

Case Report

기립불능증으로 발현한 다발골수종과 연관된 아밀로이드증

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실, 건강과학연구원

정희정 · 남원식 · 손승남 · 김수경 · 강희영 · 최낙천 · 권오영 · 임병훈 · 박기종

Myeloma-associated Amyloidosis Presenting as Orthostatic Intolerance

Heejeong Jeong, Wonsik Nam, Seungnam Son, Soo-Kyung Kim, Heeyoung Kang,
Nack-Cheon Choi, Oh-Young Kwon, ByeongHoon Lim, Ki-Jong Park

Department of Neurology, Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Amyloidosis is a systemic disorder associated with clonal plasma cell dyscrasia. Nephrotic syndrome, congestive heart failure, autonomic and peripheral neuropathy is often associated features in amyloidosis. Early diagnosis is most important because of different prognosis by stage. The diagnosis can be delayed since symptoms of amyloidosis may vary or nonspecific. We describe a patient of myeloma-associated amyloidosis, who showed orthostatic intolerance as the first symptom of the disease. (Korean J Clin Neurophysiol 2015;17:24-27)

Key Words: Orthostatic intolerance, Amyloidosis, Neuropathy

Received 21 October 2014; received in revised form 23 January 2015; accepted 6 March 2015.

아밀로이드증(Amyloidosis)은 섬유성 단백질인 아밀로이드(Amyloid)가 다양한 장기의 세포외공간에 침착되어 기능장애를 초래하는 병이다.¹ 대표적으로 피부, 간, 신장, 심장, 소화기계 등을 침범하지만 말초신경계 및 자율신경계를 침범하기도 한다. 대부분에서 말초신경병증과 함께 자율신경부전을 동반하고, 11% 정도에서는 근전도 검사에서 말초신경병의 증거가 없이 자율신경부전만 동반한다.² 이처럼 신경병증은 아밀로이드증에서 흔히 동반되는 증상 중 하나이지만, 신경병증의 증상이 경하거나 비특이적인 경우에는 진단이 늦어질 수 있다. 첫 증상이 말초신경병증으로 시작한 경우, 그렇지 않은 경우에 비하여 증상 발생으로부터

진단되기까지 시간이 두 배 이상 걸렸다. 그러나 예후는 오히려 말초신경병증으로 시작된 경우, 그렇지 않은 경우에 비해서 나은 편이어서 생존시간은 두 배 이상 길었다.³ 말초신경병증을 첫 증상으로 하는 아밀로이드증의 경우, 증상이 다양하고 모호하여 빠른 진단이 어려울 수 있으나 조기에 진단하는 경우, 생존기간이 더 연장될 수 있음을 시사한다. 특히 자율신경증상으로 발현되는 경우에는 진단이 더 어렵고 늦게 이루어 질 수 있다. 이에 저자들은 기립어지럼 때문에 방문하여 다발성골수종과 연관된 아밀로이드증으로 진단된 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

78세 남자가 기립어지럼 때문에 신경과를 방문하였다. 증상은 2년 전부터 발생하였고, 1주일 전부터 다른 병원에서 전립선비대증으로 진단받고 약물치료를 시작하면서 악화되었다. 어지럼은 항상 일어설 때 발생하였고, 자리에 누

Address for correspondence;

Ki-Jong Park

Department of Neurology, Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea

Tel: +82-55-750-8077 Fax: +82-55-755-1709

E-mail: pkjong@gnu.ac.kr

Copyright 2015 by The Korean Society of Clinical Neurophysiology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

우면 호전되는 양상을 보였다. 과거병력에서 2년 전 다른 병원에서 울혈심부전을 진단받고 digoxin을 복용하고 있었다. 신경학적 진찰과 신체검사에서 마비나 감각이상 소견은 관찰되지 않았다. 심장초음파 검사에서 동심비대, 경미한 좌심실 이완기 기능 저하 소견을 보였다. 어지럼의 원인 감별을 위하여 기립경사검사를 시행하였고, 앙와위 혈압 120/62 mmHg, 기립 1분 뒤 혈압 62/34 mmHg로 기립저혈압이 관찰되었다. 전립선비대증 치료 약제가 기립저혈압의 원인으로 판단되어 약물을 중단하였고, 어지럼은 다소 완화되었다. 이후 환자는 추적관찰 되지 않다가, 6개월 뒤 전신 위약감과 더욱 악화된 기립어지럼으로 다시 방문하였다. 이에 좀 더 자세한 자율신경기능평가를 위하여 정량적 발한운동축삭반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test, QSART), 심호흡 시 심박동검사(heart rate difference to deep breathing, HRdb), 발살바수기, 기립경사검사를 포함한 자율신경기능검사를 시행하였다. 자율신경기능검사에서 심호흡 시 심박동 변화와 발살바 비의 감소, 발살바수기시의 혈압 회복시간이 연장되어 있었으며, 상지와 하지 모두에서 발한 반응도 감소되어 있었다. 기립경사검사에서는 기립저혈압을 시사하는 소견이 보여 전신자율신경부전(generalized autonomic failure)으로 판단하였다(Table 1, Fig. 1). 혈청검사에서 심한 빈혈(Hemoglobin: 7.8 g/dL)과 저알부민혈증(albumin: 2.0 g/dL) 소견을 보여서 위내시경검사를 시행하였다. 위내시경검사상에서 출혈성 위염 소견과 십이지장에서 이질 위점막이 관찰되었고, 십이지장에서 조직검사를 시행하였다. 조직검사 결과, Congo Red 염색에 아밀로이드 양성 반응을 보였고, 편광현미경 아래에서는 apple-green birefringence 소견을 보였다(Fig. 2). 상기 소견들을 종합하여 환자는 아밀로이드증으로 진단되었다. 아밀로이드증에 대한 추가적인

검사를 시행하였고, 다발신경병증의 증상은 없었으나 신경전도검사서 축삭감각운동다발신경병증(axonal sensorimotor polyneuropathy) 소견이 관찰되었다. 혈청면역고정전기이동(immunofixation electrophoresis) 검사에서 M peak가 관찰되고, serum free light chain (SFLC)이 증가되어 다발골수종과 연관된 amyloid light-chain (AL)형 아밀로이드증으로 진단되었다. 다발골수종의 치료를 위해 고용량 스테로이드 치료를 시작하였으나 이후 폐렴이 발생하면서 타 병원으로 전원되었다.

Table 1. Autonomic function test. There are diffuse postganglionic sudomotor impairment, cardiovagal and cardiovascular adrenergic impairment. These findings suggest global autonomic neuropathy

		Nnormal value
Cardiovascular function		
1. Heart rate difference	1.23	≥ 7
2. I:E ratio	1.01	≥ 1.05
3. Valsalva ratio	1.04	≥ 1.29
Cardiovascular adrenergic function		
1. BP recovery time	20 seconds	
2. Head-up tilt test		
Supine position	124/70 mmHg	
Erect position_1min	70/42 mmHg	
Erect position_3min	68/44 mmHg	
Sudomotor function (volume)		
1. Forearm	0.27	≥ 0.73
2. Proximal leg	0.06	≥ 0.87
3. Distal leg	0.23	≥ 0.84
4. Foot	0.09	≥ 0.3

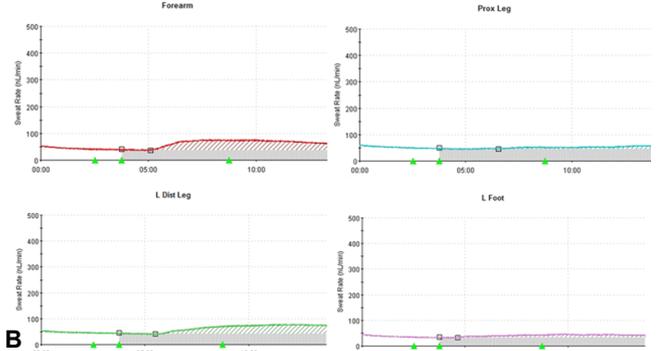
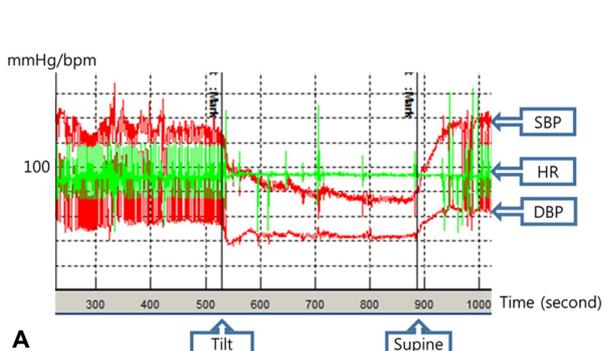


Figure 1. (A) Head-up tilt table test shows marked orthostatic hypotension. (B) Quantitative sudomotor axon reflex test (QSART) shows global postganglionic sudomotor dysfunction.

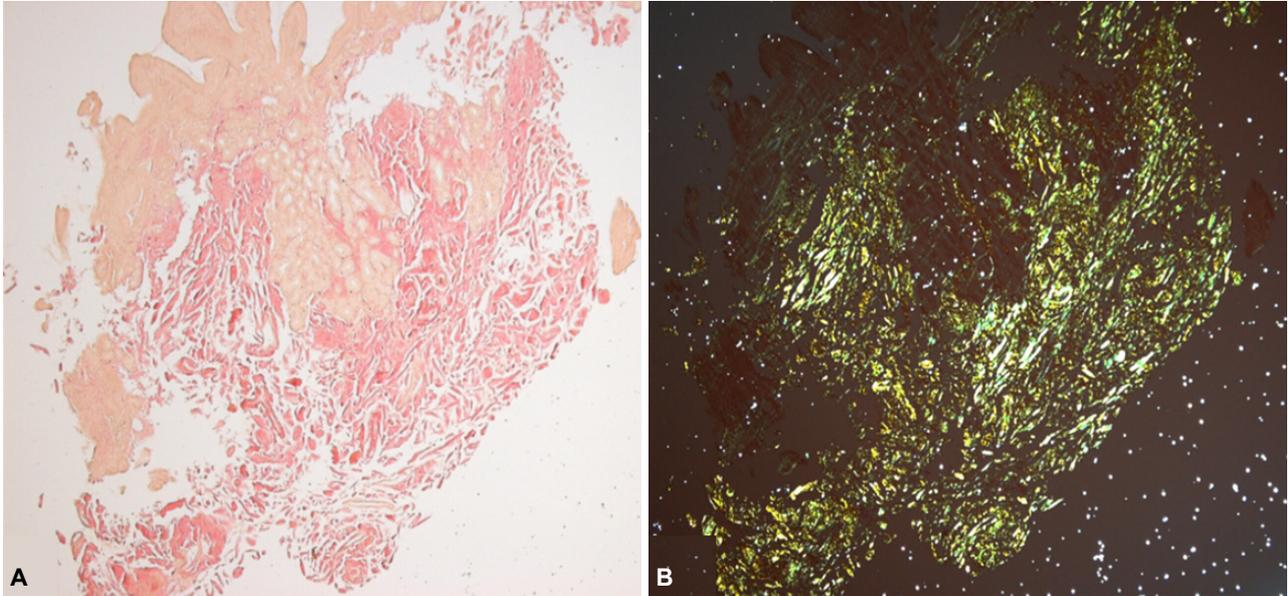


Figure 2. Duodenal mucosa biopsy finding with Congo-red staining shows amyloid positive (A), apple-green birefringence under polarized light microscope (B) (Congo-red stain, $\times 40$).

고 찰

본 증례는 기립 시 발생하는 어지럼으로 방문한 환자가 자율신경검사를 통하여 전신자율신경부전을 확인하고, 추가 검사를 통해서 아밀로이드증 및 다발골수종을 진단한 증례이다. 환자는 초기 기립경사검사상에서 심한 기립저혈압 소견을 보였으나, 복용 중이었던 전립선비대증 약물을 원인으로 판단하고 약물을 중단하고 경과를 관찰하였으며, 경과 호전이 있었다. 처음 검사에서는 기립경사검사만 시행하고 다른 자율신경검사는 시행하지 않았다. 6개월 뒤 증상이 지속되었을 때 전반적인 자율신경기능평가를 시행하였고, 기저질환으로 설명되지 않는 광범위한 자율신경기능저하가 관찰되어서 전신자율신경부전을 유발하는 질환들에 대하여 감별검사를 시행하였고, 아밀로이드증과 다발골수종을 진단하게 되었다.

자율신경검사에서 전신적 자율신경병증을 일으키는 질환으로 감별하여야 할 질환들은 아밀로이드증, 탄지예르 질환(Tangier disease), 나병 신경병증(leprotic neuropathy), 파브리질환(fabry disease), 유육종증(sarcoidosis), 괴사성 혈관병증(Necrotizing angiopathy), 일부 유전신경병증 등이 있다.⁴ 본 증례에서는 혈액검사와 신경생리검사를 통하여 말초신경병증을 동반한 아밀로이드증으로 진단하였다.

불분명의미단세포군감마글로불린병(Monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)이나 다발골수종(multiple myeloma)에서 아밀로이드증이 흔히 동반되는 것

으로 알려져 있으며, 주로 MGUS나 다발골수종이 아밀로이드증 발생 전에 선행하는 것으로 알려져 있다.⁵ 아밀로이드증 및 관련된 다발골수종의 경우, 진단시기가 빠를수록 치료의 가능성이 높고 생존율을 증가시키기 때문에 빠른 진단이 요구된다. AL형 아밀로이드증 환자를 대상으로 하여 difference between involved and uninvolved light chain (FLC-diff), cardiac troponin-T (cTnT), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-ProBNP) 수치를 기준으로 4단계로 나누었을 때 단계가 올라갈수록 생존율이 96.5개월에서 22.2개월로 감소하였다.⁶ 이는 위험도에 따라 치료방향과 예후가 다르다는 것을 의미한다. 따라서 아밀로이드증은 그 병의 진행 정도에 따라 치료의 방향과 생존기간이 결정되는 만큼 조기진단이 중요하다. 하지만, 아밀로이드증은 여러 장기 및 신경을 침범하기 때문에 증상이 다양하게 나타날 수 있고, 또한 초기에는 비특이적인 경우도 많다. 특히, 아밀로이드증이 초기 신경병증으로 발병하는 경우에는 증상이 경미하고 비 특이적인 경우가 많아 진단 시기가 늦어질 수 있다.^{3,7} 본 증례에서도 허리통증이나 골 통증과 같은 다발골수종의 특징적인 증상 없이 어지럼 및 전신 위약감과 같은 비 특이적인 증상만 호소하여 진단이 다소 늦어졌다.

자율신경검사는 교감신경계와 부교감신경계를 평가하게 되는데, 일반적으로 발한운동검사, 심혈관계 아드레날린계 검사, 심장미주신경 검사를 시행하게 된다.⁸ 이들 자율신경기능을 모두 정확하게 평가하기 위해서는 정량적발한운동축삭반사검사, 심호흡시 심박동검사, 발살바수기, 기립경사

검사를 포함한 자율신경기능검사 시행이 필요하다. 기립경사검사는 기립시의 혈압변화와 심박동 변화를 진단하는데 유용한 검사로서 주로 교감신경계인 아드레날린계와 혈압 반사검사의 상태를 평가하는데 유용한 검사이다. 따라서 말초 자율신경병증뿐만 아니라 자율신경을 조절하는 중추신경계의 영향이 같이 평가된다. 본 증례에서는 처음 방문 시에 기립어지럼을 감별하기 위하여 기립경사검사만 시행하여 기립저혈압만 확인한 상태로 말초 자율신경병증의 유무는 평가하지 못하였다. 6개월 뒤에 다른 자율신경검사를 같이 시행함으로써 자율신경병증이 말초신경계에 있다는 것을 확인할 수 있었다. 저자들은 본 증례를 통해, 외래에서 흔하게 접할 수 있는 기립어지럼 환자에서 정량적발한 운동축삭반사검사, 심호흡 시 심박동검사, 발살바수기, 기립경사검사를 포함한 자율신경기능검사를 시행하여 기립저혈압의 원인이 될 수 있는 전신자율신경부전을 관찰하였다. 비록 하나의 증례에 불과하지만 단순 기립어지럼을 주소로 내원한 경우라도 기립경사검사만이 아닌 포괄적인 자율신경기능검사를 시행하는 것이 임상적 진단에 도움이 될 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Hawkins PN. Amyloidosis. *Blood Rev* 1995;9:135-142.
2. Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1226-1230.
3. Duston MA, Skinner M, Anderson J, Cohen AS. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. *Arch Intern Med* 1989;149:358-360.
4. Low, A. P, Benarroch, E. E. Clinical autonomic disorders. In. Baltimore: Williams & Wilkins, 2008:387.
5. Mahmood S, Palladini G, Sanchorawala V, Wechalekar A. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014; 99:209-221.
6. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-995.
7. Chan J, Sangwaiya A, Arnold J. Amyloid light-chain amyloidosis, myeloma and autonomic neuropathy. *Grand Rounds* 2011;11: 56-59.
8. No author list. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996;46: 873-880.