

자율신경병증과 통증성 감각신경병증이 동반된 원발성 쇼그렌 증후군

서울대학교 의과대학 보라매병원 신경과

박기홍 홍윤호

A Case of Autonomic Dysfunction and Painful Sensory Neuropathy in Sjögren's Syndrome

Kee Hong Park, MD, Yoon-Ho Hong, MD

Department of Neurology, Seoul Metropolitan BORAMAE Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Sjögren's syndrome is an autoimmune disease that is characterized by keratoconjunctivitis sicca and xerostomia. Small-fiber neuropathy is rare, although neurological manifestations occur in as many as 30% of patients with Sjögren's syndrome. We report herein a patient with Sjögren's syndrome who presented with autonomic neuropathy and painful sensory neuropathy. Primary Sjögren's syndrome should be considered in the differential diagnosis of small-fiber neuropathy.

J Korean Neurol Assoc 28(4):315-318, 2010

Key Words: Sjögren's syndrome, Small-fiber neuropathy, Autonomic neuropathy

쇼그렌 증후군은 타액선, 누액선 등의 분비샘들에 림프구 침윤으로 인하여 안구건조 및 구강건조를 유발하는 자가면역성 질환으로 간질성 폐렴, 췌장염 등의 전신질환이 동반되기도 하며, 드물게 중추 혹은 말초 신경계를 침범한다. 말초신경계 침범 양상은 매우 다양하여, 감각 실조신경병증(sensory ataxic neuropathy), 통증성 감각신경병증(painful sensory neuropathy), 다발성 홀신경병증(multiple mononeuropathy), 뇌신경병증(cranial neuropathy), 자율신경병증(autonomic neuropathy), 근신경병증(radiculoneuropathy) 등으로 나타날 수 있으며, 이 중 통증성 감각신경병증은 감각 실조신경병증 다음으로 흔한 것으로 알려져 있다.¹ 쇼그렌 증후군에 의한 말초신경병증에서 자율신경기능부전(autonomic dysfunction)의 빈도는 59~87%

까지 발생하는 것으로 알려져 있으나,^{2,3} 아직 국내에서는 보고된 바가 없다. 저자들은 통증성 감각신경병증과 자율신경병증이 동반된 쇼그렌 증후군 환자를 경험하였기에 이를 보고한다.

증례

75세 여자 환자에게 2년 전부터 어지럼증과 양측 발저림이 발생하였다. 어지럼증은 주로 일어날 때 발생하였고, 누우면 호전되는 양상이었다. 발저림은 양측 발목 아래로 심하였고, 감각 저하와 위약감은 호소하지 않았다. 입마름과 눈마름 증상이 동반되었으며, 4개월 전부터 심한 변비가 있었다. 과거력에서 환자는 고혈압과 갑상선기능저하증으로 복약하고 있었으며, 당뇨병은 없었다.

신경학적진찰에서 동공 대광반사를 포함한 뇌신경검사는 정상하였고, 양측 팔과 다리의 근력도 정상이었다. 감각검사서 양측 발목 아래 부위로 이상감각(paresthesia)을 호소하였으나 통각, 온도각이 다소 저하된 것 외에 진동각과 위치각은 정상이었다. 그 외 심부건반사 및 소뇌기능검사와 보행은 모두 정상이었다.

Received May 10, 2010 Revised September 2, 2010

Accepted September 2, 2010

* Yoon-Ho Hong, MD

Department of Neurology, Seoul Metropolitan BORAMAE Medical Center, Sindaebang 2-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: +82-82-2-870-2474 Fax: +82-82-2-831-2826

E-mail: nrhong@gmail.com

일반혈액검사, 간기능검사, 신장기능검사는 정상이었으며, 간염바이러스 항원과 인간면역결핍바이러스 항체도 음성이었다. 갑상선기능검사에서 T3와 free T4는 정상범위였으며, TSH는 64.5 uIU/ml (정상치 0.4~4.1 uIU/ml)로 상승되어 있었다. 당화혈색소 및 공복 시 혈당은 정상범위였고, 소변과 혈청의 단백면역전기영동검사도 정상이었다. 자가항체검사서 anti-SSA 항체가 양성이었고, anti-SSB 항체 및 anti-neurophil cytoplasmic antibody (ANCA), anti-nuclear antibody (ANA), rheumatoid factor, anti-dsDNA, anti-Sm 항체는 모두 음성이었다. 종양표지자 검사에서 CA19-9가 72 U/ml(정상치 0~37 U/ml)로 상승되어 있었으나, 내시경 검사 및 복부, 흉부전산화 단층촬영에서 종양의 증거는 없었다.

아래 입술 점막 생검에서 소타액선에 염증세포 침윤이 있었고(Fig. A) 타액선 스캔(salivary gland scan)에서 우측 침샘의 Tc-99m-pertechnetate 흡수가 감소되어 있었다(Fig. B). 슈르머(Schirmer) 검사에서는 6 mm/7 mm로(정상치 >10 mm) 눈물 분비 기능이 떨어져 있었다. 피부편치 생검(3 mm skin punch biopsy)을 시행한 결과, 표피내 신경섬유(intraepidermal nerve fiber)는 관찰되지 않았다(Fig. C and D). 이는 Bakkers 등이 70세 이상 여성에서 0.05 quantile value=2.7을 정상으로 제시한 것과 비교하면, 본 환자에서 신경섬유가 전혀 관찰되지 않은 것은 비정상에 해당한다.⁴

자율신경계 기능검사서 혈압은 앙와위에서는 151/90 mmHg이었지만, 기립 시 1분 후 94/74 mmHg으로 저하되었고, 심박동수는 59회/분에서 79회/분으로 증가하였다. 교감신

경성 피부반응(sympathetic skin response) 검사에서 반응이 소실되어 있었고, 심호흡 시 E:I 비(expiration to inspiration heart rate ratio)가 1.04(정상>1.06), 심박동수 차이(heart rate difference)는 3.8 bpm(정상<8 bpm)으로 연령별 정상 범위 내에 있지 않아 자율신경기능부전이 있었다. 신경전도 검사에서 경미한 감각운동 다발신경병증이 있었다(Table 1).

원발 쇼그렌 증후군에 동반된 세신경섬유병증(small fiber neuropathy)으로 진단하고, 저용량 prednisolone (10~20 mg/day) 및 midodrine과 fludrocortisone으로 치료 2개월 후 증상이 다소 호전되었다. 기립성 혈압이 정상화되었고(Table 2), 교감신경성 피부반응검사에서도 정상 반응을 보였으며 E:I 비는 1.07, 심박동수 차이는 6.4로 전반적으로 호전되었다. 그러나 증상이 다시 서서히 악화되어, 2개월 후 재입원하여 고용량 스테로이드 정주(methylprednisolone 1,000 mg/day for 5 days) 치료를 하였으나 뚜렷한 호전은 없었고 고용량 경구 prednisolone (60 mg/day)을 서서히 감량하면서 경과 관찰하였다. 그러나 어지럼증과 기립성 저혈압이 지속되어 2개월 후 면역글로불린 정주(intravenous immunoglobulin, 400 mg/kg/day for 5 days) 치료를 하였다. 주관적인 어지럼증은 다소 호전되었으나 기립성 저혈압은 좋아지지 않았다(Table 2).

고찰

쇼그렌 증후군의 진단은 3개월 이상 매일 지속되는 1) 안구

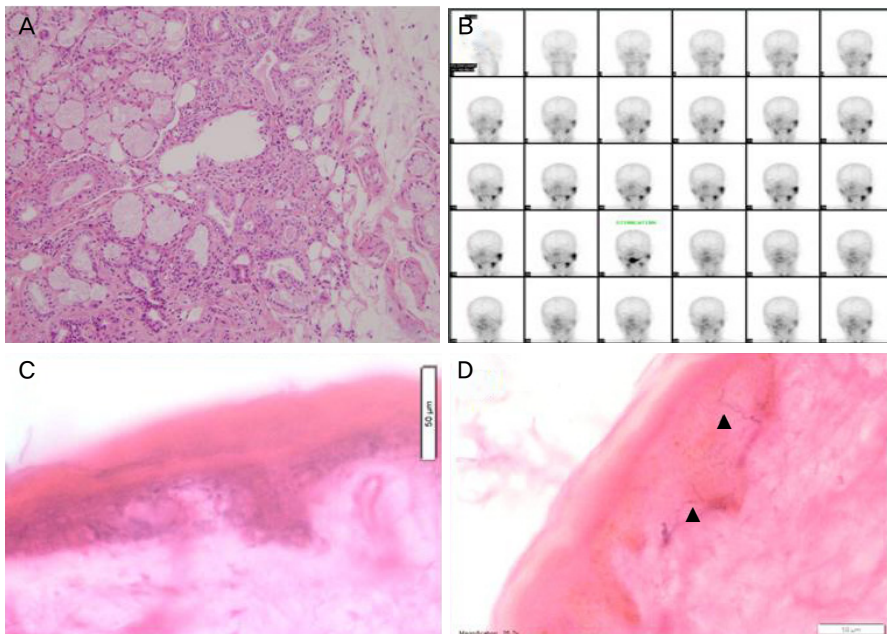


Figure. (A) Labial biopsy. Lymphocytic infiltration is seen in minor salivary gland. (Focus score 2) (hematoxylin and eosin stain, original magnification ×200). (B) Salivary gland scintigraphy shows diffuse decrement of Tc-99m-pertechnetate uptake in the right parotid and submandibular glands. C and D. Skin biopsy samples from the distal legs of the patient (C) and a healthy 40-year-old man (D). Bright-field immunohistochemistry in 50 μm sections stained with polyclonal rabbit anti-protein-gene-product 9.5 antibody. ×400, Bar=50μm. Arrow heads indicates intraepidermal nerve fibers. Note the absence of intraepidermal nerve fibers in the skin from the patient.

Table 1. Results of nerve conduction study

Motor	Segments	NCV (m/s)		Latency (ms)		Amplitude (mV)		F-latency (ms)	
		Rt/Lt	Rt/Lt	Rt/Lt	Rt/Lt	Rt/Lt	Rt/Lt		
Median nerve	wrist-elbow	51.2	3.8 ^a	10.9	27				
	elbow-axilla	59.5		10.6					
Ulnar nerve	wrist-elbow	47.6 ^a	2.8 ^a	13.5	27.4				
	elbow-axilla	55.5		12.4					
Posterior tibial nerve	ankle		6.0 ^a /6.8 ^a	4.9/3.0 ^a	63.1 ^a /58.9				
	ankle-knee	35.3 ^a /36.3 ^a		2.9 ^a /2.1 ^a					
Peroneal nerve	ankle		6.0 ^a /5.4 ^a	2.6 ^a /6.1	56.9/59.5				
	ankle-knee	39.5 ^a /39.5 ^a		2.5 ^a /5.3					
H-wave			NP/NP						
Sensory		NCV (m/s)		Amplitude (uV)					
		Rt/Lt	Rt/Lt	Rt/Lt	Rt/Lt				
Median nerve	finger-wrist	33 ^a	9 ^a						
	wrist-elbow	45.1	43						
	elbow-axilla	51.9	34						
Ulnar nerve	finger-wrist	33.8 ^a	10						
	wrist-elbow	45	25						
	elbow-axilla	48.1	40						
Sural nerve	calf	NP ^a /NP ^a							

Rt/Lt; Right/Left, NCV; nerve conduction velocity, NP; no potential, ^aabnormal finding.

Table 2. Orthostatic blood pressure

	Initial		4 months later		Before Steroid pulse		After Steroid pulse		After IVIG	
	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR	BP	HR
Supine	150/90	59	143/95	69	152/93	65	134/86	65	145/100	78
e'0	94/74	79	143/103	79	113/79	79	106/74	74	113/81	91
e'1	96/72	80	138/99	81	136/93	82	125/81	73	134/95	95
e'3	125/89	51	141/96	80	154/96	91	122/80	73	128/85	96

BP; blood pressure, HR; heart rate, e'0; blood pressure immediately after erection, IVIG; intravenous immunoglobulin; e'1; blood pressure at 1 minute after erection, e'3; blood pressure at 3 minutes after erection.

건조, 2) 구강건조, 3) 최소 하나 이상의 건성 각결막염의 객관적 증거(쉬르머검사 비정상 소견 또는 각막 결막의 로즈베갈 염색에서 비정상 소견), 4) 타액선 침범의 조직학적 증거 - 작은 침샘생검에서 림프구 침윤 소견, 5) 타액선 침범의 기타 객관적 증거 - 타액선 스캔, 이하선 조영검사, 무자극타액 유속검사에서 최소 하나 이상의 비정상 소견, 6) anti-SSA 또는 anti-SSB 자가항체의 존재의 여섯 가지 항목으로 이루어져 있다. 이 중 조직학적 소견 또는 자가항체 양성 소견이 있으면, 6가지 항목 중 4가지 항목만 있어도 진단할 수 있고, 안구 및 구강 건조의 항목을 제외한 4가지 항목 중 3가지 항목이 양성이면, C형 간염, 후천성면역결핍증, 림프종, 유육종, 항콜린제의 사용이 없다면 원발 쇼그렌 증후군으로 진단할 수 있다(revised version of the European criteria).⁵ 본 환자는 상기 진단 기준에 모두 맞으므로 원발성 쇼그렌 증후군으로 진단할 수 있었다.

쇼그렌 증후군에서 말초신경계 침범은 다양한 형태로 나타나며 Mori 등은 쇼그렌 증후군 환자 92명을 임상양상에 따라 다

음과 같이 분류하였다; 감각 실조신경병증, 통증성 감각신경병증, 다발성 홉신경병증, 뇌신경병증, 자율신경병증, 근신경병증.¹ 세섬유신경병증(small fiber neuropathy)인 통증성 감각신경병증에 비해 감각 실조신경병증의 빈도가 더 높았으며, 다른 보고에서도 감각 실조신경병증이 쇼그렌 증후군에서 나타나는 신경병증의 대부분이었다.^{6,7} 심한 자율신경 기능부전 증상이 두드러지게 나타난 경우는 위 연구에서 3명으로 그 빈도가 높지 않았다. 본 증례에서는 신경전도검사서 경미한 이상 소견을 보였으나, 이와 관련된 실조 등의 증상은 없었고, 세신경 섬유 기능 이상으로 인한 발저림과 기립성 저혈압이 주증상으로 나타났으며, 피부생검에서 표피 내 세신경섬유가 뚜렷하게 소실되어 쇼그렌 증후군에 의한 세신경섬유병증으로 볼 수 있다. 갑상선 기능저하증에 의한 세신경섬유병증을 배제할 수 없으나, 환자는 무증상 갑상선 기능저하증(subclinical hypothyroidism) 상태였고, 수년간 갑상선 호르몬제(levothyroxine)를 복용하고 있었다. 무증상 갑상선 기능저하증에서도 세신경섬

유병증이 동반될 수 있으나, 일반적으로 갑상선 호르몬제 치료 후 임상 및 병리학적 호전을 볼 수 있다.^{8,9} 따라서 본 증례는 갑상선기능저하증보다는 쇼그렌 증후군이 세신경섬유병증을 유발하였을 것으로 판단하였다.

쇼그렌 증후군에 의한 자율신경기능 부전에 대한 치료 지침은 확립되어 있지 않으며, 스테로이드 치료가 효과가 있었다는 보고도 있었으나,¹⁰ Mori 등은 스테로이드와 면역글로불린 모두 효과가 없다고 하였다.¹ 본 증례에서도 스테로이드를 사용하면서 어지럼증 증상 및 기립성 저혈압의 일시적인 호전이 있었으나 장기적인 효과는 없었고 면역글로불린 치료 역시 뚜렷한 효과가 없었다.

결론적으로 자율신경병증과 통증성 감각신경병증이 동반된 경우, 드물지만 쇼그렌 증후군을 원인 질환으로 고려해야 하며 필요한 진단적 검사를 시행해야 한다. 쇼그렌 증후군의 신경계 침범에 대한 병리 기전 및 치료에 대해서는 향후 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-2534.
2. Wright RA, Grant IA, Low PA. Autonomic neuropathy associated with sicca complex. *J Auton Nerv Syst* 1999;75:70-76.
3. Kovács L, Paprika D, Tákacs R, Kardos A, Várkonyi TT, Lengyel C, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:95-99.
4. Bakkens M, Merckies IS, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology* 2009;73:1142-1148.
5. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.
6. Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M, Lynch T, Florence J, Miller T, et al. Peripheral neuropathy in an outpatient cohort of patients with Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve* 2006;33:672-676.
7. Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: A population-based study. *Arch Neurol* 2006;63:1612-1615.
8. Magri F, Buonocore M, Oliviero A, Rotondi M, Gatti A, Accornero S, et al. Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:279-284.
9. Penza P, Lombardi R, Camozzi F, Ciano C, Lauria G. Painful neuropathy in subclinical hypothyroidism: clinical and neuropathological recovery after hormone replacement therapy. *Neurol Sci* 2009;30:149-151.
10. Shimoyama M, Ohtahara A, Okamura T, Watanabe M, Fujimoto Y, Teshima S, et al. Isolated autonomic cardiovascular neuropathy in a patient with primary Sjögren syndrome: a case of successful treatment with glucocorticoid. *Am J Med Sci* 2002;324:170-172.