



변소영¹, 김병조²

경찰병원 신경과¹, 고려대학교 의과대학 신경과학교실²

Paraproteinemic neuropathies

So Young Pyun¹, Byung-Jo Kim²

¹Department of Neurology, National Police Hospital, Seoul, ²Department of Neurology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

The paraproteinemia is caused by a proliferation of monoclonal plasma cells or B lymphocytes. Estimated 10% of idiopathic neuropathy are related to the paraproteinemia. A certain paraprotein has the properties of an antibody directed at components of peripheral nerve myelin or axolemma. The association between peripheral neuropathy and paraproteinemia has long been of interest, but this relationship is still unknown. Neurologist play an important role when the neuropathy is the presenting feature, in which case they may reveal clinical, laboratory, or electrophysiologic findings that lead to identification of the underlying paraproteinemia. We review the causal association between paraproteinemia and neuropathy as well as clinical, laboratory, and electrophysiologic features of paraproteinemia associated neuropathy.

Key Words: Paraproteinemic neuropathy, Monoclonal gammopathy, Polyneuropathy, Diagnosis

서론

파라단백혈증(paraproteinemia)은 단클론(monoclonal)형질세포(plasma cell)에서 단클론단백(monoclonal gammaglobulin, M-protein)이 과다하게 생성되어 혈중 농도가 증가된 상태를 일컫는다. M-protein은 2개의 heavy chain (IgG, IgA, IgM, IgD, or IgE)과 2개의 light chain (kappa or lamda)로 구성된 면역글로불린이다.^{1,2} 이렇게 과다하게 생성된 단클론단백(monoclonal gammaglobulin, M-protein)은 50세 이상 인구의 약 1% 정도에서 관찰되는데 나이가 들어감에 따라 빈도수가 증가하여 70세 이상에서는 3% 정도에서 보인다고 한다.³ 혈중 파라단백혈증의 임상 양상은 혈액학적으로 악성이 아닌 임상적으로 의미가 불명확한 단클론감마글로불린병(monoclonal gammopathy of unknown significance, MGUS)부터 전신 악성

질환인 다발골수종(multiple myeloma, MM), Waldenström macroglobulinemia (WM), POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein and Skin changes) 증후군, 아밀로이드증(amyloidosis, AL) 등으로 다양하게 나타난다.⁴ 파라단백혈증과 연관되어 발생하는 말초신경병은 다양한 임상적, 전기생리학적, 그리고 병리학적 소견을 가지는 것으로 그 동안 많은 연구가 이루어져 왔는데, 원인이 뚜렷하게 밝혀지지 않은 특발말초신경병 환자의 약 10%에서 혈중 단클론감마글로불린병(monoclonal gammopathy)을 동반하는 것으로 알려져 있다.⁵⁻¹² 특히 IgM 파라단백혈증과 연관된 말초신경병 환자의 50%에서 관찰되는 anti-myelin-associated glycoprotein(MAG) 항체의 경우 말초신경병을 일으키는 주된 병적 원인으로 알려져 있다.¹³ 그러나 그 외 파라단백혈증신경병(paraproteinemic neuropathy) 환자 대다수에서 신경 특이적인 항체가 발견되지 않아서 신경병에 미치는 파라단백혈증의 원인적 역할이 정확히 정립되어 있지 않다. 본 종설에서는 말초신경병과 파라단백혈증간의 연관성에 대한 최신 소견과 파라단백혈증신경병의 임상적, 전기생리학적, 임상검사 특징을 정리하였다.

Byung-Jo Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University College of Medicine,
126-1 Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea
Tel: +82-2-920-6619 Fax: +82-2-925-2472
Email: nukbj@korea.ac.kr

본 론

1. 진단

원인이 뚜렷이 밝혀지지 않는 말초신경병의 경우 반드시 파라단백혈증 유무를 확인하기 위한 검사가 필요한데 이에는 혈청단백전기영동(serum protein electrophoresis)보다 민감도가 높은 혈청면역고정전기영동(immunofixation electrophoresis)을 추천한다. 이 검사를 통해 정상 혈청단백전기영동 소견을 가진 특발말초신경병 환자에서 heavy chain과 light chain의 종류를 감별한다. M-protein이 검출된 경우 heavy chain은 혈중 면역글로불린 농도로 측정하고 light chain은 24시간 소변 검사를 통해서 농도 측정이 필요하며 전체혈구계산(complete blood cell count),

적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR), 혈중 칼슘과 크레아티닌(creatinine) 농도, 간기능검사와 혈중 유리 light chains 검사가 필요하다. 또한 파라단백혈증 확인된 경우 악성 형질세포질환(malignant plasma cell dyscrasia)의 전신질환 침범 여부 판별을 위한 추가 검사가 시행되어야 한다. 용해성(lytic) 혹은 경화성(sclerotic) 병변 확인 위해 골격계(skeletal) 조사가 필요하고, 무증상의 lymphadenopathy, organomegaly, 혹은 다른 악성질환 여부 판별 위해서 가슴, 복부, 골반 CT scan을 실시할 수 있으며, 만약 POEMS 증후군이 의심되는 상황이라면 혈중 vascular endothelial growth factor (VEGF) 농도를 측정할 수 있다. 그리고 M protein 농도가 15 g/L 이상으로 측정된 경우 골수검사 고려해 봐야 한다.¹¹⁻¹³ 혈중 파라

Table 1. Recommended investigation for the patients with paraproteinemia

Routine Workup

Neurological examination and clinical functional neuromuscular assessment, at baseline and follow up check at regular intervals
Electrophysiologic test determines whether the polyneuropathy is axonal (CMAP/SNAP) or demyelinating pattern (DML/MNCV/TLI, CB/TD)
Serum protein electrophoresis (M protein, if present, is a discrete spike in the γ , β or α_2 region), immunofixation (defines the heavy and light chain type of the abnormal serum protein, which can discriminate between MGUS, multiple myeloma, other plasma cell malignancies, WM, and amyloidosis)
Total IgG, IgA, and IgM concentrations
Serum light chain quantification and random urine collection for the detection of Bence-Jones protein (free light chains), and, if positive, 24-h urine collection for protein quantification
Full blood cell count, renal and liver function, calcium, phosphate, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, uric acid, beta 2-microglobulin, lactate dehydrogenase, rheumatoid factor, and serum cryoglobulins
Physical examination for peripheral lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, macroglossia, and signs of POEMS syndrome
Radiographic X-ray skeletal survey (including skull, pelvic, spine, ribs, and long bones) to look for lytic or sclerotic lesions. If the index of suspicion is high, CT and/or MRI of the spine, pelvis, or whole body, and perhaps whole body FDG-PET/CT, may be considered
Ultrasound or CT of chest, abdomen, and pelvis (to detect lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or malignancy)
Bone marrow aspiration and biopsy (required if a high M protein level is found to investigate the possibility of multiple myeloma or lymphoma [>15 g/L and abnormal free light chain ratio])
CSF analysis: cellularity, cytospin, protein level

Advanced Workup

Serum VEGF levels if POEMS syndrome suspected
Anti-MAG antibody
MR imaging of nerve roots, brachial plexus, as for CIDP
Nerve biopsy^a
Fat biopsy if it is most often done when there is suspicion of amyloidosis

CMAP; compound motor action potential, SNAP; sensory nerve action potential, DML; distal motor latency, MNCV; motor nerve conduction velocity, TLI; terminal latency index, CB; conduction block, TD; temporal dispersion, MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance, WM; waldenström macroglobulinemia, FDG-PET; fluorodeoxyglucose positron emission tomography, CT; computerized tomography, MRI; magnetic resonance imaging, CSF; cerebrospinal fluid, VEGF; vascular endothelial growth factor, MAG; myelin associated glycoprotein, CIDP; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

^aThe following conditions are being considered: 1) IgM paraproteinemic demyelinating neuropathy negative anti-MAG antibodies, or IgG or IgA paraproteinemic demyelinating neuropathy with a chronic progressive course, where the discovery of widely spaced myelin on electron microscopy or deposits of Ig and/or complement bound to myelin; 2) amyloidosis; 3) malignant lymphoproliferative infiltration of nerves

Table 2. Summary of incidence, clinical, laboratory, electrophysiologic, and pathologic findings for patients with paraproteinemic neuropathies

Disease	Incidence of peripheral neuropathy	Clinical	Laboratory	Electrophysiology	Pathology
MGUS	8-37%	Slowly progressive, distal sensory ataxia, tremor, frequently in men >50 years (IgM); Distally predominant sensorimotor or proximal weakness as in CIDP like (IgG/IgA)	M protein <30 g/L Increased IgM or IgG or IgA levels Anti-MAG antibodies in half (IgM)	Demyelinating with markedly prolonged distal latencies Reduced TLI (IgM) CIDP like or axonal (IgG/IgA)	Widening of myelin lamellae, IgM antibodies against MAG, gangliosides (anti GM1, GD1a, GD1b, GM2), sulphatide, chondroitin sulphate C Endoneurial Ig deposits Loss of myelinated fibers in sensory nerves and dorsal nerve roots
Multiple myeloma (MM)	3-18%	Length-dependent sensory, or sensorimotor, or neuropathy	M protein > 30g/L Bence-Jones proteinuria >10% plasma cells in bone marrow IgG (50%) or IgA (20%) kappa Anemia, hypercalcemia	Almost always axonal, but very rarely demyelinating	Axonal degeneration with or without amyloid deposition
POEMS	50-85%	Ascending symmetric proximal and distal sensorimotor symptoms (CIDP like) Weakness eventually predominates	IgG or IgA lambda Elevated VEGF Sclerotic bone lesions	Mixed demyelinating and axonal No conduction block or temporal dispersion Normal TLI	Axonal degeneration Loss of myelinated fibers Inflammation and uncompact myelin lamellae
Waldenström macroglobulinemia (WM)	5-10%	Slowly progressive symmetric distal sensory or sensorimotor: CIDP like	IgM kappa Anti-MAG antibodies in some	Similar to IgM MGUS	Similar to IgM MGUS
Amyloidosis (AL)	Presenting symptom in 15-20% is neuropathy	Painful progressive symmetric, distal sensorimotor±dysautonomia carpal tunnel syndrome in 25%	IgG or IgA lambda Occurs alone or with other plasma cell disorders	Axonal sensorimotor neuropathy Carpal tunnel syndrome	Endoneurial amyloid deposition on Congo-red staining Light chains on immunochemistry Axonal degeneration

MGUS; monoclonal gammopathy of undetermined significance, CIDP; chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, MAG; myelin associated glycoprotein, TLI; terminal latency index, VEGF; vascular endothelial growth factor

단백혈증이 확인된 경우, 시행해야 할 신경학적, 혈청학적, 그리고 영상 검사들은 Table 1에 자세히 정리되어 있다.

2. 임상적 진단에 따른 분류

파라단백혈증신경병의 임상양상, 전기생리학적 특징, 혈청검사, 그리고 신경조직검사는 Table 2에 기술되어 있다.

- 1) Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) associated neuropathy

파라단백혈증의 50-60%는 MGUS이고 이는 혈중 M-pro-

tein이 3g/dL 미만, 골수검사에서 plasma cell이 10% 미만이며 소변 검사에서 M-protein이 검출 안 되거나 낮은 수준에서 검출되고 다른 전신 증상(빈혈, 고칼슘혈증, 뼈병변, 혹은 신장 병증)이 없는 경우 진단할 수 있는데 심각한 B cell 질환으로 전환되는 비율이 매 1년마다 1-2%씩 증가한다.^{14,15} 따라서 이런 환자군에서는 매년 혈중 면역글로불린 농도를 측정하는 것이 필요하다. 특히 M-protein이 15g/L를 초과하는 경우, non-IgG 파라단백질(IgM and IgA)이 검출된 경우, 비정상적 free light chain ratio(the ratio of free kappa to lamda 면역글로불린 light chains,

기준: <0.26 or >1.65)인 경우는 골수종 위험성이 높아지므로 주의를 요한다.¹⁶ 또한 말초신경병이 있는 MGUS환자에서 체중감소나 신경병이 진행하거나 M-protein이 1 g/L를 초과하는 경우에도 악성질환으로 이행하는 독립적 예측 요인이다.¹⁷ Forssman 등에 의해 악성이 아닌(nonneoplastic) IgM M protein과 말초신경병 간의 연관성이 보고된 이후, 현재는 MGUS 환자의 약 8-37% 정도에서 말초신경병이 동반되어 있는 것으로 알려져 있다.¹⁸ MGUS에서 가장 흔한 파라단백질은 IgG이지만 말초신경병과 연관성이 높은 경우는 IgM이다. MGUS와 관련된 말초신경병의 약 50%가 IgM 파라단백혈증이고 IgG가 30-40%, IgA가 10-20% 비중을 차지한다.¹⁹⁻²¹ 전체 MGUS 환자의 30% 정도에서 말초신경병증을 가지고 있으며 전형적인 MGUS 관련된 말초신경병은 고령(60-70대)의 남자(남자:여자=2:1)에서 주로 발생하고 재발과 호전 양상 없이 서서히 진행되는 양상을 보인다.^{22,23}

(1) IgM MGUS

IgM MGUS associated neuropathy 환자의 약 50%정도에서 anti MAG(myelin associated glycoprotein) 항체가 검출된다. IgM 파라단백은 MAG 이외에 다른 말초신경당지질(glycolipid: sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG) 및 sulfated glucuronyl lactosaminyl paragloboside (SGLPG))과도 교차 반응을 하는 것으로 알려져 있다.^{24,25} 전형적인 IgM MGUS 관련된 말초신경병은 대개 60-90대 고령의 나이에 발생하고 위약감 호소보다는 서서히 사지 원위부를 대칭적으로 침범하는 감각증상/감각성 실조가 특징이며 자주 떨림이 동반된다. 약 24-50% 환자에서 질병 이환 10-15년 이내에 감각신경성 실조로 인해 심한 장애를 가지게 된다.^{26,27} IgM 파라단백혈증 환자 중 ELISA 검사에서 anti MAG 항체 역가가 증가되어 있을 때 anti MAG 신경병증으로 진단할 수 있다. Anti MAG 신경병은 주로 MGUS 환자에서 관찰되는데 (80%) Waldenström macroglobulinemia (WM) 혹은 다른 B세포 림프종에서도 볼 수 있다. 전기생리학적 검사에서는 양측 말초신경들에서 전반적으로 주로 하지 신경에서 감각신경활동전위(sensory nerve action potential, SNAP)가 발현되지 않거나 심하게 감소되어 있는 것을 관찰할 수 있다.²⁸ 근위부 전도 속도에 비해 말단잠복기(distal motor latency)가 현저히 지연되어 있어, terminal latency index (=distal distance/[motor conduction velocity X distal motor latency], which is highly specific of anti-MAG neuropathy

when <0.26 in a patient with demyelinating neuropathy)가 감소된다. 대표적 탈수초질환인 CIDP에서 흔히 보이는 전도차단, 시간분산 소견이 anti MAG neuropathy에서는 잘 보이지 않는데 이는 탈수초화가 원위부 신경에서 우선 시작되어 진행되는 형태(length-dependent with uniform (not multifocal) demyelination)를 보이기 때문이다. 이러한 군을 가리켜 주로 원위부 위주 신경병을 보이는 distal acquired demyelinating symmetric neuropathy-M protein(DADS-M)라 명명하기도 하며 CIDP와 임상 경과 및 치료 반응이 달라서 구분이 필요한 중요한 임상군이다. 하지만 그 외 CIDP와 임상 양상 및 전기생리학적 관점에서 비슷한 양상을 보이는 군도 있다. 이런 환자들은 CIDP와 비슷하게 대칭적인 원위부와 근위부의 위약감 및 감각증상이 재발과 호전을 반복하며 발생하고 신경전도검사에서도 전도차단이 잘 관찰되지만 SNAP의 이상소견이 현저하지 않은 편이다.

(2) IgG and IgA MGUS

파라단백혈증신경병 환자에서 IgG와 IgA 파라단백질도 높은 빈도로 발현되고 있지만 IgG나 IgA 파라단백질과 말초신경병의 관계는 IgM과 비교하여 논란의 여지가 많다.^{11,20} IgG나 IgA M-protein은 말초신경병 발현 이후 뚜렷하게 검출되고 신경잔섬유(neurofilament)에 대한 항체가 발견되는 반면 혈중 M-protein 농도가 임상 경과와 정확한 연관성을 보이지는 않는다.^{19,29-34} 신경병 유무에 따라 분석하였을 때 다양한 neural glycoprotein과 glycolipid에 대한 항체의 빈도수가 두 군간에 차이가 없다는 연구도 있었다.³³ IgG와 IgA가 말초신경병을 일으키는 기전은 정확히 밝혀져 있지 않으나 다음과 같은 가설들이 제시되고 있다. 신경내막(endoneurium) 내에 면역글로불린의 축적이 신경내막 내의 혈관을 누르거나, 모세혈관 벽 내에 축적된 면역글로불린이 혈관 내강 폐색을 일으켜서 신경 허혈성 변화를 일으키거나, 신경내막에 발생한 면역글로불린 축적이 직접 슈반세포질 파괴와 허혈성 변화를 일으키거나, 자가면역 양상의 염증반응이 말초신경병을 일으킨다. 비교적 특징적인 임상양상을 보이는 IgM MGUS와는 달리 대칭적으로 length-dependent하게 진행하며, 면역치료에 반응이 좋지 않은 축삭성감각운동말초신경병에서부터 면역치료에 반응이 비교적 좋은 탈수초다발신경뿌리병(demyelinating polyradiculoneuropathy)까지 임상 양상 및 전기생리학적 변화가 다양하게 보일 수 있다.^{20,35} 전자 그룹은 노년에 경한 정도로 천천히 진행하

는 감각신경 침범이 주로 원위부에서 시작하는 특징이고, 후자 그룹은 주로 중년 나이에 아급성의 위약감이 중등도에서 심한 정도로 진행되는 것이 특징이다.

MGUS와 연관되어 축삭에 국한되어 병변이 발생하는 말초신경병은 MGUS에서 흔한 양상인 탈수초말초신경병과는 임상적, 전기생리학적으로 구별되는 특징을 가지고 있으나 아직까지 그 기전이 잘 알려져 있지 않다. 이에 대한 연구가 많지는 않으나 일부 IgG MGUS 환자에서 축삭에 국한된 병변을 보인 경한 정도의 원위부감각신경병이나 신경절병증(ganglionopathy) 혹은 타는 듯한 통증이 있는 소섬유신경병(small fiber neuropathy)들이 보고되었다.^{23,36,37} 고령층에서 발견되는 파라단백혈증과 말초신경병은 관련성이 있는 것보다 우연히 동반된 소견이라는 주장도 있다.³⁸

2) Multiple myeloma (MM) associated neuropathy

MM은 주로 70대 때 진단받게 되며 단클론감마글로불린병을 가진 환자에서 가장 흔한 혈액 악성종양이다. 가장 흔한 증상은 용해성 뼈병변(lytic bone lesion)에 의한 골절이나 plasmacytoma에 의해 발생하는 척수와 신경근의 신경뿌리병성 통증(radicular pain) 및 뼈 통증이다. 피로감, 전신 위약감, 체중감소, 재발성 감염 등의 전신적 증상도 흔히 같이 발현된다. 진단은 다음의 세가지 기준을 모두 만족할 때 내릴 수 있다; (1) 골수 내 혈청세포의 증가(>10%), (2) 혈청 혹은 소변 M-protein, (3) 말단 장기 손상의 증거(고칼슘혈증, 골용 소견, 신장병증, 빈혈).¹⁴ 다발골수종 환자에서 heavy chain 중 IgG가 전체의 50% 정도를 차지하고 있고, light chain 중 kappa가 가장 흔하게 검출된다. 환자의 약 11-13%는 다른 증상 없이 말초신경병이 선행하기도 한다.³⁹⁻⁴¹ 전체 다발골수종 환자의 약 50-75%가 궁극적으로 질병 경과 혹은 항암제 치료에 의한 독성으로 인한 다양한 원인의 말초신경병증을 보인다.⁴² 다발골수종과 관련된 말초신경병은 다양하게 나타나는데 가장 흔한 경우는 손과 발의 이상감각과 감각저하, 저림이 대칭적으로 원위부에서 시작하여 서서히 진행하며 아밀로이드 침착이 없는 한 증상이 심하지 않은 유형이다. 드물지만 다초점 신경병증(multifocal neuropathy) 혹은 소섬유신경병, 수근관 증후군 양상을 보이기도 한다. 이렇게 다양한 양상으로 발현되는 말초신경병의 기전에 대해서는 명확하지 않으나 신경주위로 IgG kappa가 축적되어 국소적 신경 압박을 일으키는 것에서부터 치료제로 사용

한 항암제 독성까지 다양하게 제시되고 있다. 전기생리학적 검사에서 축삭 손상 소견을 보이며 조직검사에서는 축삭과 수초에 병변이 같이 관찰된다.⁴³⁻⁴⁵ 질병 자체와 관련된 것과 골수종의 항암치료로 인한 말초신경병의 명확한 임상적, 전기생리학적 구분은 힘들기 때문에 치료 이전에 반드시 말초신경병에 대한 전기생리학적 검사가 선행되어야 한다. 약 30-40%에서 원발성 아밀로이드증을 동반한다.

3) POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma associated neuropathy)

Crow-Fukase or Takatsuki 증후군이라고 일컬어졌던 이 질환은 40대 후반에 발병하며 다발신경병(polyneuropathy), 장기비대(organomegaly), 내분비질환(endocrinopathy), 단클론단백(monoclonal protein)과 피부병변(skin changes)을 특징으로 한다. 다발골수종의 osteosclerotic variant로 POEMS 증후군은 전체 골수종의 약 5%만을 차지하며 IgA 혹은 IgG 면역글로불린의 lambda chain이 약간 상승된 소견(<2 g/dL in 90% of patients)을 보인다.⁴⁶ 환자의 대부분(85-100%)이 말초신경병을 가지고 있다. POEMS 증후군의 진단을 위해서는 신경병과 M-protein(거의 모든 경우 lambda)이 있으면서 3개의 주 진단 중 한 개 기준을 만족하는 동시에 한 개의 부 기준이 만족되어야 한다.⁴⁷ 주 기준은 경화골병변(sclerotic bone lesion), 혈중 VEGF 증가와 Castleman 병이며 부 기준은 장기 비대(비장, 간 비대, 림프절증), extravascular volume overload(부종, 흉막 유출(pleural effusion), 복수(ascites)), 내분비질환(adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic), 피부병변(hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails), 유두부종, 혈소판증가 혹은 적혈구 증가 등이 있다.⁴⁷ POEMS 확인 위한 특징적인 검사는 없으므로 면밀한 임상 검사를 통해 의심하여 진단기준에 부합하는지 확인하는 작업이 필요하다. 40대 후반에서 60대에 주로 발병하며 다발골수종과 달리 신경병이 주된 증상으로 시작하여 환자의 약 50%에서 다른 전신 증상보다 먼저 발현된다. 양측 사지의 원위부가 저리거나 시린 감각신경병으로 시작해서 근위부로 침범 부위가 넓어지고 나중에는 대칭적인 근위약이 원위부와 근위부에 모두 나타나서 진행되는 CIDP와 비슷한 양상을 보이기도 한다. 질병 경과에 따라 감각 증상보다는 위약감이 심하게 발생하여 휠체어 혹은 침상생활 등 환자에게 중증 장애를 일으킨

다. 환자의 60%에서 CIDP로 오진하여 잘못 치료하는 경우가 있으므로 초기에 임상양상과 전기생리학적 검사 특징을 잘 파악하여 치료하는 것이 중요하다. 전기생리학적 검사에서 탈수초성 변화와 함께 이차적인 변화로 축삭 손실이 복합되어 있는 특징을 보이며 탈수초화가 국소적으로 나타나는 CIDP 환자와 달리 좀 더 광범위하게 진행하므로 CIDP 환자에서 흔히 보이는 전도차단이나 시간분산이 잘 관찰되지 않는다.⁴⁸ 신경속도 저하는 CIDP 환자에 비해 원위부보다 중간분절에서 두드러지므로 terminal latency index가 증가되어 있으며 복합근육활동전위(compound muscle action potential, CMAP)와 SNAP 진폭이 감소되어 있다. 이러한 변화는 상지에 비해 하지가 좀 더 두드러지게 나타나고 있다.⁴⁸⁻⁵² POEMS 에서 말초신경병을 일으키는 기전은 정확히 알려진 것은 없으나 한 연구에서는 POEMS 환자의 신경조직검사에서 내피세포질 확장(endothelial cytoplasmic enlargement), 내피세포 사이에 있는 치밀이음부 개방(opening of the tight junctions between endothelial cells)과 세포막 근처 세포흡수작용 소낭(presence of many pinocytic vesicles adjacent to the cell membranes) 소견이 관찰되었다고 한다.⁵³ 또한 환자에서 혈청 VEGF 농도가 현저히 증가되어 있고 이는 임상적 질병 활동성과 연관성이 있는 것으로 알려져 있으며 동물연구에 의하면 VEGF가 직간접적으로 내피세포의 손상을 가져와서 혈액신경장벽(blood nerve barrier)의 미세혈관 투과성(microvascular permeability)을 증가시켜 결과적으로 신경내막 부종을 일으키는 것으로 추정된다.⁵⁴

4) Waldenström macroglobulinemia(WM) associated neuropathy

WM은 혈청 단클론 IgM 분획이 증가하는 드문 B-cell proliferative lymphoplasmacytic lymphoproliferative disorder로서 혈청 IgM 과다단백질이 존재하면서 clonal lymphoplasmacytic cell이 주로 intertrabecular pattern으로 골수에서 10% 보다 많게 있으며 전형적으로 70대에 많이 발생하고 여성에 비해 남성에게 많이 발현된다(male:female=2:1).⁵⁵ 그 외 전신 증상으로 피로감, 위약감, 과다점도 증후군(hyperviscosity syndrome: 호흡곤란, 비출혈, 흐려보임, 어지럼증)이 있을 수 있고 20-25%에서 간비대증대 혹은 림프절 비대가 관찰된다.⁵⁶ 5-20%에서 말초신경병이 동반되는데 말초신경병은 전형적으로 IgM MGUS와 비슷하게 원위부에서 주로 감각증상이 대칭적으

로 발생하고 뒤이어 위약, 근위축, 족하수 등이 발생한다. 때때로 뇌신경마비가 동반되기도 하고 anti-MAG 항체가 50%에서 관찰된다. 전기생리학적 검사는 탈수초 변화(말단잠복기 지연, 전도속도 감소)와 드물게 축삭손상 소견을 보인다.

5) Amyloidosis associated neuropathy

아밀로이드증(amyloidosis)은 섬유성 단백질인 amyloid fibril을 형성하는 면역글로불린 light chain이 다양한 장기의 세포 외 공간에 침착되어 기능 장애를 초래하는 병이다.⁵⁷ 이는 두 가지 종류가 있는데 유전성(inherited amyloidosis)과 원발성(primary, non-familial amyloidosis)이 있다. 후자가 immunoglobulin light chain amyloidosis로 알려져 있으며 이는 amyloid fibril이 다발성 전신 기관에 침착되어 다양한 기관에 문제를 일으킨다. 진단은 다음의 4가지 기준을 모두 만족할 때 내릴 수 있는데 1) 전신 질환 침범(i.e., 콩팥, 간, 심장, 위장관, 혹은 말초신경); 2) 상기 조직(i.e., 지방조직, 골수, 혹은 침범 조직 생검)에서 Congo red로 amyloid staining 확인; 3) 면역조직화학 염색(immunohistochemical staining) 혹은 직접 염기분순서 분석(direct sequencing) 통해 아밀로이드가 light-chain과 관련 있음을 증명된 경우; 그리고 4) 단클론 형질세포 질환(monoclonal plasma cell dyscrasia) 존재. 환자들의 약 2/3에서 lambda chain이 발현되며 주로 피부, 간, 신장, 심장, 소화기계 등을 침범하여 말단 기관 장애를 초래한다. MGUS 환자에서 축삭성 신경병을 보이는 경우 아밀로이드증 가능성을 염두해 두어야 한다. 진단시 약 17% 정도의 환자에서 진행성 다리 통증이 주 증상인 소섬유 신경병증과 자율신경부전이 있다.^{58,59} 병이 진행함에 따라 자율신경부전의 경우 환자들의 약 65%에서 관찰되며 기립저혈압, 비정상적 땀분비, 위장관 운동장애 등이 있다.⁶⁰ 아밀로이드증 단독으로 존재하거나 10%에서 다발골수종과 동반되기도 한다. 전기생리학적 검사는 대칭적인 length dependent 축삭신경병에 해당하며 감각신경이 운동신경보다 더 손상되고 근전도 검사에서 원위부 근육의 탈신경 소견이 보인다. 또한 순수 소섬유 신경만 침범한 경우, 정량 땀분비 축삭반사 검사(quantitative sudomotor axon reflex testing), 체온조절 땀 검사(thermoregulatory sweat test) 그리고 피부 조직 생검이 도움이 된다. 전신 증상은 침범 기관에 따라 다양하게 나타날 수 있고 가장 흔하게 나타나는 증상으로는 무력증, 호흡 부전 등이 있으

며 2/3에서 신부전 증상(무증상 단백뇨 혹은 신증후군)도 나타나고 그 다음으로는 제한성 심근병증 및 부정맥 등 심장 질환 증상이 나타나기도 한다. 그 외 간비종대, 거대혀, 간질성 폐질환 등이 나타난다. 신경조직검사는 endoneurial/epineurial amyloid deposit이 관찰되는데 말초신경병은 혈관벽에 아밀로이드가 축적되어 허혈성 병변을 일으키거나 혹은 이 물질의 축적이 직접적으로 신경섬유에 독성을 일으키는 기전 등이 제시되고 있다.⁶⁰

결론

파라단백혈증은 비록 혈액학적으로는 임상적인 의미가 불분명한 경우가 많고, 대부분 악성혈액질환으로 전환되기 전 단계 정도의 임상적 의미를 부여하고 있는 경향이 있지만, MGUS에서도 관련된 말초신경병으로 인한 다양한 증상이 환자의 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있기 때문에 세심한 관심이 필요하다. 다발골수종이나 림프종과 연관된 신경병 경우에도 파라단백질에 의한 직접적인 말초신경병과 항암제 등에 의한 독성 말초신경병의 감별이 적절한 환자 치료를 위해 필요하므로 전기생리학적인 검사를 포함한 신경학적 진찰이 반드시 선행되어야 하고 또한 정기적인 추적검사가 필요하다. 이를 위해서는 혈액학 전문가와 신경과 의사간의 긴밀한 협조가 반드시 동반되어야 할 것이다.

References

- Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood Rev* 1994;8:135-141.
- Vladutiu AO. Prevalence of M-proteins in serum of hospitalized patients. Physicians' response to finding M-proteins in serum protein electrophoresis. *Ann Clin Lab Sci* 1987;17:157-161.
- Rajkumar SV. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;340-345.
- Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 1981;31:1480-1483.
- Raheja D, Specht C, Simmons Z. Paraproteinemic neuropathies. *Muscle Nerve* 2015;51:1-13.
- Sobol U, Stiff P. Neurologic aspects of plasma cell disorders. *Handb Clin Neurol* 2014;120:1083-1099.
- Mauermann ML. Paraproteinemic neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20:1307-1322.
- Ramchandren S, Lewis RA. An update on monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:102-110.
- El-Difrawy MM, Zaki NE, Marouf HM, Ayad MW, Farag AM. Clinical, electrophysiological and immunological study of peripheral nerves in Egyptian patients with monoclonal gammopathies. *Int J Hematol* 2012;95:71-76.
- Nobile-Orazio E. Update on neuropathies associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (2008-2010). *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:302-306.
- Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:480-485.
- Kissel JT, Mendell JR. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Neuromuscul Disord* 1996;6:3-18.
- Braun PE, Frail DE, Latov N. Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. *J Neurochem* 1982;39:1261-1265.
- Landgren O. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering myeloma: new insights into pathophysiology and epidemiology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010:295-302.
- Kyle RA. 'Benign' monoclonal gammopathy. A misnomer? *JAMA* 1984;251:1849-1854.
- Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM, Melton LJ 3rd, Bradwell AR, Clark RJ, et al. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2005;106:812-817.
- Eurelings M, Notermans NC, Van de Donk NW, Lokhorst HM. Risk factors for hematological malignancy in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2001;24:1295-1302.
- Forssman O, Bjorkman G, Hollender A, Englund NE. IgM-producing lymphocytes in peripheral nerve in a patient with benign monoclonal gammopathy. *Scand J Haematol* 1973;11:332-335.
- Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, Marmiroli P, Carpo M, Premoselli S, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies. *Acta Neurol Scand* 1992;85:383-390.
- Gosselin S, Kyle RA, Dyck PJ. Neuropathy associated with monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Ann Neurol* 1991;30:54-61.
- Yeung KB, Thomas PK, King RH, Waddy H, Will RG, Hughes RA, et al. The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinaemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 1991;238:383-391.
- Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997;48:321-328.
- Gorson KC, Ropper AH. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:163-168.
- Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, Meucci N, Monaco S, Ferrari S, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:416-424.

25. Steck AJ, Murray N, Meier C, Page N, Perruisseau G. Demyelinating neuropathy and monoclonal IgM antibody to myelin-associated glycoprotein. *Neurology* 1983;33:19-23.
26. Niermeijer JM, Fischer K, Eurelings M, Franssen H, Wokke JH, Notermans NC. Prognosis of polyneuropathy due to IgM monoclonal gammopathy: a prospective cohort study. *Neurology* 2010;74:406-412.
27. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Di Troia A, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000;123:710-717.
28. Chassande B, Leger JM, Younes-Chennoufi AB, Bengoufa D, Maissonobe T, Bouche P, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998;21:55-62.
29. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL. Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. *Brain* 1995;118:359-368.
30. Fazio R, Nemni R, Quattrini A, Lorenzetti I, Canal N. IgG monoclonal proteins from patients with axonal peripheral neuropathies bind to different epitopes of the 68 kDa neurofilament protein. *J Neuroimmunol* 1992;36:97-104.
31. Stubbs EB, Jr., Lawlor MW, Richards MP, Siddiqui K, Fisher MA, Bhoopalam N, et al. Anti-neurofilament antibodies in neuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance produce experimental motor nerve conduction block. *Acta Neuropathol* 2003;105:109-116.
32. Bleasel AF, Hawke SH, Pollard JD, McLeod JG. IgG monoclonal paraproteinaemia and peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(1):52-57.
33. Di Troia A, Carpo M, Meucci N, Pellegrino C, Allaria S, Gemignani F, et al. Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Sci* 1999;164:64-71.
34. Nemni R, Mamoli A, Fazio R, Camerlingo M, Quattrini A, Lorenzetti I, et al. Polyneuropathy associated with IgA monoclonal gammopathy: a hypothesis of its pathogenesis. *Acta Neuropathol* 1991;81:371-376.
35. Magy L, Chassande B, Maissonobe T, Bouche P, Vallat JM, Leger JM. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol* 2003;10:677-685.
36. Notermans NC, Wokke JH, Lokhorst HM, Franssen H, van der Graaf Y, Jennekens FG. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. A prospective study of the prognostic value of clinical and laboratory abnormalities. *Brain* 1994;117:1385-1393.
37. Gorson KC. Clinical features, evaluation, and treatment of patients with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *J Clin Apher* 1999;14:149-153.
38. Notermans NC, Wokke JH, van den Berg LH, van der Graaf Y, Franssen H, Teunissen LL, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. *Brain* 1996;119:421-427.
39. Plasmatti R, Pastorelli F, Cavo M, Petracci E, Zamagni E, Tosi P, et al. Neuropathy in multiple myeloma treated with thalidomide: a prospective study. *Neurology* 2007;69:573-581.
40. Chaudhry V, Cornblath DR, Polydefkis M, Ferguson A, Borrello I. Characteristics of bortezomib- and thalidomide-induced peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008;13:275-282.
41. Kosturakis AK, He Z, Li Y, Boyette-Davis JA, Shah N, Thomas SK, et al. Subclinical peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma before chemotherapy is correlated with decreased fingertip innervation density. *J Clin Oncol* 2014;32:3156-3162.
42. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, Wen P, Jongen JL, Sezer O, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012;26:595-608.
43. Walsh JC. The neuropathy of multiple myeloma. An electrophysiological and histological study. *Arch Neurol* 1971;25:404-414.
44. Kelly JJ Jr. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 1983;6:504-509.
45. Ohi T, Kyle RA, Dyck PJ. Axonal attenuation and secondary segmental demyelination in myeloma neuropathies. *Ann Neurol* 1985;17:255-261.
46. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011;86:591-601.
47. Dispenzieri A. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90:951-962.
48. Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2002;26:189-193.
49. Min JH, Hong YH, Lee KW. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005;116:965-968.
50. Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:476-479.
51. Mauermann ML, Sorenson EJ, Dispenzieri A, Mandrekar J, Suarez GA, Dyck PJ, et al. Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:480-486.
52. Guo X, Qin X, Zhang Y, Huang C, Yu G. Electrophysiological features of POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neurosci* 2014;21:587-590.
53. Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, Pareyson D, Briani C, Del Bo R, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* 2005;128:1911-1920.
54. Arimura K. Increased vascular endothelial growth factor (VEGF)

- is causative in Crow-Fukase syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 1999;39:84-85.
55. Klein CJ, Moon JS, Mauermann ML, Zeldenrust SR, Wu Y, Dispenzieri A, et al. The neuropathies of Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) and IgM-MGUS. *Can J Neurol Sci* 2011; 38:289-295.
 56. Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2013;88:703-711.
 57. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol* 2013;88:416-425.
 58. 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.
 59. Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurology* 1979;6:1-7.
 60. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med* 1998;104:232-237.