



배 종 석

한림대학교 의과대학 강동성심병원 신경과

Introduction of Small Fiber Neuropathy

Jong Seok Bae, MD, PhD.

Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Small fiber neuropathy (SFN) is classically defined as a structural abnormality of small fibers characterized pathologically by degeneration of the distal terminations of small fiber nerve endings. Recent research has identified inheritable SFN developed by mutation of voltage-gated sodium channel (Nav 1.7 and 1.8). This fact suggests that SFN can even develop without structural abnormalities. Clinically main manifestation of SFN is pain and complicate various diseases, such as diabetes mellitus, prediabetes, human immunodeficiency virus infection, or other rare diseases. Diagnosis of SFN is still challenging because clinical features of SFN can often vague and the conventional studies for peripheral nerve may show normal results. Therefore, approach to the diagnosis of SFN is mainly clinical evaluation, however this approach should not attempt replace the objective results of various laboratory parameters. Main focus on management of SFN is to identify any correctable or modifiable factors. There have been several guidelines regarding the management of pain mainly originated from SFN. This review will briefly summarize the recent update regarding the clinical, and objective diagnosis of SFN and try to conceptualize this unique and relatively less defined disease entity.

Key Words: Small fiber neuropathy, Diagnosis, Approach

서론

세섬유신경병증(small fiber neuropathy, SFN)은 병리학적으로 원위부 말단의 퇴행을 특징으로 세섬유의 구조적 이상으로 정의한다.^{1,2} SFN은 당뇨병(diabetes mellitus, DM) 또는 후천성면역결핍증 바이러스(human immune-deficiency virus, HIV) 감염과 같이 흔한 질환들의 합병증 또는 몇몇 희귀한 질환의 한 양상으로 발생하며, 이와 연관된 대표적인 증상인 통증은 각 질환의 가장 심각한 문제들 중의 하나이다.

근래의 연구 결과들은 전압작동 이온 통로(voltage gated ion channel)를 구성하는 구조의 변이를 일으키는 몇몇 유전성 질환들은 이들 이온 통로의 변이를 통한 기능획득 돌연변

이(gain of function)를 통해 세섬유의 구조는 정상으로 유지하지만, 신경섬유의 과흥분성(hyperexcitability)으로 인해 통증을 주증상으로 나타낼 수 있음이 확인되었다.^{3,4} 본고는 위와 같은 원인에 의해 발생하는 SFN의 일반적인 개념과 임상적 접근 방법에 대해서 간략히 알아보고자 한다.

본론

역학

SFN의 정확한 발생률과 유병률은 아직 알려져 있지 않다.^{1,5,6} 그 이유는 현재까지도 널리 받아들여지는 SFN의 정의나 분류 체계가 갖추어지지 않고 있기 때문이다. 따라서 기본적인 역학적인 정보 외에도 SFN의 위험인자나 유발인자들에 대한 보고도 적다. 한 가지 흥미로운 보고는 원인불명의 SFN에서 처음 SFN의 증상을 발현한 후 1-5년 사이에 당뇨병이나 당뇨병 전단계가 진단되는 빈도가 높다고 보고하고 있어서, SFN의 위험인자 또는 유발인자로서 포도당 대사 이상 질환

Jong Seok Bae, MD, PhD

Department of Neurology Kangdong Sacred Heart Hospital, 150

Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

TEL: +82-2-2224-2854

E-mail: lwsbae@naver.com

이 빈도 면에서 중요한 인자임을 시사하고 있다.

SFN의 원인들

기존의 잘 알려진 질환들 이외에, 근래에는 특정 전압작동 이온 통로 변이에 의한 SFN에 대한 보고가 있어 SFN의 병태 생리에의 이해에 중요한 단서를 제공하고 있다. 다양한 SFN의 원인 질환들은 Table 1에 정리되어 있다.

임상양상

SFN의 증상은 병의 중증도와 진행 정도에 따라 매우 다양하다.¹⁷ 대표적인 증상인 통증과 감각 증상은 발바닥에서 시

작하여 무릎으로 상행하고, 이후 손도 침범하는 길이 의존적 양상(length-dependent manner)이 있으며, 결과적으로 양말 장갑 양상(stocking and glove pattern)의 감각 증상을 나타낼 수 있다. 통증은 거의 모든 경우의 SFN에서 주된 증상이고 심한 경우, 환자에게 가장 불편을 주는 증상이 된다. 특징적으로, 온도 상승이나 운동 후에 유발되는 통증 발작은 통증성 채널병(painful channelopathies [Nav 1.7 변이])이나 파브리병(Fabry's disease)의 진단을 의심하게 하는 중요 단서가 될 수 있다.

SFN은 길이-의존성 양상이 아닌 국소적으로도 증상이 나타날 수 있는데, 특히, 얼굴, 체간 등에 감각 이상이 부분적으로 나타날 때는 자가면역성 질환이나 염증성 원인을 우선 고려해야 한다.

감각 증상 이외에도 세심유로 이루어진 자율신경계의 이상 소견들이 SFN의 임상 소견들로 나타날 수 있는데, 기립성 저혈압, 위장관계 이상, 성적 이상, 등이 대표적인 예이다. 중후적 기립성 저혈압은 아밀로이드 신경병증의 대표적인 동반 증상이므로 반드시 이에 대한 고려가 필요하다.

진단기준 및 진단적 접근

SFN의 진단기준은 현재까지도 논란의 여지가 있지만 비교적 간단하고 자주 활용되는 기준을 소개한다(Table 2).

SFN이 의심되는 환자는 상기 진단기준에 맞추어 진단적 확실성을 가늠할 수 있다. 임상적으로 DM이나 HIV감염처럼 잘 알려진 원인인자의 존재가 확인되는 경우, 이 들 기존의 인자들이 악화시키는 상황이 존재하지 않는 이상 자세한 조사가 필수적이지는 않다. 만약, 다른 원인인자나 위험인자들이 없는 경우는 다양한 진단적 검사들을 통해서 SFN의 원인을 규명하여야 한다(Table 3.) 특히, 40세 이전의 증상 시작과 가족력이 있는 원인 불명성의 SFN 의심 환자에게는 SCN9A 변이검사를 통한 통증성 채널병의 감별이 추천된다.

Table 1. Causes of small fiber neuropathy

Primary	Secondary
Idiopathic	Metabolic
▶ Idiopathic small fiber neuropathy	▶ Impaired glucose tolerance
▶ Burning mouth syndrome	▶ Diabetes mellitus
	▶ Rapid glycaemic control
	▶ Vitamin B12 deficiency
	▶ Dyslipidaemia
	▶ Hypothyroidism
	▶ Chronic kidney disease
Hereditary/genetic	Infections
▶ Nav1.7 mutations	▶ HIV
▶ Nav1.8 mutations	▶ Hepatitis C
▶ Familial amyloid polyneuropathy	▶ Influenza
▶ Fabry's disease	
▶ Tangier's disease	
	Toxins and drugs
	▶ Anti-retrovirals
	▶ Antibiotics—metronidazole, nitrofurantoin, linezolid
	▶ Chemotherapy—bortezomib
	▶ Flecainide
	▶ Statin
	▶ Alcohol
	▶ Vitamin B6 toxicity
	Immune mediated
	▶ Coeliac disease
	▶ Sarcoidosis
	▶ Sjögren's syndrome
	▶ Rheumatoid arthritis
	▶ Systemic lupus erythematosus
	▶ Vasculitis
	▶ Inflammatory bowel disease
	▶ Paraneoplastic
	▶ Monoclonal gammopathy/amyloid

Note that a number of these conditions may present as a small fiber neuropathy and then evolve to include large fibers.

Table 2. Diagnostic criteria for small fiber neuropathy.

- Possible—length-dependent symptoms and/or clinical signs (pinprick and thermal sensory loss and/or allodynia/ hyperalgesia).
- Probable—length-dependent symptoms, clinical signs of small fiber damage and normal nerve conduction studies.
- Definite—length-dependent symptoms, clinical signs of small fiber damage, normal nerve conduction studies, and altered intra-epidermal nerve fiber density at the ankle and/or abnormal quantitative sensory testing of thermal thresholds at the foot.

Table 3. Investigations to determine etiology of small fiber neuropathy. First line tests are determined by patient population and clinical suspicion.

Blood tests	HgbA1C, oral glucose tolerance test, urea and electrolytes, thyroid stimulating hormone, HIV serology, hepatitis C serology/viral load, ESR, ACE level, ANA, anti-Ro/La antibodies, rheumatoid factor/anticyclic citrullinated peptide antibodies, antitissue transglutaminase antibody, serum electrophoresis, vitamin B12 levels, leucocyte α -galactosidase A activity (Fabry's disease), lipid profile
Genetic testing	SCN9A/SCN10A mutations, transthyretin mutations (familial amyloid)
Imaging	If malignancy or sarcoidosis suspected chest X-ray/CT chest with contrast, SAP scan (amyloid)
Tissue biopsy	Abdominal fat biopsy (amyloid), small bowel biopsy (coeliac disease), biopsy of suspicious lesion to confirm malignancy, lip biopsy (Sjögren's syndrome), nerve biopsy is generally not performed unless there is large fiber involvement

진단적 검사들

통상적 신경전도검사는 굵은 신경섬유만을 반영하므로 SFN에 있어서는 정상 결과를 보인다. 다만, SFN 이외에 굵은 신경섬유를 침범하는 말초신경병증이 동반되어 있을 가능성이거나 다른 말초신경병의 감별 진단 측면에서 활용할 수 있다. 정량적감각검사는 근래에 대규모의 정상치가 확립되었으며, 감각말초신경병증, 신경병증성 통증의 진단에 이용되고 있다.^{8,9} 하지만 검사 기술상, 검사자간의 재현성 문제, 피검자의 집중력, 인지력이 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 점이 제한점으로 잘 알려져 있어 아직까지는 보조적 검사로 고려되고 있다. 그 외 자율신경계검사 역시 심혈관계나 땀샘분비 기능 측면의 이상을 감지하는데 이용되고 있으며, 이에 대한 검사술기 및 해석에 대한 권고 사항이 제시된 바 있다.^{10,11}

치료

SFN 특이적 치료에 대한 확고한 권고사항은 없으나, 근래에 SFN에서 발생하는 통증 치료에 대한 consensus가 보고된 바 있다.² 자세한 내용은 문헌 인용으로 대신하며,¹²⁻¹⁴ 일반적인 원칙은 약물효과와 부작용을 동시에 고려하면서 용량을 단계적으로 증량하여야 하며, 충분한 용량을 사용하지 않아서 발생하는 불만족스러운 약물 효과의 가능성을 반드시 염두에 두어야 한다는 것이다.

결론

지금까지 간략하게 SFN의 임상적 접근에 도움이 될 만한 역학적, 임상적, 및 검사적 특징들을 알아보았다. 근래에 추가된 SFN연구의 최신 지견들에도 불구하고 SFN은 현재까지도 여전히 명확한 규정 및 개념화가 어려운 질환군이라고 할 수 있다. 또한 이러한 특징들로 인해서 SFN의 발견과 진단이 과소평가되고 있을 가능성이 높다. 특히 신경과 의사들은 이러한 점들을 숙지해야 하며, 보다 적절한 SFN의 진단과 체계적 분류를 위해 노력함으로써 향후, SFN의 발병기전 규명이나 치료 개발에 도움을 줄 수 있을 것이다.

References

1. Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies—advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nat Rev Neurol* 2012;8:369-379.
2. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:193-200.
3. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, et al. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain syndrome. *Neuron* 2010;66:671-680.
4. Waxman SG. Painful Na-channelopathies: an expanding universe. *Trends Mol Med* 2013;19:406-409.
5. Hoitsma E, Reulen JP, de Baets M, Drent M, Spaans F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci* 2004;227:119-130.
6. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005;18:591-597.
7. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-1925.
8. Haanpaa M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27.
9. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231-243.
10. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-498.
11. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33:2285-2293.

12. Smith BH, Lee J, Price C, Baranowski AP. Neuropathic pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *Br J Anaesth* 2013;111:73-79.
13. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e1188.
14. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.