

## 열성질환 후 발생한 급성자율신경병증 증례

김지영 · 안하규 · 이주연 · 이애영 · 손은희

충남대학교병원 신경과

### A Case of Acute Autonomic Neuropathy after Febrile Illness

Ji Young Kim, Ha Kyeu An, Juyoun Lee, Ae Young Lee, MD, Eun Hee Sohn, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

#### ABSTRACT

In contrast to chronic autonomic neuropathy, acute pure autonomic neuropathy without focal neurological deficit is usually associated with immune causes, that is, autoimmune autonomic ganglionopathy and autoimmune disease such as Sjögren's syndrome or paraneoplastic syndrome. We experienced a 12-year-old boy who presented as acute autonomic neuropathy after febrile illness and the symptoms had been resolved spontaneously leaving some residual dysautonomia at 5 years later from the onset. We will discuss about the etiology and differential diagnosis of acute autonomic neuropathy.

(J Pain Auton Disord 2016;5:48-52)

#### KEYWORDS

Autonomic nervous system, Autonomic ganglion, Sjogren's syndrome

자율신경병증(autonomic neuropathy)은 다계통위축(multiple system atrophy)이나 당뇨병성 말초신경병증처럼 중추신경 또는 말초신경과 함께 자율신경을 침범하여 이차적인 증상으로 나타나는 경우가 흔하지만, 신경계질환 없이 자율신경이상 증상만을 보이는 자율신경병증도 있다. 신경계 질환 없이 나타나는 자율신경병증 중 급성으로 진행되는 경우는 자가면역 자율신경절병증(autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG)이나 쇄그렌증후군(Sjögren's syndrome), 신생물말림증후군(paraneoplastic syndrome)과 같이 면역반응에 의해 유발될 가능성이 높다. 따라서 급성으로 진행되는 면역자율신경병증은 면역글로불린 주사와 같은 면역조절 또는 면역억제 치료 후 호전되는 경우가 많으며, 초기에 치료할수록 더 좋은 효과를 기대할 수 있다.<sup>1,2</sup> 저자들은 바이

러스 감염 후 급성 자율신경병증이 발생하였고, 증상 발생 5년 후에도 후유 증상이 남은 환자를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

#### 증례

12세 남자가 5년 전부터 발생한 좌측 팔과 목의 바깥쪽에만 땀이 난다는 것을 주소로 왔다. 5년 전 콧물과 기침 발생 2일 후 좌측 목 부위에 통증이 동반된 림프절이 만져져서 타병원에 입원하였다. 입원 이후 39.5℃ 이상의 고열과 두통, 지남력 장애와 착란이 발생하였다. 다음날부터는 복통, 구토, 설사, 양하지 통증이 있었고, 배뇨장애와 잔뇨감도 동반되었다. 복통은 간헐적으로 배꼽 주변에 발생하

Received: October 20, 2016 / Revised: December 1, 2016 / Accepted: December 2, 2016

Address for correspondence: Eun Hee Sohn

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, 282 Moonhwa-ro Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: +82-42-280-7882, Fax: +82-42-252-8654, E-mail: seh337@daum.net

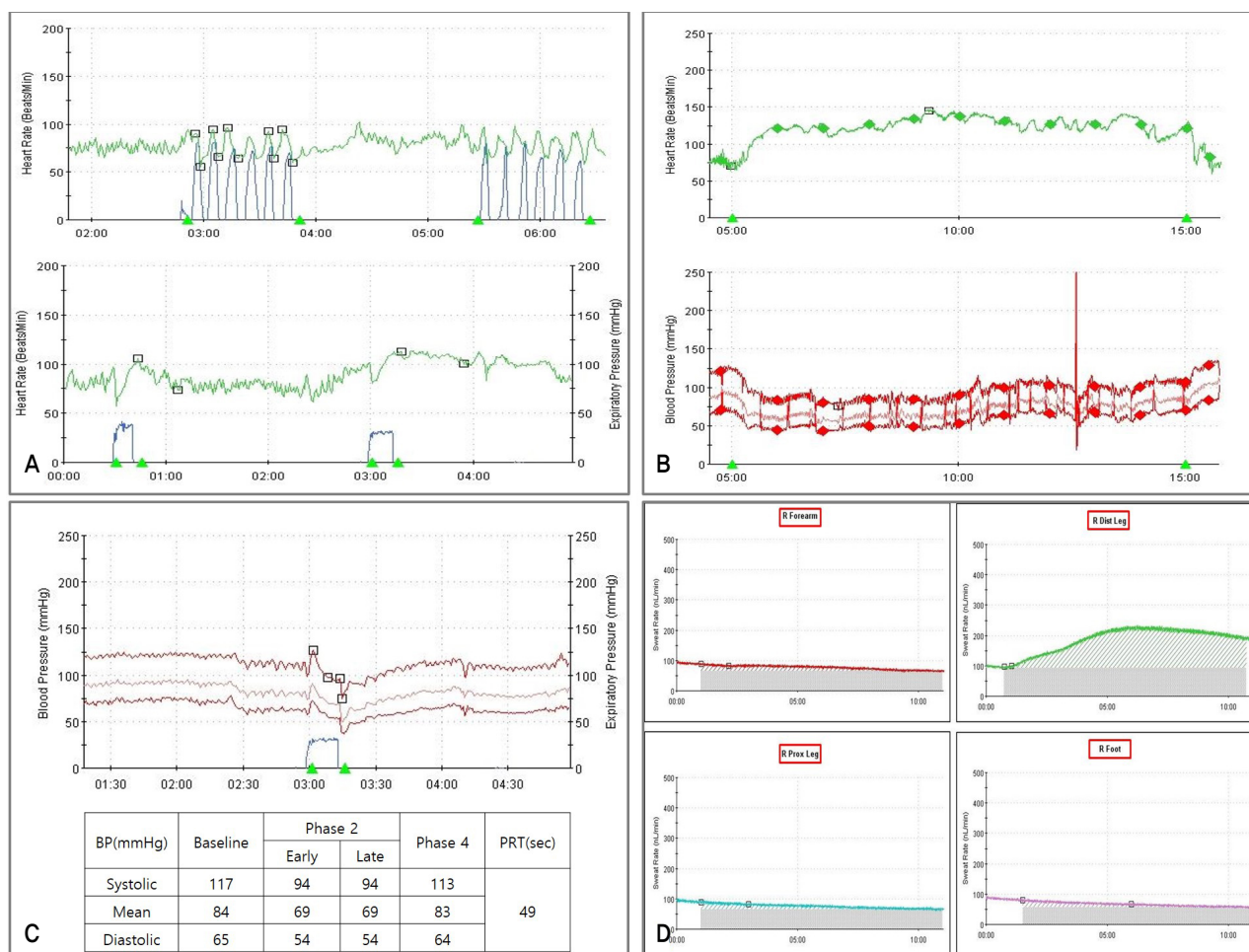
였고, 식사 후 바로 구토가 나와서 식사를 잘 하지 못하였다. 양하지 통증으로 인해 보행이 어려웠으며, 특히 발을 바닥에 디디면 통증이 악화되어 되도록 걷지 않으려 하였다. 당시 시행한 신경학적진찰에서 양안의 동공부동(anisocoria)이 있었고(우측/좌측: 2 mm/ 4 mm), 좌측에서 대광반사가 감소하였다. 심부건반사가 감소되었으나 근력검사와 감각검사는 정상이었다. 바이러스성 뇌수막염을 의심하여 뇌척수액검사를 하였으나 뇌압이 25 cmH<sub>2</sub>O 이상으로 상승한 것 외에 감염의 증거는 없었다. 뇌MRI, 뇌파검사, 복부와 경부의 초음파검사, 내시경검사와 신경전도검사는 모두 정상이었다. 바이러스성 뇌수막염 의증 하에 acyclovir 정맥주사로 2주일 간 치료하였고, 고열과 두통은 호전되었다. 그러나 주로 식후에 나타나는 배꼽 주변의 통증, 구토와 변비가 지속되었고, 전신의 통증과 함께 기립 시 심한 어지럼 때문에 보행을 하기 어려워 거의 침상에 누워 있어야 했으며, 당시부터 전신에 땀이 잘 나지 않으면서 좌측 팔과 목 쪽에만 땀이 많이 났다고 한다. 이런 증상들은 4개월 이상 지속되면서 서서히 완화되었고, 5-6개월 경과 후 다른 증상은 모두 호전되었으나 땀 분비 이상은 지속되어 본원에 내원하였다.

내원 시 신경학적진찰에서는 심부건반사가 감소한 것 외에는 특이소견 없었다. 양안의 동공은 크기가 같았고 대광반사도 정상이었으나, 0.125% pilocarpin에 양안 모두 반응하였고, 0.5% apraclonidine에는 반응이 없어 양안의 긴장동공(tonic pupil)을 의심할 수 있었다. 요오드와 전분가루를 이용한 땀분비검사에서 좌측 어깨와 목 뒤 일부분에서만 땀분비가 있었다(Fig. 1). 심호흡 동안 심박수변화는 정상으로 미주신경반사(vagal reflex)는 이상 없었다. 기립

경사검사(tilt table test)에서 기립 1분 후 수축기 혈압이 누운 상태에서 측정한 121 mmHg에서 83 mmHg로 감소하고 심박수는 77회에서 121회로 상승하여 5분 이상 지속되는 기립저혈압(orthostatic hypotension)이 있었으나 기립불내성(orthostatic intolerance) 증상은 없었다. 발살바수기(Valsalva maneuver)를 하는 동안 혈압의 변화를 측정하였을 때 phase IV에서 혈압의 상승(overshoot)이 없었고 혈압회복시간(pressure recovery time)도 지연되어 심한 아드레날린신경의 기능이상이 있었고, 발살바비는 1.44로 정상보다 약간 낮았다. 또한 정량땀분비축삭반사검사(quantitative sudomotor axon reflex test)에서 3곳에서 정상의 1/2 이하로 땀분비량이 감소하여 심한 신경절후 콜린성교감신경이상을 확인하였다(Fig. 2). 누운 자세와 일어선 후 측정한 혈중 노르에피네프린도 각각 15 pg/mL, 23 pg/mL로 기저 상태에서도 정상보다 낮고(100-410 pg/mL), 자극을 주고 난 후 증가도 없었다. 위장관운동능력을 확인하기 위해 시행한 위배출시간도 84분으로 정상인 50분보다 지연되었다. 배뇨장애 증상은 없었고, 잔뇨도 5 mL 미만으로 정상이었다. 급성 자율신경병증을 유발할 수 있는 질환을 감별하기 위해 시행한 혈액검사에서 특이소견 없었고, 신경절 아세틸콜린 수용체(ganglionic acetylcholine receptor, AchR) 항체도 음성이었다. SSA 항체가 양성이었었고(186.4 EUs, normal <20 EUs), 입술조직검사에서 림프구 침윤이 관찰되었으며, Shirmer 검사에서 양안 모두 3 mm로 건조안이 있었다. 쇄그렌증후군 가능성이 있으나 증상이 뚜렷하지 않아 쇄그렌증후군으로 확진하지 못한 상태로 주기적 외래 추적 진료를 하기로 하였다. 또한 아드레날린신경과 땀분비신경, 위장관운동신경에 이상이 지속되었으나 환자가 느끼는 증상이 없으면서



**Figure 1.** (A) Iodine starch test for evaluation of sweat production. There was no sweat droplet on the bilateral trunk. (B) Multifocal sweat droplets were observed on the left lateral upper arm and (C) the left posterior neck.



**Figure 2.** Continuous blood pressure and heart rate monitoring and quantitative sudomotor axon reflex test. (A) Normal heart rate difference (31.7, normal  $\geq 14$ ) during deep breathing and decreased heart ratio during Valsalva maneuver (1.44, normal  $\leq 1.59$ ). (B) Orthostatic hypotension was observed during head-tilt test. (C) There was no overshoot on phase IV and prolonged pressure recovery time (49 sec) during Valsalva maneuver. (D) Total sweat output was decreased on the forearm (0.115, normal 0.38-2.53), proximal leg (0.102, normal 0.80-2.86), and foot (0.088, normal 0.39-2.02).

이전의 증상들이 호전 단계에 있다고 판단하여 면역치료는 하지 않고 주기적 외래 추적 진료 중이다.

## 고 찰

자율신경이상 증상을 보일 수 있는 질환은 신경계 다른 질환의 동반 여부와 진행 과정에 따라 감별할 수 있으므로 이를 확인하는 것이 중요하다. 즉 파킨슨증(parkinsonism) 증상이 있으면서 만성적으로 진행되는 자율신경병증은 다계통위축, 레비소체병(Lewy body disorder) 등을 고려해야 하며 말초신경병증 증상이 있으면서 만성적으로 진행되는 자율신경병증은 당뇨병, 아밀로이드증, 비타

민 B12부족, 쇄그렌증후군, 감염, 유전성 말초신경병증 등을 감별해야 한다.<sup>3</sup> 이와 달리 급성으로 진행하고 다른 신경계질환이 없는 자율신경병증은 면역반응에 의해 유발되는 것으로 생각되고 있으며, 전신의 면역질환이 없는 면역자율신경병증과 전신의 면역질환에 의해 이차적으로 발생하는 자율신경병증 즉 쇄그렌증후군이나 신생물탈립증후군에서 발견되는 면역자율신경병증으로 나누어 볼 수 있다.<sup>2</sup>

전신의 면역질환 없는 면역자율신경병증은 대개 선형하는 감염 이후 급성으로 발생하고 단성(monophasic) 경과를 보이므로 길랑바레증후군과 같이 자가면역반응이 자율신경계를 침범하여 발생할 것으로 생각된다. 침범되는 부위

**Table 1.** Characteristics of the major primary autonomic neuropathies<sup>2</sup>

	AAG	AASN	AASMN <sup>a</sup>
Age of onset	Childhood to elderly (mean = 6th decade of life) <sup>b</sup>	Childhood to elderly (mean = 2 <sup>nd</sup> decade of life) <sup>c</sup>	Childhood to middle age
Sex	Female preponderance	Female preponderance	Female preponderance
Mode of progression	Acute to chronic	Acute	Acute
Non-neuropathic involvement	CNS involvement and SIADH <sup>d</sup>	CNS involvement and SIADH <sup>d</sup>	CNS involvement and SIADH <sup>d</sup>
Presumed main lesion	Autonomic ganglia	Autonomic and sensory ganglia	Autonomic and sensory ganglia, and myelin or axons of motor nerves?
Functional outcome	Good in some cases, but residual deficits generally persist	Poor, but some degree of recovery is expected especially for autonomic dysfunction	Poorer autonomic dysfunction as compared with motor impairment
Associated autoantibodies	Antiganglionic acetylcholine receptor antibody	Unknown	Unknown

<sup>a</sup>Based on a small number of cases.<sup>b</sup>Based on a previous report of 18 cases with positive antiganglionic acetylcholine receptor antibody.<sup>c</sup>Based on a previous report of 21 cases.<sup>d</sup>These manifestations have been reported in some patients.

AAG, autoimmune autonomic ganglionopathy; AASN, acute autonomic and sensory neuropathy; AASMN, acute autonomic sensory and motor neuropathy; CNS, central nervous system; SIADH, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.

에 따라 감각이상이나 근력저하가 없는 AAG, 감각이상이 동반되는 급성자율 감각신경병증(acute autonomic and sensory neuropathy, AASN), 감각신경과 운동신경이 같이 침범되는 급성 자율 감각-운동신경병증(acute autonomic sensory and motor neuropathy, AASMN)으로 나눌 수 있다.<sup>2</sup> 상기 질환들은 선행하는 감염이 있고 난 후 갑자기 범자율신경기능이상(pandysautonomia)이 발생하며, 면역조절 치료를 한다는 공통점을 가지고 있으나 발병 연령과 예후, 연관된 자가항체가 다른 차이점이 있다(Table 1).<sup>2</sup> 그러나 AAG 환자 중 일부는 감각검사는 정상이지만 이상감각을 호소하기도 하고, AASN 환자 중 근력저하가 동반된 경우도 있으며, AASMN은 길랑바레증후군과 감별이 어려운 경우도 많으므로 이들의 관계에 대해서는 향후 더 연구가 필요하다.

AAG는 과거 급성자율신경병증(acute autonomic neuropathy)이나 순수 범자율신경기능이상 등으로 불리다가 신경절 AchR 항체가 발견되면서 AAG로 불리게 되었다.<sup>4</sup> 선행하는 상기도 감염이나 소화기 감염이 있고 난 후 발생하는 경우가 흔하며, 본 증례와 같이 뇌염 또는 뇌수막염 후 발생한 경우도 있다.<sup>5</sup> 주로 범자율신경기능 이상을 보이지만, 기립불내성이 가장 흔한 증상이고 위장관운동기능 이상이 초기 증상인 경우도 많다. 신경절 AchR 항체는 질환의 중증도와 연관되어 있고, 질환이 호전되면 항체의 역가

도 감소하므로 병인과 연관된 것으로 생각된다. 그러나 AAG로 진단된 환자 중 50% 정도에서만 신경절 AchR 항체가 발견되고, 항체가 발견되지 않는 AAG는 범자율신경기능이상 보다는 교감신경이나 일부 자율신경만 부분적으로 침범하기도 한다.<sup>5</sup> 대개의 경우 면역글로블린, 스테로이드, 혈장교환술, azathioprine, rituximab, mycophenolate mofetil 같은 면역치료에 좋은 반응을 보이며, 신경절 AchR 항체가 발견되지 않는 경우도 면역치료로 호전될 수 있다.<sup>6</sup> 면역치료 없이 자연적으로 호전되는 경우도 보고되고 있으며, 후유 증 없이 완전히 호전된 보고도 있으나<sup>7</sup> 대부분은 후유 증상이 지속된다.<sup>5,8</sup>

전신의 면역질환에 동반된 면역자율신경병증은 쇄골 증후군뿐만 아니라 전신경화증(systemic sclerosis), 심부항반루프스(systemic lupus erythematosus), 류마티스관절염, 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease)에서도 관찰될 수 있으나, 쇄골 증후군에서 가장 가장 잘 알려져 있다.<sup>9</sup> 쇄골 증후군에서 보이는 말초신경병은 감각신경병증이나 통증 말초신경병증(painful neuropathy)이 가장 흔하며, 다양한 정도로 자율신경기능 이상이 동반된다. 일부의 환자에서는 감각신경이나 운동신경은 정상이면서 자율신경기능이상만 있는 경우도 있다.<sup>9</sup> 쇄골 증후군에서 동반되는 자율신경병증은 대개 만성적으로 진행하며, 범자율신경기능 이상이 나타나는 것이 특징이다. 또한 서서히 진행

하는 자율신경기능 이상이 있는 쇄그렌증후군 환자에서 신경절 AchR 항체가 발견되었다는 보고가<sup>10</sup> 있어 두 질환간에 연관성이 있을 것이라고 추측하기도 한다.

본 증례는 이전에 특이 병력이 없다가 바이러스성 염증 이후 수일 이내에 양하지통증과 기립불내성, 위장관운동 기능저하, 땀분비기능저하, 긴장동공, 배뇨장애의 증상이 발생하였고, 면역치료 없이 자율신경기능 이상 증상은 서서히 호전되었다. 증상 발생 5년이 지난 후 시행한 정량적 자율신경검사서 기립저혈압, 위장관운동기능저하, 땀분비기능저하, 긴장동공이 지속되었으며, SSA 항체가 양성인 면서 건조안과 입술조직검사서 림프구 침윤이 있어서 쇄그렌증후군을 의심할 수 있었다. 그러나 운동신경은 침범하지 않고 자율신경기능 이상 증상이 주로 급성으로 발생했다가 서서히 호전되었고 이후 만성적으로 진행하지 않고 안정화 또는 호전되는 임상 양상으로 보았을 때, 쇄그렌증후군에서 동반되는 자율신경병증보다는 신경절 AchR 항체 음성 AAG의 가능성이 더 높을 것으로 생각한다. 또한 본 증례에서 신경절 AchR 항체 검사가 증상 발생 5년 후 시행한 것이기에, 신경절 AchR 항체 역가가 질환이 호전되면서 감소했을 가능성도 배제할 수 없다. 그러나 쇄그렌증후군에서도 자율신경기능 이상 증상만이 급성으로 발생할 수 있으므로 본 증례가 쇄그렌증후군에 동반된 자율신경병증의 가능성도 배제할 수 없으며 향후 만성적으로 자율신경 이상 증상이 진행하는지 여부를 추적진료를 통해 확인하여야 할 것이다. 또한 본 증례의 경우 5년 전 처음 발병 당시 면역치료를 시행했다면 더 좋은 예후를 가질 가능성이 있으므로, 급성으로 발생하는 자율신경병증 환자 진

료 시 면역반응에 의한 면역자율신경병증의 가능성을 염두에 두고 치료를 해야 한다.

## REFERENCES

1. Lukkarinen H, Peltola V. Influenza A induced acute autonomic neuropathy in an adolescent. *Pediatr Neurol* 2010;43:425-426.
2. Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:98-106.
3. Benarroch EE. The clinical approach to autonomic failure in neurological disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:396-407.
4. Vernino S, Sandroni P, Singer W, Low PA. Autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology* 2008;70:1926-1932.
5. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Koyano S, et al. The spectrum of clinicopathological features in pure autonomic neuropathy. *J Neurol* 2012;259:2067-2075.
6. Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology* 2009;72:2002-2008.
7. Young RR, Asbury AK, Corbett JL, Adams RD. Pure pan-dysautonomia with recovery. Description and discussion of diagnostic criteria. *Brain* 1975;98:613-636.
8. Gibbons CH, Freeman R. Antibody titers predict clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:8-12.
9. 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.
10. Kondo T, Inoue H, Usui T, Mimori T, Tomimoto H, Vernino S, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy with Sjögren syndrome: significance of ganglionic acetylcholine receptor antibody and therapeutic approach. *Auton Neurosci* 2009;146:33-35.