코로나19 백신접종 후 횡문근융해로 발견한 5형당원축적병

고려대학교구로병원 신경과

김호규, 김예은, 이혜림

A Case of Glycogen Storage Disease Type V with Rhabdomyolysis after COVID-19 Vaccination

Hokyu Kim, MD, Ye-eun Kim, MD, Hye Lim Lee, MD

Department of Neurology, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

KEYWORDS

Glycogen storage disease type V,
Rhabdomyolysis,
COVID-19 vaccine

Glycogen storage disease (GSD) type V, also known as McArdle's disease, is an autosomal recessive genetic disease caused by a mutation of the PYGM gene related to the synthesis of the myophosphorylase enzyme. Here, we presented the case of an 83-year-old woman who was admitted for progressively worsening weakness of her legs due to rhabdomyolysis after a COVID-19 vaccination. In the muscle biopsy, myopathy with subsarcolemmal glycogen accumulation was revealed and she was diagnosed with a mild form of GSD type V. Although COVID-19 vaccines are generally safe and encouraged for everyone, adverse events following COVID-19 vaccinations are increasing. We should pay attention to the side effects of COVID-19 vaccination including rhabdomyolysis.

코로나19 (COVID-19)의 세계적인 대유행이 지속되면서 전 세계적으로 코로나19 예방접종이 권장되고 있다. 코로나19 예방접종은 2020년 12월 유럽에서 승인되었으며, 이후로 여러 나라에서 긴급 사용이 승인되었다. 하지만 백신과 관련한 이상 반응을 관찰할 시간이 충분하지 않아 지난 1년 동안 코로나19 예방접종 후의 다양한 이상 반응이 지속적으로 보고되었고, 이 중 횡문근융해증에 대한 보고도 있었다.¹⁻⁴

5형당원축적병(glycogen storage disease type V, muscle phosphorylase deficiency)인 맥아들 병(McArdle's disease)은 국내 유병률이 알려져 있지 않은 드문 상염색체 열성유전 질환으로 해당 작용(glycogenolysis)에 관여하는 유전자 PYGM의 변이로 인해 발생한다고 알려져 있다. 본 증례에

서는 코로나19 예방접종 이후에 발생한 횡문근융해증 및 근위약감으로 내원하여 근육 조직 검사에서 5형당원축적병으로 진단된 환자를 보고하고자 한다.

증 례

83세 여자 환자가 2021년 5월 말경 발생한 양하지 위약감을 주소로 입원하였다. 기저질환으로 혈압, 당뇨, 고지혈증이 있었고 스타틴을 비롯한 관련 약제를 복용하고 있었다. 이전에 보행장애, 근육통 등의 증상은 없었으며 운동 이후 발생하는 근력 저하나 근육통 등 근병증을 의심할 만한 증상은 보고하지 않았고, 근육병의 가족력도 없었다. 환자는

Received: November 16, 2021 / Revised: December 12, 2021 / Accepted: December 14, 2021

Address for correspondence: Hye Lim Lee, MD

Department of Neurology, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
Tel: +82-2-2626-3174, Fax: +82-2-2626-2249, E-mail: raim.hillee@gmail.com

2021년 4월 23일과 2021년 5월 14일 핵산 백신(messenger RNA vaccine)인 Pfizer-BioNTech 코로나19 백신접종을 시행하였으며 2차 접종 수일 후부터 근육통이 발생하였다. 개인 의원에서 진통소염제를 처방받아 복용하였으나 증상의 호전이 없었고, 약 2주 후부터는 하지위약감이 진행하였으며 2021년 6월 18일 입원 당시에는 하지의 근위부 위약감으로 인해 독립 보행이 불가능하였다.

신경학적 검진에서 양하지의 근력이 고관절 부위의 굴전, 신전, 내전에서 Medical Research Council (MRC) 척도 3 정도로 비교적 대칭적인 근위약감이 관찰되었고, 슬관절 신전은 MRC 척도 4였다. 감각 저하는 없었다. 건반사에서는 감소하였으며 근위축이나 근비대는 관찰되지 않았다. 혈액 검사에서 당화혈색소 6.3%, 근육효소수치(creatine kinase, CK) 4,776 IU/L (참고치 29-145 IU/L), 아스파라진산 아미노전달효소(aspartate aminotransferase) 576 IU/L (참고치 10-36 IU/L), 알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase)

588 IU/L (참고치 5-36 IU/L) 심장형 크레아틴키나제(CK-MB) 14.40 ng/mL (참고치 0-3.61 ng/mL)로 상승하였다. 자가 면역 항체 검사에서 antineutrophil cytoplasmic antibody 1:40 양성 반응을 보였으나 myeloperoxidase, PR-3를 포함한 그 외의 자가 항체 검사는 음성 소견이었고, 부수종양 항체도 음성이었다. 소변 검사에서 혈뇨는 관찰되지 않았으며, 소변색의 변화도 없었다. 신경전도 검사는 정상이었으며, 근전도 검사에서 우측 삼각근, 위팔두갈래근, 위팔세갈래근, 안쪽넓은근의 비정상 자발 전위를 동반한 진폭이 작고 지속시간이 짧은 다상성 운동단위활성전위의 조기동원양상이 관찰되었다. 근육 자기공명영상 검사에서는 양측 상지의 큰가슴근, 가시위, 아래근, 좌측 삼각근, 좌측 하지의 긴모음근 및 짧은모음근, 안쪽넓은근, 양측 속폐쇄근 및 바깥폐쇄근, 가쪽 및 중간넓은근의 T2강조영상 고신호 강도를 보여 염증성 근질환을 의심하였다(Fig. 1A). 가쪽넓은근에서 근육 조직 검사를 시행하였으며 광학현미경 조직

Figure 1. (A) The muscle magnetic resonance imaging shows high signal intensity on T2-weighted images of the left adductor longus and brevis, left vastus medialis, both obturator internus and externus muscles, vastus intermedius, and lateralis muscles. (B) Electro-microscopy ultra-thin sections show myofibers with mild size variations. Subsarcolemmal glycogen accumulation (arrows) is present in some myofibers, and a small number of fat vacuoles are seen in the myofibers (upper, $\times 8,000$; lower, $\times 30,000$).

소견에서는 경미한 근섬유 크기의 변이 및 공포(vacuoles)가 관찰되었고, 전자현미경에서는 근섬유 위축과 함께 subsarcolemma 부분의 당원 축적이 관찰되어, 경한 5형당원축적병으로 진단하였다(Fig. 1B). 근육 조직 검사 결과 확인 후, 아래팔허혈운동부하 검사 및 유전자 검사 필요성을 설명하였으나 환자는 하지 위약감 및 통증이 모두 회복된 상태로 추가적인 검사 진행은 원하지 않았다.

환자는 특별한 치료 없이 지속적인 수액 요법을 받았으며 이후 약 10일에 걸쳐 creatine phosphokinase 수치는 정상 범위로 감소하였고, 약 3주에 걸쳐 하지 위약감에 호전을 보여 퇴원 시 독립 보행이 가능하였다(Fig. 2).

고 찰

본고에서 83세까지 근육병과 관련한 특별한 임상 증상을 호소하지 않았던 환자가 코로나19 예방접종을 시행하고 횡문근융해 및 하지 근위약감을 주소로 내원하여 최종적으로 경한 5형당원축적병으로 진단된 증례에 대해 보고하였다. 환자의 근육 조직 검사에서 당원 침착 및 근섬유의 퇴행성 변화가 관찰되어 5형당원축적병을 고려하였으며 확진을 위한 유전자 검사는 시행하지 못하였다. 이전에도 5형당원축적병을 횡문근융해 및 전자현미경 이상 소견을 통해 진단한 국내 증례 보고가 있어 이 환자도 유전자 검사는 시행하지 않았으나 5형당원축적병으로 진단하고 보존적으로 치료하였다.⁵

5형당원축적병은 11q13에 위치하는 PYGM (myophospho-

ralase) 유전자 이상에 의해 발생하는 상염색체 열성유전질환으로 소아기 후기 또는 성인기에 주로 증상이 나타난다.⁶ 운동할 때 근육통, 근경련 등이 흔히 발생하며, 처음 증상이 나타났을 때 운동의 강도를 줄이거나 잠깐 쉬었다가 다시 운동을 하면 훨씬 쉬워지는 세컨드윈드현상(second wind phenomenon)이 특징적이다. 혈액 검사에서 CK 상승이 관찰되며, 심한 운동 후에는 간헐적인 미오글로빈뇨, 암모니아, 이노신(inosine), 히포잔틴(hypoxantine), 요산의 증가가 나타날 수 있다. 아래팔허혈운동부하 검사(Ischemic forearm exercise test)를 시행하였을 때, 암모니아는 정상적으로 상승하지만 젖산 상승이 없는 경우에 당원축적병을 의심할 수 있으며, 근육 조직 검사 및 유전자 검사를 통해 확진할 수 있다. 특별한 치료법은 없으며, 운동 전에 포도당이나 과당이 포함된 당류를 섭취함으로써 운동으로 유발되는 횡문근융해를 예방할 수 있다. 청소년기에 진단받는 환자가 대부분이지만, 고령에서 특별한 증상 없이 지내다가 횡문근융해, 위약감, 운동불내성으로 뒤늦게 5형당원축적병으로 진단받은 사례들도 있으며 기존 코호트 연구에서도 약 15% 정도의 환자는 50세 이상에서 진단받는 것으로 확인되었다.^{7,8} 고령에서 진단된 환자들은 평소에 근육병을 시사하는 임상 증상이 없었던 것으로 미루어, 본 증례의 환자처럼 정도의 5형당원축적병으로 경미한 증상을 보이다가 특정한 유발요인으로 인해 횡문근융해 등의 이상 소견이 발생하고 조직 검사 등에서 진단되었을 가능성이 있겠다. 이러한 사례를 근거로 고령의 환자가 특별한 원인 없이 횡문근융해나 진행하는 위약감을 보일 때 5형당원축적병을 감별하는

Figure 2. Flowchart of the timeline of COVID-19 vaccination and the patient's clinical symptoms. The serum levels of creatine kinase (CK) rapidly decreased over 10 days.

것을 권유하기도 한다.

기존에 코로나19 감염증 이후에 발생한 횡문근융해에 대한 증례보고들이 있었으며 이는 바이러스의 세포내 침입, 사이토카인과 연관된 근육세포의 손상과 관련이 있을 것으로 생각하였다.⁹⁻¹¹ 최근에는 코로나19 백신접종 이후 발생한 횡문근융해에 대한 증례들이 보고되고 있는데, 이는 핵산 백신이나 바이러스 벡터 백신 모두에서 나타났다.^{1-3,12,13} 이들은 접종 후 하지 근육통, 근위약감으로 내원하여 횡문근융해로 진단받고 치료하였으며, 대부분 수액 치료 이후 회복되는 경과를 보였다. 보고된 증례 중 스타틴 제제를 복용하던 환자에게 백신접종 후 횡문근융해가 발생한 경우도 있었으며, 이전에 5형당원축적병 환자가 rosuvastatin 제제를 복용하면서 횡문근융해를 보인 경우도 있어 본 증례의 환자도 스타틴 제제로 인한 횡문근융해의 발생을 고려하였다.¹⁴ 하지만 이 환자는 스타틴 제제를 수년째 동일한 약제로 용량 변경 없이 복용하였고, 기존에는 피로, 근경련, 위약감 등의 이상 반응을 겪은 적이 없었기 때문에 해당 약제와 관련한 근육병은 배제하였다. 또한 기존 보고 중 carnitine palmitoyltransferase II deficiency 환자에게 코로나19 백신접종 이후 횡문근융해가 발생한 경우도 있어, 기저 근육질환이 있는 경우, 백신접종에 의해 횡문근융해증이 발생할 가능성이 더 높은지에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.¹⁵

핵산 백신접종 이후 횡문근융해가 발생하는 기전은 아직 명확하지 않지만, 핵산 백신에서 사용하는 RNA 자극물질이 기존에 인체의 면역체계에 노출된 적이 없기 때문에, 이러한 자극이 톨유사수용체(toll-like receptor)를 활성화시키고 면역 반응을 유발할 것이라 추정하기도 한다.¹⁶ 2021년 6월을 기준으로 미국 예방접종이상반응보고시스템(CDC Vaccine Adverse Event Reporting System)에 111예의 횡문근융해가 보고되어 비교적 흔한 코로나19 백신 부작용일 가능성이 있으므로 향후 백신접종 후 횡문근융해의 발생 기전에 대한 대규모 연구가 이루어질 것으로 기대한다.

코로나19 백신접종 후에 발생한 이상 반응으로 기존의 근육병이 악화되거나 근염이 발생한 경우가 종종 보고되고 있으며, 이 환자의 증례와 같이 기존에 알지 못하던 근육병을 진단받게 되는 예도 있을 수 있다.^{17,18} 코로나19 백신접종이 계속되는 상황에서 백신접종 이후 발병한 이상 반응을 주의 깊게 관찰하면서 정확한 진단을 통해 기저질환을 명확히 하는 것이 환자의 장기적인 예후를 예측하는 데 도움이 될 것이라 생각하며 코로나19 백신접종 후 발생하는 근육통 및 근위약감에 대해서도 임상 의사로서 주의를 기울여 모니터링해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Ajmera KM. Fatal case of rhabdomyolysis post-COVID-19 vaccine. *Infect Drug Resist* 2021;14:3929-3935.
2. Faissner S, Richter D, Ceylan U, Schneider-Gold C, Gold R. COVID-19 mRNA vaccine induced rhabdomyolysis and fasciitis. *J Neurol* 2021 Aug 25. [Epub]. DOI: 10.1007/s00415-021-10768-3.
3. Gelbenegger G, Cacioppo F, Firbas C, Jilma B. Rhabdomyolysis following Ad26.COV2.S COVID-19 vaccination. *Vaccines (Basel)* 2021;9:956.
4. Nassar M, Chung H, Dhayaparan Y, Nyein A, Acevedo BJ, Chicos C, et al. COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: case report with literature review. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:102170.
5. Lee S, Kang E, Kim Y, Lee BH, Kim GH, Yoo HW. The clinical and genetic characteristics of three Korean patients with glycogen storage disease type V (McArdle disease). *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2016;16:93-101.
6. Angelini C. Glycogenosis type 5, McArdle disease. In: *Genetic Neuromuscular Disorders*. Berlin: Springer, Cham, 2014;217-219.
7. Felice KJ, Schneebaum AB, Jones HR Jr. McArdle's disease with late-onset symptoms: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:407-408.
8. Joshi PR, Deschauer M, Zierz S. McArdle disease: clinical, biochemical, histological and molecular genetic analysis of 60 patients. *Biomedicines* 2020;8:33.
9. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1618-1620.
10. Singh B, Kaur P, Mechineni A, Maroules M. Rhabdomyolysis in COVID-19: report of four cases. *Cureus* 2020;12:e10686.
11. Valente-Acosta B, Moreno-Sanchez F, Fueyo-Rodriguez O, Palomar-Lever A. Rhabdomyolysis as an initial presentation in a patient diagnosed with COVID-19. *BMJ Case Reports CP* 2020;13:e236719.
12. Mack M, Nichols L, Guerrero DM. Rhabdomyolysis secondary to COVID-19 vaccination. *Cureus* 2021;13:e15004.
13. Elias C, Cardoso P, Gonçalves D, Vaz I, Cardoso L. Rhabdomyolysis following administration of comirnaty[®]. *Eur J Case Rep Intern Med* 2021;8:002796.
14. Lorenzoni PJ, Silvado CE, Scola RH, Luvizotto M, Werneck LC. McArdle disease with rhabdomyolysis induced by rosuvastatin: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007;65:834-837.
15. Tan A, Stepien KM, Narayana STK. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency and post-COVID vaccination rhabdomyolysis. *QJM* 2021;114:596-597.
16. Dalpke A, Helm M. RNA mediated toll-like receptor stimulation in health and disease. *RNA Biol* 2012;9:828-842.
17. Blaise M, Rocher F, Spittler H, Sanchez A, Lanteri E, Coco L, et al. Severe necrotizing myopathy after COVID-19 vaccine with BNT162b2 and regimen with ipilimumab plus nivolumab in a patient with advanced melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021 Oct 17. [Epub]. DOI: 10.1111/jdv.17760.
18. Fitzsimmons W, Nance CS. Sudden onset of myelitis after COVID-19 vaccination: an under-recognized severe rare adverse event [Internet]. Rochester (NY, USA): SSRN; c2021 [cite 2021 Dec 21]. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3841558.