

## 홍색사지통증

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실, 건강과학연구원

박기종

## Erythromelalgia

Ki-Jong Park, MD, PhD

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

### ABSTRACT

Erythromelalgia is a rare clinical syndrome that is characterized by increased skin temperature, redness of skin, and burning pain usually of the extremities. The mutations in SCN9A, the gene for the human voltage gated sodium channel  $Na_v1.7$ , were expected to cause hyperexcitability of the sensory and sympathetic neurons in primary erythromelalgia. Secondary erythromelalgia could be the sequelae of the various disorders. No effective treatment is in patients with erythromelalgia.

(J Pain Auton Disord 2013;2:20-24)

### KEYWORDS

Erythromelalgia, SCN9A, Hyperexcitability

## 서론

홍색사지통증(Erythromelalgia)은 사지의 통증, 온도상승, 빨간피부색이 특징적인 드문 질환이다.<sup>1</sup> Erythromelalgia라는 용어는 1878년 Mitchell에 의해서 처음 불려졌는데, 빨강을 뜻하는 erythros, 사지를 뜻하는 melos, 통증을 뜻하는 algos가 합하여 만들어진 단어이다.<sup>2</sup>

홍색사지통증은 원발성(primary)과 속발성(secondary) 홍색사지통증으로 나눌 수 있다. 원발성 홍색사지통증은 전압작동소듐통로(voltage gated sodium channel)인  $Na_v1.7$ 을 담당하는 유전자인 SCN9A의  $\alpha$ -소단위(subunit)의 돌연변이에 의해서 발생한다.<sup>3</sup> 산발적으로 발생하거나 가족력을 가지고 발생할 수 있으며 가족력이 있는 경우에는 상염색체 우성으로

나타난다.<sup>4</sup> 속발성 홍색사지통증은 골수증식성질환과 연관되어 보고된 이후로 약물, 감염질환, 결체조직질환, 신경병증, 악성 종양 등의 다양한 질환들과 연관되어 보고되었다(Table 1).<sup>4</sup> 또한 발병 연령에 따라 청소년형과 성인형으로 나눌 수 있는데, 20세 이전에 발병하는 경우를 청소년형이라 하며, 대개는 10세 이전에 발병한다.<sup>4</sup>

## 병리기전

2004년도에 국지적으로 발생한 유전성 홍색사지통증을 가진 중국인에서 SCN9A를 암호화하는 전압작동소듐통로인  $Na_v1.7$ 에서 두 개의 독립적인 돌연변이를 발견하였다.<sup>3</sup> 이들 돌연변이가 환자에서 혈관운동증상들과 가끔씩 발생하는 신

Received: June 6, 2013 / Revised: June 9, 2013 / Accepted: June 9, 2013

Address for correspondence: Ki-Jong Park, MD, PhD

Department of Neurology, Gyeongsang Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 660-751, Korea

Tel: +82-55-750-8735, Fax: +82-55-755-1709, E-mail: pkjong@gnu.ac.kr

**Table 1.** Associated causes of secondary erythromelalgia<sup>4</sup>

Myeloproliferative diseases and blood disorders	Pernicious anemia
	Polycythemia vera
	Myelodysplastic syndrome
	Essential thrombocythemia
	Thrombotic and immunologic thrombocytopenic purpuras
Drugs	Verapamil
	Nifedipine
	Nicardipine
	Ticlopedine
	Cyclosporine
	Norephedrine
	Bromocriptine and pergolide
Infectious diseases	HIV
	Pox virus
	Influenza vaccine
	Hepatitis B vaccine
	Infectious mononucleosis
Connective tissue diseases	SLE
	Vasculitis
Neuropathic	Multiple sclerosis
	Neurofibromatosis
	Diabetic neuropathy
	Riley-Day syndrome
	Peripheral neuropathies
Neoplastic	Astrocytoma
	Malignant thymoma
	Paraneoplastic syndrome
Others	AV fistula
	Diabetes mellitus
	Mercury poisoning
	Mushroom ingestion

경병증성 통증을 설명하는 교감신경과 감각신경세포들의 과흥분을 일으키는 것으로 생각한다. 전압작동소듐통로는 다양한 아형을 가지고 있는데, 이들 중에서  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$ ,  $Na_v1.9$ 가 배근신경절(dorsal root ganglion)의 신경세포들과 삼차신경세포들(trigeminal neurons)에서 선택적으로 표현된다.<sup>5</sup>  $Na_v1.7$ 은 모든 배근신경절 신경세포들에서 표현되는 반면에  $Na_v1.8$ ,  $Na_v1.9$ 는 일차적으로 작은 배근신경절 신경세포들에서 표현된다.  $Na_v1.7$ 의 활동은  $Na_v1.8$ 과 연결되어 배근신경절

신경세포들의 과활동을 담당한다.

$Na_v1.7$ 의 돌연변이는 기능획득(gain of function)을 통한 신경세포들의 과흥분을 유도함으로써 홍색사지통증의 병리기전에 기여한다.<sup>5</sup> 이들 돌연변이는 통로의 비활성을 지연시키고, ramp 전류 증가, 활동 시에 과분극의 이동을 일으킨다. 세포에서는 배근신경절의 신경세포들에서 세포점화율을 높이고 단일활동전위의 역치를 낮춘다.<sup>5</sup>  $Na_v1.7$ 은 배근신경절 신경세포들에서 전기활동을 만드는 초기에서도 주요 역

할을 한다.

홍색사지통증이 신경병증과 연관되어 있다는 증거는 자율신경검사들에서도 잘 관찰된다. 홍색사지통증을 가진 환자들의 자율신경검사에서 86%의 환자에서 자율신경검사의 이상 소견이 관찰되었고, 온도조절 발한검사에서는 홍색사지통증 환자의 88%에서 이상 소견이 관찰되었다.<sup>6,7</sup> 이는 홍색사지통증이 소섬유신경병증(small fiber neuropathy)와 연관되어 있다는 강력한 증거이다.

홍색사지통증에서 혈관병증은 동정맥 단락루(AV shunt)를 통하여 미세혈관의 관류가 비정상적으로 분포하게 되고, 온도 조절성 관류가 증가하면서 침범부위에 있는 피부에 영양을 공급하는 모세혈관의 관류가 상대적으로 부족하게 된다.<sup>8</sup> 결론적으로 발생한 허혈성 변화는 소동맥들을 확장시키고 역설적으로 허혈과 충혈(hyperemia)이 같이 공존하게 된다. 이러한 가설은 냉각에 의해서 통증이 감소하는 기전을 설명하는 데 도움이 된다. 홍색사지통증 환자에서 피부조직검사를 시행하였을 때 원발성 환자 1/3과 속발성 환자 1명에서 모세혈관의 증식을 관찰할 수 있었다.<sup>9</sup> 모세혈관의 증식이 홍색사지통증의 결과인지 병인인지는 불확실하지만, 간헐적인 피부 허혈로 인하여 모세혈관의 증식과 혈관병증이 발생하는 것으로 추정하였다.

## 임상증상

여자가 70% 정도로 많고, 대부분의 환자에서 간헐적인 증상을 호소하고 극히 일부에서는 지속적인 증상을 호소하기도 한다.<sup>10</sup> 처음 증상이 나타나는 환자의 평균 나이는 41.6세와 55.8세였다.<sup>10,11</sup> 홍색사지통증의 삼대증상은 사지통증, 사지의 온도상승, 빨간피부색이다. 홍색사지통증을 가진 환자들은 손바닥과 발바닥의 통증을 호소하는데 작열감(burning)이 가장 많고 뜨거운 느낌(hot), 저림(numb) 등을 호소하기도 한다. 주로 침범하는 부위는 발, 손, 다리의 순서이며 드물게 귀, 목, 얼굴을 침범하기도 한다. 주로 대칭적으로 증상을 호소하는데 속발성에서는 한쪽만 침범하기도 한다. 증상은 주로 운동이나 열(29도에서 36도)에 의해서 악화되고 찬물이나 얼음에 의해서 호전된다.

평균 8.7년 동안 관찰한 연구(1.3-20년)에서 31.9%에서 증상이 악화되었고 26.6%에서는 증상의 변화가 없었고, 30.9%에서는 증상이 호전되었으며 10.6%에서는 완전히 없어졌다.<sup>10</sup> 그리고 기대수명이 감소되어 있었는데, 높은 자살률도 하나의 원인이 되었다.<sup>10</sup>

**Table 2.** Differential diagnosis between Raynaud's phenomenon, Acrocyanosis, and Erythromelalgia

	Erythromelalgia	Raynaud's phenomenon	Acrocyanosis
Skin color	Redness	White (39%) Blue-white (19.3%) White-blue-red (19.1%) White-red (9.1%) Blue (7.6%)	Blue-red to deep cyanotic
Mechanisms	Mutation of voltage gated sodium channel Autonomic neuropathy	Paroxysmal vasospasm of the arteries in the fingers or toes	Atonic-hypertonic dysregulation in the terminal vasculature
Aggravating factors	Warmth	Cold Emotional stress Local compression Spontaneous	Cold Hanging down limbs
Relieving factors	Cold		Warmth Vasodilator drugs Spontaneous
Involvements	Legs and feet Rarely hands	Both hands All fingers Toes of both feet Others (ears, nose, nipples, tongue, scrotum, penis)	Hands Feet Knees Nose Lips Nipples

## 진단

홍색사지통증은 피부색깔의 변화와 온도상승, 사지통증을 통하여 임상적으로 진단한다.<sup>12</sup> 주로 운동과 온도상승에 의해서 나빠지기 때문에 의심스러운 경우에는 열을 가함으로써 전형적인 양상을 유도하고 관류가 증가한 말초부위는 혈량 측정법(plethysmography)을 통하여 발견할 수 있고 모세혈관 현미경검사(vital capillaroscopy)를 통하여 모세혈관의 확장과 피부모세혈관의 감소를 관찰할 수 있다.<sup>12</sup> 원발성 홍색사지통증은 유전자 검사를 통해서 확인할 수 있으며, 속발성 홍색사지통증이 의심되는 경우에는 연관 질환에 대한 추가적인 검사가 필요하다.

## 감별진단

홍색사지통증은 임상적으로 레이노드현상(Raynaud's syndrome)과 말단청색증(Acrocyanosis)를 감별하는 것이 중요하다(Table 2).<sup>12</sup> 때로는 폐경기 증상들과 약물 반응에 의해서 열감과 함께 홍조현상이 나타날 수 있는데, 이들에서는 홍색사지통증에서와 같은 심한 피부색의 변화와 통증이 관찰되지 않는다.<sup>12</sup>

## 치료

홍색사지통증은 만성적으로 진행하면서 삶의 질에 많은 영향을 미치는 질환이지만 치료에 대한 광범위한 연구는 없이 증례보고나 소수에서 일부 효과를 보고하고 있다(Table 3).<sup>11</sup> 일차적으로는 국소적으로 열이 가해지는 것을 피한다.<sup>12</sup> 통증 조절을 위한 물리치료가 일부에서는 도움이 된다.<sup>13</sup> 약물요법은 혈관 확장제를 사용하거나 말초신경병증에 대한 약물을 사용한다. 프로스타글란딘 E1 유사체인 misoprostol은 대조군 연구는 없지만 침범피부에서 동정맥단락로(AV shunts)가 줄어든 것을 확인할 수 있었다.<sup>14</sup> 아세틸살리실산은 적혈구증가증과 혈소판증가증을 동반한 홍색사지통증에는 효과가 있었다.<sup>11</sup> 그러나 베타차단제나 칼슘길항제 같은 혈관 확장제는 효과가 없었다. 일부에서는 sodium nitroprusside가 효과가 있었다. 신경병증에 사용하는 약물 중에서는 pregabalin, gabapentin, tricyclic antidepressant, SSRI, SNRI가 도움이 되었으며 lidocaine

이나 bupivacaine같은 마취제도 효과가 있었고 심한 경우에는 IV lidocaine과 mexiletine도 효과가 있었다.<sup>11</sup> 최근에는 amitriptyline-ketamine 젤을 국소적으로 사용하였을 때 75% 이상의 환자에서 효과가 있는 것을 확인하였다.<sup>15</sup>

Table 3. Applying treatment of erythromelalgia<sup>7</sup>

	Number of users	Number of benefit
Nonmedical therapies		
Acupuncture	4	1
Biofeedback	4	2
Hypnosis	3	0
Magnets	2	0
Topicals		
Amitriptyline-ketamine	36	27
OTC capsaicin cream	4	0
EMLA cream	3	0
Doxepin cream	1	1
Invasive therapies		
Morphine pump	2	1
Spinal cord stimulator	2	2
Botox	1	1
Medications		
Gabapentin	16	16
Aspirin	14	1
Diltiazem	8	6
Amitriptyline	8	5
Sertaline	6	3
Fluoxetine	5	3
Misoprostol	5	2
Opiates	5	2
Phenoxybenzmine	5	2
Imipramine	4	3
Pentoxifylline	4	1
Carbamezapine	4	1
Antihistamines	3	2
Clonazepam	3	2
Cyproheptadine	3	0
Venlafaxine	2	1
Tramadol	2	2
Paroxetine	1	1
Fluvoxamine	1	1

## 결론

홍색사지통증은 드물게 관찰하는 질환으로서 만성적으로 진행하여 일상생활을 힘들게 하고 실제로 사망률에도 영향을 준다. 그러나 모든 환자에게 사용할 수 있는 치료방법이 뚜렷하지 않은 상태이다. 적절한 조기 진단과 적극적인 치료의 시행을 통하여 환자의 삶의 질을 향상시키고, 일상생활에 참여하도록 하는 것이 중요하다.

## REFERENCES

1. Michiels JJ, Drenth JP, Van Genderen PJ. Classification and diagnosis of erythromelalgia and erythralgia. *Int J Dermatol* 1995;34:97-100.
2. Mitchell SW. On a rare vaso-motor neurosis of the extremities, and on the maladies with which it may be confounded. *Am J Med Sci* 1878;76:17-36.
3. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *J Med Genet* 2004;41:171-174.
4. Skeik N, Rooke TW, Davis MD, Davis DM, Kalsi H, Kurth I, et al. Severe case and literature review of primary erythromelalgia: novel SCN9A gene mutation. *Vas Med* 2012;17:44-49.
5. Dabby R. Pain disorders and erythromelalgia caused by voltage-gated sodium channel mutations. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:76-83.
6. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, Low PA. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study of vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2003;139:1337-1343.
7. Davis MD, Genebriera J, Sandroni P, Fealey RD. Thermoregulatory sweat testing in patients with erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2006;142:1583-1588.
8. Mork C, Kvernebo K. Erythromelalgia--a mysterious condition? *Arch Dermatol* 2000;136:406-409.
9. Kalgaard OM, Clausen OP, Mellbye OJ, Hovig T, Kvernebo K. Nonspecific capillary proliferation and vasculopathy indicate skin hypoxia in erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2011;147:309-314.
10. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS, 3rd, Rooke TW. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:330-336.
11. Cohen JS. Erythromelalgia: new theories and new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:841-847.
12. Heidrich H. Functional vascular diseases: Raynaud's syndrome, acrocyanosis and erythromelalgia. *VASA* 2010;39:33-41.
13. Durosaro O, Davis MD, Hooten WM, Kerkvliet JL. Intervention for erythromelalgia, a chronic pain syndrome: comprehensive pain rehabilitation center, Mayo Clinic. *Arch Dermatol* 2008;144:1578-1583.
14. Mork C, Salerud EG, Asker CL, Kvernebo K. The prostaglandin E1 analog misoprostol reduces symptoms and microvascular arteriovenous shunting in erythromelalgia--a double-blind, crossover, placebo-compared study. *J Invest Dermatol* 2004;122:587-593.
15. Poterucha TJ, Weiss WT, Warndahl RA, Rho RH, Sandroni P, Davis MD, et al. Topical amitriptyline combined with ketamine for the treatment of erythromelalgia: a retrospective study of 36 patients at Mayo Clinic. *J Drugs Dermatol* 2013;12:308-310.