

# Common and Uncommon Small Fiber Neuropathy



오 지 영

건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Jeeyoung Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center

Peripheral neuropathies selectively or predominantly involving small caliber nerve fibers, A $\delta$  and C fibers, are classified as small fiber neuropathy (SFN). The causes of SFN are numerous, encompassing from relatively common to extremely rare conditions. Clinical features of SFN are typically burning pain and impaired thermal and pinprick sense while deep sensory is preserved. Though it is not common condition, it may provide important clue to differential diagnosis of peripheral neuropathy, even leading to discover treatable neuropathy. In this lecture, I will describe clinical manifestation and diagnosis of common and uncommon SFN.

**Keywords:** Small fiber neuropathy, Prediabetes, Fabry disease, Familial amyloidotic polyneuropathy

## 서 론

소섬유신경병(small fiber neuropathy, SFN)은 감각 신경 중 직경이 가는 A $\delta$ 섬유와 C 섬유를 선택적으로 침범하거나 주로 침범되는 말초신경병을 총칭한다. 일반적인 다발신경병증과 같이 길이-의존양상을 보이기도 하지만 국소적 혹은 전신에 증상이 나타날 수 있으며, 지속적이거나 발작적이기도 하고 통증을 동반하거나 그렇지 않을 수도 있다. SFN은 비교적 드문 질환군에 속하고 여러 원인들에 의해 발생하지만(표 1) 특징적인 임상증상 때문에 말초신경병증의 감별 진단에서 중요하게 다뤄진다. 본고에서는 여러 원인 중 비교적 흔한 경우라 할 수 있는 내당능장애와 연관된 SFN과 홍색사지통증, 또 드문 질환이지만 최근 진단이 중요성이 부각되고 있는 파브리병, 아밀로이드신경병증에 대해 다루고자 한다.

## Neuropathy in prediabetes

당뇨전단계(prediabetes)는 혈당이 정상보다는 높지만 당뇨병의 진단 기준에는 미치지 못하는 경우로, 공복고혈당(impaired fasting glucose, IFG)과 내당능장애(impaired glucose tolerance, IGT)가 있다. 양자 모두 신경계 합병증을 유발할 수 있으나 주로 내당능장애가 소혈관을 침범하여 말초신경병증을 유발하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup>

### 1. 임상 양상

원인 미상의 말초신경병증 환자의 약 40~50%에서 내당능장애가 발견되는 것으로 보고된다. 이는 비슷한 연령대에서 내당능장애 유병률이 약 15%임을 고려한다면 상당히 높은 비율이다.<sup>2</sup> 일반적으로 내당능장애에서 보이는 신경병증은 당뇨신경병증에서 보이는 신경병증보다 덜 심한 것으로 보고되었는데, 이는 신경전도검사에서 진폭감소나 신경전달속도 감소 폭이 적기 때문이며, 증상 자체가 경하다고 보기는 어렵다. 오히려 내당능장애에 의한 신경병증은 소신경 섬유가 주로 손상되기 때문에 화끈거리고 타는 듯한 느낌과 통증이 다양한 정도로 나타날 수 있다. 자율신경섬유가 침범되면 기립불안정증, 기립저혈압, 눈부심, 배뇨장애 등 여러 증상들이 나타날 수 있다.

Jeeyoung Oh, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University Medical Center, 120-1

Neungdong-no, Kwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

TEL: +82-2-2030-7564 FAX: +82-2-2030-5169

E-mail: serein@kuh.ac.kr

## 2. 발병 기전

당뇨병신경병증의 원인이 다양하고 아직 완전히 밝혀지지 않은 것과 마찬가지로 내당능장애에 의한 신경병증도 여러 원인들이 상호 작용을 하며 복잡하게 얽혀있을 것으로 보고 있다. 식후 고혈당에 의해 산화스트레스가 증가하고 protein kinase C와 polyol pathway가 활성화됨으로써 advanced glycation end product가 축적되고 이것이 직접적으로 신경독성을 유발하게 된다. 동물 실험에서도 식후 고혈당을 반복적으로 유발시키면 후근절신경원세포와 슈반세포가 고사하는 것이 입증되었다.<sup>3</sup>

한편 내당능장애 환자들 중 비만, 고지혈증을 가지고 있는 환자들에서 신경병증 증상을 보이는 경우가 많은 점에 비추어 고혈당 자체보다는 이에 동반된 대사증후군이 보다 중요한 원인이라는 주장도 있다. 실제 비만 환자에서 혈중 tumor necrosis factor-alpha가 증가되어 있어 산화스트레스와 혈관내피세포 손상에 취약한 것으로 보고된다. 또 LDL-콜레스테롤은 동물 실험에서 신경세포 고사를 초래하는 산화스트레스를 유발하여 고혈당에 의한 스트레스를 배가시켰다.<sup>4</sup>

## 3. 진단

경구당부하검사로 내당능장애 존재를 진단한다. 공복 혈당과 75 g 설탕물을 마시고 2시간 후에 혈당을 측정하는데, 기준은 약간씩 상이하다. WHO는 140~200 mg/dL인 경우로, 미국당뇨병협회(American Diabetes Association)는 140~200 mg/dL 사이면서 당화혈색소가 5.7~6.4%인 경우로 정의한다. 그러나 여러 연구에서 당화혈색소 수치와 IFG나 IGT 사이의 연관관계가 없는 것으로 보고되므로<sup>5</sup> 경구당부하검사가 가장 중요한 의미를 가진다.

통상의 SFN과 마찬가지로 신경전도검사는 정상 소견을 보일 수 있으며, 정량적땀분비축삭반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART)에서 땀분비반사가 저하된 것을 확인할 수 있다. 피부생검으로 intraepidermal nerve fiber density (IENFD)를 측정하거나 모양 변화를 볼 수도 있으나 아직은 상업적으로 이루어지는 검사는 아니다. 최근 각막동일초점현미경(corneal confocal microscopy)으로 각막신경섬유밀도와 길이를 측정하는 방법이 소개되었으며, 초기 신경병진단과 추적 진료에 유용함이 보고되었다.<sup>6</sup> 그러나 고가의 검사 장비로 아직은 연구 목적으로 시행되는 단계인 만큼 상업적인 이용은 요원하다.

## 4. 치료

SFN에서 내당능장애를 진단하는 것은 증상을 완화시킬 수 있을뿐더러 적극적인 혈당관리로 실제 신경병증이 회복될 수 있다는 것이다. Impaired Glucose Tolerance Neuropathy Study에서는 2년 간 엄격한 혈당관리와 체중감소, 운동요법을 통해 신경병 증상과 신경전도검사결과, QSART결과가 모두 호전되는 것을 보여주었고, 피부생검을 통해 IENFD가 증가하는 것을 입증하였다. 또 Steno-2 연구에서는 적극적인 혈당, 혈압, 고지혈증 관리를 받은 내당능장애 환자에서 심장 자율신경병증이나 관상동맥, 뇌혈관 합병증 발생이 현저히 줄어드는 것을 보여주었다.<sup>1</sup>

당뇨병신경병증은 발생하면 진행이 멈추거나 회복되지 않는다는 점을 고려하면, 내당능장애와 연관된 신경병증은 치료 가능한 말초신경병증이라고 할 수 있다. 따라서 신경병 통증에 대한 대증치료뿐 아니라 환자의 생활습관을 교정하고 정기적인 운동과 식이요법을 통해 비만, 고지혈증을 함께 치료해 나가는 것이 매우 중요하다.

## Erythromelalgia

홍색사지통증(erythromelalgia, 이하 EM)은 erythro (red), melos (extremity), algos (pain)의 복합어로, 간헐적으로 사지의 열감과 홍색 피부색 변화, 통증의 세가지 증상을 보이는 드문 증후군이다. 1834년 처음 기술된 이래 erythralgia, erythermalgia, 'angry, backfiring, C-nociceptor (ABC)' syndrome 등 다양한 이름으로 불리다가 1878년 Mitchell에 의해 erythromelalgia로 명명되었다. 일부에서는 EM을 피부과 질환으로 잘못 오인하는 경우도 있으나, 최근 밝혀지고 있는 사실들을 보면, EM이 세신경섬유(small fiber) 이상에 의한 만성 신경병성 통증임은 부인의 여지가 없다.<sup>7</sup>

EM은 그 자체로서도 심한 통증으로 환자의 삶의 질을 떨어뜨리지만, 이환된 환자들에서 혈관질환, 악성 종양이나 원인 미상에 의한 사망률이 일반인들보다 높은 것으로 나타나 기저 질환을 찾아내고 적극적으로 치료하는 것이 필요하다.

## 1. 임상양상

간헐적 혹은 지속적인 사지 말단의 통증과 피부의 홍색 변화, 부종을 특징으로 하는데, 귀(홍색귀증후군)와 얼굴을 선택적으로 침범하기도 한다. 운동, 주위 온도 상승, 매운 음식이나 술에 의해 유발되거나 악화되고 침범 부위를 차게

하면 완화되는 특징을 보인다. 때문에 환자들은 수시로 침범된 사지를 얼음물에 담그거나 차가운 물건에 대고 있으려 해서 이로 인해 동상에 걸리기도 하며, 심하면 피부궤양과 이양성 변화가 동반된다. 피부홍조가 심해질수록 통증도 심해지는 양상을 보이며, 증상이 없는 경우 사지의 피부색이 정상이기도 하나 레이노증후군과 유사하게 차갑고 청백색을 띠는 경우도 있다. 복합부위통증증후군(complex regional pain syndrome, CRPS)의 warm stage에서도 이환 부위의 국소 혈류 증가로 피부의 홍조변화와 부종, 통증이 나타나 EM과 유사한 증상을 보이므로 감별이 필요한데, EM의 경우 차갑게 하면 증상이 완화되는 반면 CRPS에서는 통증이 악화되는 양상을 보이며 EM과 달리 CRPS는 주로 일측성으로 증상이 나타난다.

## 2. 분류 및 발생기전

### (1) 특발성 홍색사지통증

기저 질환이 동반되지 않는 경우로, 최근 가족성 홍색사지통증 환자들에게서 chromosome 2q에 위치한 SCN9A 유전자 변이가 발견됨으로써 channelopathy의 일종임이 밝혀졌다.<sup>8</sup> SCN9A 유전자는 전압작동소디움통로의 하나인 Nav1.7을 부호화(encoding)하는데 뱀뿌리신경절과 교감신경절 신경세포에 선택적으로 분포한다. Nav1.7은 활동전위를 증폭시키는 역할을 하는데 과오돌연변이(missense mutation)에 의해 toxic gain of function이 일어나면 뱀뿌리신경절이 과흥분상태가 되어 통증을 유발하게 된다. 이에 반해 교감신경절 신경세포는 활동이 억제되어 피부에 분포하는 교감성 혈관운동에 장애가 일어나 혈관이 확장된다. 최근 같은 유전자 과오돌연변이에 의해 간헐적으로 극심한 통증과 홍조, 자율신경이상 증상을 보이는 paroxysmal extreme pain disorder가, 기능상실에 의해서는 선천적으로 통각을 느끼지 못하는 가족들이 보고되어 Nav1.7이 신경병 통증에 중요한 역할을 함이 밝혀지고 있다.

### (2) 이차성 홍색사지통증

EM 환자들에서 골수증식질환(myeloproliferative disorders), 특히 적혈구증가증(polycythemia vera)의 유병률이 일반인보다 높은 것으로 보고된다. 이 외에도 고혈압, 고지혈증, 피부혈관염, 전신홍반루푸스, 류마티스성 관절염, 당뇨병성 신경병증, Fabry병, 수은 중독, 신생물탈립증후군이 있다. 약물에 의해 유발되는 경우도 있는데 verapamil, nifedipine, nicardipine, pergolide, bromocriptine 등이 EM을 유발하는 것으로 보고되었다.<sup>9</sup>

### (3) 발생 기전

초창기 EM 환자들의 피부조직검사에서 혈관주위 임파구 침윤과 세동맥 내벽의 부종이 확인되었다. 이를 근거로 피부 혈관의 내피 손상과 부종으로 인해 국소 혈류장애가 유발되고 이는 이차적인 보상성 피부혈관 확장을 초래함으로써 피부색 변화를 보이고, 부수적으로 통각수용기의 감작화를 일으켜 만성통증을 유발한다는 주장이 제기되었다. 그러나 이어 보고된 다수의 피부조직검사에서 이런 변화들이 EM에 비특이적인 소견임이 밝혀져 현재는 EM이 혈관병증이라는 주장은 설득력을 잃게 되었다.<sup>10</sup>

반면, 후향적 연구를 통해 다수의 EM 환자들이 신경전도 검사 혹은 thermoregulatory sweat test (TST) 나 quantitative sudomotor axon reflex test (QSART)에서 중등도의 발한기능 장애를 보임이 보고되었다. 이들은 자율신경검사에서 심장미주기능이나 전신 교감기능은 정상 소견을 보여 콜린성 발한기능 장애만 보이는 제한된 자율신경병증의 일종임으로 받아들여진다. 또 말초신경의 축삭 표지자인 protein gene product (PGP) 9.5로 피부조직을 면역염색한 결과 표피신경과 혈관주위신경 밀도가 모두 정상인에 비해 감소된 소견이 확인되었다. 이로써 EM은 체신경과 교감신경을 함께 침범하는 국소성 세섬유병증(small fiber neuropathy)임이 현재까지의 결론이다.

## 3. 진단

병력과 진찰에 의존한다. 진찰 중 증상이 유발된다면 이환된 사지의 열감과 피부색 변화 등을 확인함으로써 진단할 수 있으나, 그렇지 않은 경우에는 자세한 병력 청취가 중요하다.

이차성 EM은 기저질환을 치료함으로써 증상을 완화 혹은 완치를 기대할 수 있기 때문에, EM이 의심되면 원인 질환

**Table 1.** 소섬유신경병을 유발할 수 있는 원인과 질환

Common	Uncommon
Glucose dysmetabolism (impaired glucose tolerance)	Fabry disease
Erythromelalgia	Familial amyloidotic
polyneuropathy	Acute intermittent porphyria
Chronic alcohol abuse	Guillain-Barre syndrome
Toxic (chemotherapeutics)	Heavy metal toxicity
HIV infection	

을 찾는 것이 필요하다(표 1). CBC, 적혈구침강속도, 단백 전기영동검사가 필요하며 혈당, 혈중 지질농도를 확인한다. 세심한 신경학진찰로 전신성 세섬유신경병증의 가능성이 있는지 확인하며 신경전도검사와 자율신경기능검사가 도움을 줄 수 있다. 피부조직검사를 시행할 수 있으나 골수증식 질환에서 혈전이 발견되는 것 외에는 그 결과가 비특이적이기 때문에 진단 목적으로 추천되지는 않는다. 한편 가족력이 있는 경우나 여러 검사로도 원인을 알 수 없는 경우는 SCN9A 유전자검사를 시행하는 것이 예후 판정이나 유전상담을 위해 도움이 될 수 있다.

#### 4. 치료

증상을 유발할 수 있는 심한 운동이나 따뜻한 환경을 피하도록 하고 증상이 나타나면 이환된 부위를 차갑게 유지할 수 있도록 교육하는 것이 일상적이다. 약물 요법과 중재적 시술을 고려할 수 있으나 일반적으로 치료 효과는 만족스럽지 못하다.

일반적으로 신경병통증 약물인 carbamazepine, phenytoin, gabapentin, 삼환계 항우울제나 SNRI계 약물을 투여할 수 있으며, 고용량의 당질코르티코이드를 단기간 투약해 볼 수 있다. 베타 차단제나 칼슘길항제와 같은 혈관작용성 약물에 대한 효과는 개인마다 다양해, 효과가 있기도 하지만 오히려 증상을 악화시키기도 한다. 경구 마그네슘에 효과를 보인 경우도 보고되며, 오히려 혈관확장제에 반응을 보이는 경우도 있다. 적혈구증가증에 의한 경우는 aspirin을 투약함으로써 효과를 거둘 수 있는데, 저용량 아스피린(100 mg/day)이 추천된다. 이외에 5% 리도카인 패치가 도움이 된 보고가 있다.<sup>7</sup>

약물 요법에 불응하거나 효과가 미미한 경우에는 교감신경차단술이나 양측 시상자극을 시도할 수 있다.

### Fabry disease

#### 1. 발병기전

파브리병은 Xq22에 위치한 GLA 유전자 변이로 lysosomal glycohydrolase인  $\alpha$ -galactosidase가 결핍되어 발생하는 X-연관 유전질환이다. 이로 인해 globotriaosylceramide (GL-3)이 혈관내피세포, 신장과 심장세포에 축적되며, 신경계에는 후근신경절에 주로 축적되는데 초기에는 통증을 동반한 SFN 양상으로 발현하는 경우가 많다.<sup>11</sup>

유병률은 약 4~12만 명당 1명으로 매우 드문 질환이다.

약 600여개의 GLA 유전자 변이가 보고되었는데 정도에 따라 전형적인 양상을 보이는 'classic pattern'에서 일부 장기만 선택적으로 침범되거나 경증의 증상을 보이는 'non-classical or atypical pattern'까지 다양한 증상으로 나타날 수 있어 진단이 늦어지는 원인이 된다.<sup>12</sup>

#### 2. 임상 양상

X-염색체 유전질환으로 이제까지는 남아에서만 증상이 나타나는 것으로 생각되었으나, 여성 heterozygote에서도 광범위한 정도의 증상이 발현된다. 첫 증상은 남아의 경우 6~8세에, 여아의 경우 9세 경에 시작된다.

SFN은 파브리병의 hallmark로 간주될 만큼 첫 증상으로 나타나는 경우가 많으며, 환자의 약 80%에서 발생한다. 통각과 온도감각이 떨어지거나 소실된 소견을 보이며 길이의 존 양상을 주로 보인다. 지속적으로 손발 끝의 타고 찌르는 듯한 통증을 보이고, 간헐적으로 'Fabry crisis'라고 불리는 극심한 통증이 발작적으로 일어나기도 하는데 사지에서 시작해 체간으로 뻗치는 듯한 타는 듯한 통증 양상을 보인다. 유아기에는 성장통이나 류마티스질환으로 오진되기도 한다.<sup>13</sup>

자율신경병증도 나타나는데, 땀분비가 감소하거나 무한증을 보이며 부정맥, 침이나 눈물분비 저하, 장운동 감소를 보인다. 위장관 침범도 흔하지만 잘 인식되지 못한 증상으로 식후 복부통, 설사, 구토, 위장관 운동마비등이 나타난다.<sup>14</sup>

파브리병은 고전적으로 피부와 각막이상이 잘 알려져 있는데 주로 배꼽 주변, 엉덩이 혹은 입술에 작고 붉은 혈관종(angiokeratoma)이 군집되어 나타나며, 각막 혼탁(cornea verticillata)도 쉽게 관찰할 수 있다.

성인이 되면 약년기 뇌졸중이 발생하기도 하며 T1강조 MRI에서 pulvinar의 signal이 증강된 'pulvinar sign'이나 미만성 백질변성, dolicoectasia 등이 특징적으로 관찰된다. 연령이 증가하면서 전신 장기에도 Gb3가 축적되어 다장기 이상 증상을 보이는데, 신장침범에 의한 단백뇨, 심장 침범에 의한 좌심실비대, 부정맥, 협심증이 흔히 동반된다. 이들 증상은 단독으로도 나타나기도 한다.

#### 3. 진단

통증발작을 동반한 SFN로 자율신경이상 증상을 동반한 경우 의심해 볼 수 있다. 전형적인 피부 병변이나 각막혼탁이 동반된 경우 혹은 가족력이 있는 경우는 보다 쉽게 의심

**Table 2.** 홍색사지통증의 분류 및 원인질환과 진단검사

Erythromalgia classification and cause	Diagnostic test
<b>Primary erythromalgia</b>	
Juvenile onset familial	Assess for Nav1.7 mutations
Juvenile onset sporadic	Assess for Nav1.7 mutations
Adult onset familial	Assess for Nav1.7 mutations
Adult onset sporadic	None
<b>Secondary erythromalgia</b>	
Myeloproliferative disease	Complete blood count, platelet count, aspirin response
Cholesterol emboli, hypercholesterolemia	Blood lipid, MR angiography
Autoimmune disease (SLE, RA, ITP)	Antinuclear antibody, ESR, RF, C-reactive protein, ANCA
Diabetic neuropathy	Fasting glucose, 2h oral glucose tolerance test
Fabry's disease	$\alpha$ -galactosidase A enzyme assay in males; DNA testing is more reliable in females
Small fiber neuropathy	Nerve conduction study, skin biopsy
Inorganic mercury poisoning	Serum mercury level
Paraneoplastic syndrome	CT scanning for primary neoplasm
Medication; verapamil, nifedipine	NA
HIV-1 positive/AIDS	HIV-1 screening
Sciatica	Neurologic examination, electromyography, neuroimaging

Abbreviation: ESR, erythrocyte sedimentation rate; RF, rheumatoid factor; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; NA, not applicable (modified from Nat Clin Pract Neurol 2007)

할 수 있으나 초기에 신경병증만 나타나거나 가족력이 없는 경우는 진단이 어려울 수 있다. 생화학적 진단으로는 백혈구 내  $\alpha$ -galactosidase 활성도나 혈장이나 뇨중 Gb3를 측정할 수 있다. 혈장 lyso-Gb3 농도가 질병의 중등도와 비례한다는 보고가 있다. 최근에는 혈액을 필터에 떨어뜨려 말린 후 효소 활성도를 검사하는 방법이 개발되어 선별검사에 이용된다. 여성 환자의 경우는 효소 활성도나 Gb-3가 정상 범위에 있는 경우가 많기 때문에 의심되는 경우에는 반드시 유전자 검사를 시행해야 한다.

병리조직검사를 위해서는 침범된 장기나 피부조직검사가 도움이 된다. 전자현미경을 통해 겹겹이 쌓인 지질 봉입체가 세포질 내에 축적된 것을 확인할 수 있다.

#### 4. 치료

2001년 유전자재조합 인간  $\alpha$ -galactosidase이 도입되면서 효소대체요법이 가능해졌으며, 현재 agalsidase beta (Fabrazyme<sup>®</sup>)과 agalsidase alpa (Replagal<sup>®</sup>)이 투약 가능하다. 16세 미만 환자의 경우는 의미있는 증상이 발생했을 때, 16세 이상의 남성 환자에서는 진단 시점부터 약물 투여가 권장되며, 여성 환자의 경우는 나이에 관계없이 장기 침범 증상이 증상이 있거나 진행되는 경우 치료를 시작하도록 권장된다.<sup>15</sup>

### Familial amyloidotic polyneuropathy

#### 1. 발병기전

가족성아밀로이드신경병증(familial amyloidotic polyneuropathy, FAP) 체성우성 유전하는 질환으로 아밀로이드 전구단백질인 transthyretin (TTR), apolipoprotein A-1, gelsolin의 변이로 발생한다. 이 중 TTR-FAP이 비교적 흔하다. TTR 유전자는 염색체 18q11.2-12에 위치하며 TTR은 간에서 합성되어 혈액과 뇌척수액 내에 존재하면서 타이록신(T4)와 레티놀을 운반하는 역할을 한다. 정상 TTR은 4량체(tetrameric)로 안정화되어 있으나 변이 TTR은 구조가 깨지면서 서로 엉키고 뭉쳐 조직에 축적되는데 신경계에서는 신경내막(endoneurium)과 주위 혈관, 후근신경절과 자율신경절이 주 타겟이 된다.<sup>16</sup>

주로 포르투갈, 브라질, 스웨덴에서 환자집단이 보고되었는데 1960년대에 들어와 일본에서도 전 열도에 걸쳐 환자군이 군집되어 있음이 밝혀졌다. 이제까지 약 110여개의 유전자 변이가 보고되었고 전 세계적으로 환자가 발견되면서 더 이상은 풍토병으로 간주되지 않게 되었다.

#### 2. 임상 양상

길아-의존성 다발신경병증 양상으로 발끝의 타는 듯한 통증과 저린감이 증상이 시작된다. 국소적으로 아밀로이드가

침착하는 경우에는 손목굴증후군, 단일뇌신경병증, 신경뿌리나 신경총병으로 나타나기도 하나 드물다. 자율신경병증은 후기 발현형보다 조기 발현형 환자에서 더 흔하고, 기립저혈압, 시야혼탁, 설사, 변비, 배뇨 장애를 보인다. 드물지만 중추신경계를 침범하기도 하는데 뇌수막에 아밀로이드가 침착되거나 치매, 뇌졸중, 지주막하출혈, 운동실조, 경련 등 다양한 양상을 보인다.

신경계 외 증상으로는 심장 침범에 의한 증상이 가장 많다. 약 80% 환자에서 심장이상이 동반되며 제한심근병증(restrictive cardiomyopathy), 부정맥, 전도장애가 나타나 인공심박기 삽입이 필요하거나 급사의 원인이 된다.

### 3. 진단

조기 통각과 온도감각 소실을 보이는 길이의존성 신경병증이 있으면서 자율신경병증이나 손목굴 증후군 혹은 심근병증이 동반되어 있으면 의심할 수 있다.<sup>17</sup> 후기 발현형의 경우 가족력이 없이 산발적으로 발생하기 때문에 다른 SFN과 감별이 어렵다. 더구나 당뇨병이 동반된 경우라면 진단을 쉽게 놓칠 수 있다. 따라서 임상적으로 비교적 빠르게 진행되는 원인 미상의 축삭성 다발신경병에서는 조직검사를 시행하여 congo red 염색을 해보는 것이 중요하다. Congo red 염색은 굳이 신경생검이 아니더라도 복부 지방 조직이나 침샘, 대장조직에서 시행해도 유사한 정도의 진단 특이도와 민감도를 보인다.<sup>18</sup>

### 4. 치료

치료를 하지 않는 경우 TTR-FAP의 예후는 매우 불량하다. TTR Val30Met 이외의 유전변이, 영양불량 상태, 자율신경병증이 동반된 경우, 중증의 말초신경병증 환자에서 예후가 더 나쁘다. 이제까지는 초기에 간이식을 받는 것이 유일하게 진행을 막을 수 있는 치료 방법이었으나 장기 추적 연구에서 다시 말초신경병증이 재발함이 확인되었다.<sup>19</sup> 결국 침범된 장기가 더 이상 기능을 하지 못하면 장기를 이식하는 방법 외에는 별다른 치료가 없었으나, 최근 diflunisal과 tafamidis와 같은 약물치료가 질병의 진행을 억제해 준다는 연구결과가 보고되었다.<sup>20</sup> 이 외에 small interfering RNA 기법을 이용해 원인 유전자 발현을 차단하는 치료도 임상 시험 중이다.

### 맺음말

SFN은 드물지만 그 중에는 치료가 가능한 질환이 있기 때문에 각 질환의 임상특징과 진단에 대해 잘 알고 있어야 한다. 특히 내당능장애와 연관된 SFN의 경우는 원인 미상의 만성축삭성신경병증의 다수가 이에 해당되며, 엄격한 관리로 신경병증의 회복은 물론 진성 당뇨병으로 진행되는 것을 예방할 수 있다는 점에서 그 의미가 더 크다고 할 수 있다.

### References

1. Cortez M, Singleton JR, Smith AG. Glucose intolerance, metabolic syndrome, and neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2014; 126:109-122.
2. Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7:682-690.
3. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2012; 17 Suppl 2:15-21.
4. Papanas N, Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? *Curr Diab Rep* 2012;12:376-383.
5. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* 2015;6:296-303.
6. Azmi S, Ferdousi M, Petropoulos IN, Ponirakis G, Alam U, Fadavi H, et al. Corneal Confocal Microscopy Identifies Small-Fiber Neuropathy in Subjects With Impaired Glucose Tolerance Who Develop Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1502-1508.
7. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS, 3rd, Rooke TW. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:330-336.
8. Klein CJ, Wu Y, Kilfoyle DH, Sandroni P, Davis MD, Gavrilova RH, et al. Infrequent SCN9A mutations in congenital insensitivity to pain and erythromelalgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:386-391.
9. Novella SP, Hisama FM, Dib-Hajj SD, Waxman SG. A case of inherited erythromelalgia. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3: 229-234.
10. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, Low PA. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2003;139:1337-1343.
11. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:30.
12. Burlina AP, Sims KB, Politei JM, Bennett GJ, Baron R, Sommer C, et al. Early diagnosis of peripheral nervous system involvement in Fabry disease and treatment of neuropathic pain: the report of an expert panel. *BMC Neurol* 2011;11:61.
13. El-Abassi R, Singhal D, England JD. Fabry's disease. *J Neurol*

- Sci* 2014;344:5-19.
14. Biegstraaten M, Hollak CE, Bakkers M, Faber CG, Aerts JM, van Schaik IN. Small fiber neuropathy in Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2012;106:135-141.
  15. Biegstraaten M, Arngrimsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:36.
  16. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-1097.
  17. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
  18. Plante-Bordeneuve V, Kerschen P. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:643-658.
  19. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation* 2015;99:1847-1854.
  20. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1036-1043.