD, TFP, CPT2와 같은 유전적 결함을 의미할 수 있다)에 대해서 검사해야 한다. 마지막으로, metabolic myopathy가 의심되는 환자에서 exercise testing에 대한 실제적인 접근의 모식도는 다음과 같다(Figure 3).

## References

1. Tarnopolsky M. Exercise testing in metabolic myopathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23(1):173-86, xii.
2. Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Ann Neurol* 2002;52(2):153-9.
3. Vissing J, Haller RG. The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 2003;349(26):2503-9.
4. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, Garcia-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(3):322-8.
5. Quinlivan R, Buckley J, James M, Twist A, Ball S, Duno M, et al. McArdle disease: a clinical review. 2010;81(11):1182-8.
6. Vieitez I, Teixeira S, Fernandez JM, San Millan B, Miranda S, Ortolano S, et al. Molecular and clinical study of McArdle's disease in a cohort of 123 European patients. Identification of 20 novel mutations. *Neuromuscul Disord* 2011;21(12):817-23.
7. Nadaj-Pakleza AA, Vincitorio CM, Laforet P, Eymard B, Dion E, Teixeira S, et al. Permanent muscle weakness in McArdle disease. *Muscle Nerve* 2009;40(3):350-7.
8. Witting N, Duno M, Piraud M, Vissing J. Severe axial myopathy in McArdle disease. *JAMA Neurol* 2014;71(1):88-90.
9. Martinuzzi A, Schievano G, Nascimbeni A, Fanin M. McArdle's disease. The unsolved mystery of the reappearing enzyme. *Am J Pathol* 1999;154(6):1893-7.
10. Sugie H, Sugie Y, Ito M, Fukuda T, Nonaka I, Igarashi Y. Genetic analysis of Japanese patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): single-codon deletion in exon 17 is the predominant mutation. *Clin Chim Acta* 1995;236(1):81-6.
11. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and



- nutritional treatment for McArdle disease (Glycogen Storage Disease type V). *Cochrane Database Syst Rev* 2010(12): CD003458.
12. Musumeci O, Bruno C, Mongini T, Rodolico C, Aguenouz M, Barca E, et al. Clinical features and new molecular findings in muscle phosphofructokinase deficiency (GSD type VII). *Neuromuscul Disord* 2012;22(4):325-30.
13. Haller RG, Vissing J. No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 2004;62(1): 82-6.
14. Nakajima H, Raben N, Hamaguchi T, Yamasaki T. Phosphofructokinase deficiency; past, present and future. *Curr Mol Med* 2002;2(2):197-212.
15. Malfatti E, Birouk N, Romero NB, Piraud M, Petit FM, Hogrel JY, et al. Juvenile-onset permanent weakness in muscle phosphofructokinase deficiency. *J Neurol Sci* 2012; 316(1-2):173-7.
16. Vives-Corrons JL, Koralkova P, Grau JM, Manu Pereira Mdel M, Van Wijk R. First description of phosphofructokinase deficiency in Spain: identification of a novel homozygous missense mutation in the PFKM gene. *Front Physiol* 2013;4: 393.
17. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin-associated neuromyotoxicity. *Timely topics in medicine Cardiovascular diseases*. 2005;9:E26.
18. Haller RG, Wyrick P, Taivassalo T, Vissing J. Aerobic conditioning: an effective therapy in McArdle's disease. *Annals of neurology* 2006;59(6):922-8.
19. Tarnopolsky M. Exercise testing as a diagnostic entity in mitochondrial myopathies. *Mitochondrion* 2004;4(5-6):529- 42.
20. Tarnopolsky M, Stevens L, MacDonald JR, Rodriguez C, Mahoney D, Rush J, et al. Diagnostic utility of a modified forearm ischemic exercise test and technical issues relevant to exercise testing. *Muscle & nerve* 2003;27(3):359-66.
21. Hogrel JY, Laforet P, Ben Yaou R, Chevrot M, Eymard B, Lombes A. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. *Neurology* 2001;56(12):1733-8.
22. Jeppesen TD, Olsen D, Vissing J. Cycle ergometry is not a sensitive diagnostic test for mitochondrial myopathy. *Journal of neurology* 2003;250(3):293-9.
23. Finsterer J, Milvay E. Stress lactate in mitochondrial myopathy under constant, unadjusted workload. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 2004;11(12):811-6.