

미만성 거대B세포 항암치료 중 유발된 주기적 저칼륨성 마비 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

하경선 · 박영재 · 박성수 · 이준엽 · 김지현 · 장인애 · 변재호

Glucocorticoid Triggers an Attack of Periodic Hypokalemic Paralysis during Treatment for Diffuse Large B-cell Lymphoma

Kyung Sun Ha, Young Jae Park, Sung Soo Park, Joon Yub Lee, Ji Hyun Kim, Inae Jang, and Jae Ho Byun

Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Hypokalemic periodic paralysis is a rare disorder characterized by sudden onset of weakness and low serum potassium levels. We report a case provoked by combination chemotherapy including prednisolone. A 23-yr-man, diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma, received chemotherapy. He developed significant weakness in upper and lower extremities during chemotherapy, and his serum potassium level was 1.7 mmol/L. Potassium replacement restored the weakness. Further workup revealed that prednisolone had provoked hypokalemic paralysis. As prednisolone triggered an attack of hypokalemic periodic paralysis, it should be administered with caution, particularly in patients with periodic paralysis. (Korean J Med 2014;87:625-629)

Keywords: Hypokalemic periodic paralysis; Diffuse large B-cell lymphoma

서 론

주기적 저칼륨성 마비는 매우 드물게 발생하는 저칼륨혈증과 관련된 이완성 근육의 발작성 장애이다[1,2]. 마비는 수 시간에서 수일까지 다양하게 일어날 수 있으며, 마비가 있는 동안 대부분 안구와 호흡근은 보존된다[1]. 마비는 장시간 운동한 후, 탄수화물이 풍부한 식 이후, 야간 휴식 중, 음주 후에 발생할 수 있고, 그 외에도 추위, 감염, 월경, 수면부족이나 β-mimetics 또는 스테로이드 같은 약제에 의해서도 유

발될 수 있다[1,2]. 스테로이드가 주기적인 마비를 유발할 수 있으나 문헌에서 보고된 임상 증례는 드물며, 특히 저칼륨혈증을 동반한 경우는 극히 드물다[1,3,4]. 이에 저자들은 미만성 거대B세포 림프종의 항암치료 동안 사용된 Prednisolone으로 유발된 저칼륨혈증을 동반한 주기적인 마비가 발생한 환자를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

본 증례의 보고는 2010년 10월 24일 기관 IRB의 승인(과제 번호; OC10RISE0073)을 받았다.

Received: 2013. 11. 20

Revised: 2014. 2. 24

Accepted: 2014. 3. 29

Correspondence to Jae Ho Byun, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: +82-32-280-5857, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: jhbyun37@catholic.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

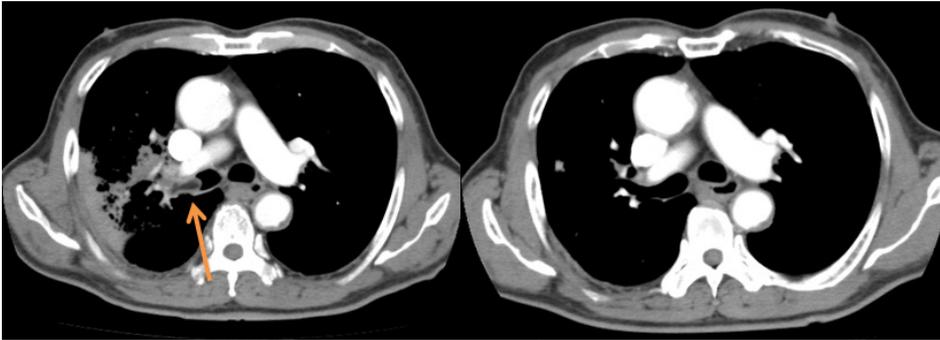


Figure 1. Chest computed tomography scan shows multiple lymphadenopathy in the left axilla.

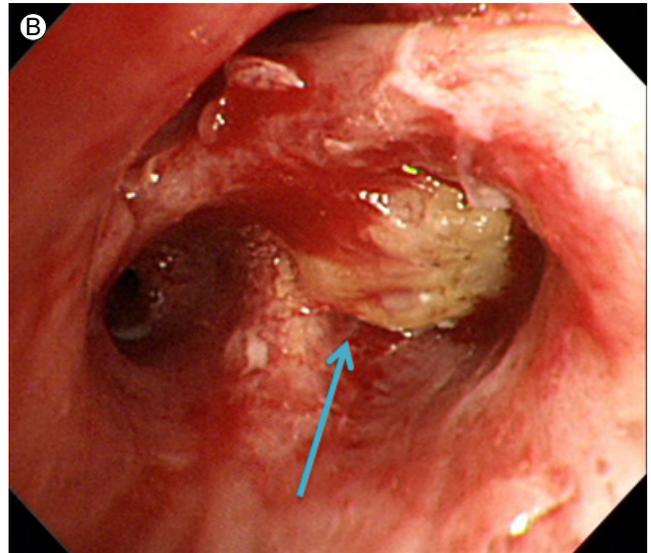
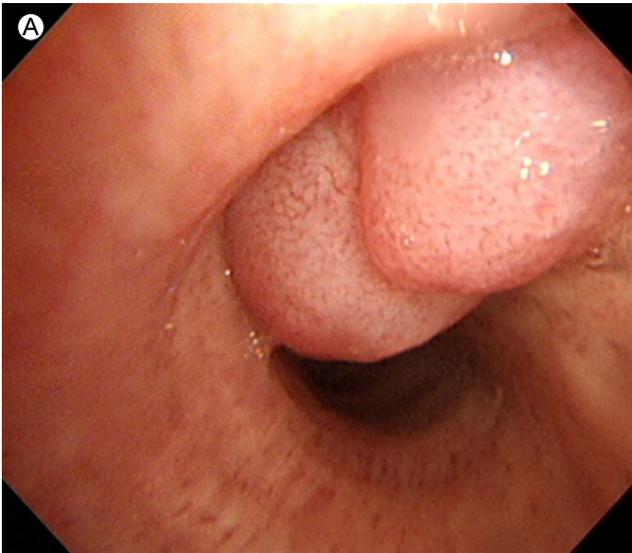


Figure 2. (A) Microscopic findings (hematoxylin and eosin, $\times 400$) show centroblast morphology with large cells containing scant to moderate cytoplasm and oval vesicular nuclei without prominent nucleoli. Some nuclei showed grooves, notches, or indentations (B) CD20 immunohistochemical staining ($\times 400$) shows B cell infiltration.

증 례

환자: 23세 남자

주소: 사지 쇠약감

현병력: 액와부 림프절 종대로 내원하여 미만성 거대B세포 림프종으로 진단되었으며(Fig. 1, 2), Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolone (R-CHOP)으로 치료를 시행하였고, 항암 치료 중 항암제에 의한 구토를 예방하기 위해 Substance P/neurokinin-1 receptor antagonist (Aprepitant)와 Serotonin antagonist (Ondansetron)를 투여받았다. 첫 번째 주기의 R-CHOP 치료 동안 사지 쇠약감을 호소하였으며, 사지 마비를 경험하였다. 쇠약감은 양측으로 왔으며 원위부 사지뿐 아니라 어깨와 엉덩이의 근위부 근육까지 침

범되었다. 호흡이나 연하 장애는 없었으며 통증이나 이상 감각 호소도 없었다.

과거력: 18, 20, 22세에 원인 불명의 쇠약감을 세 차례 경험하였다. 환자는 천천히 걸을 수는 있었으나 계단을 오르는 것은 힘들었다. 마비는 아침에 갑자기 시작되었으며, 수 시간 동안 지속되었고, 저녁에 특별한 치료 없이 천천히 회복되었다.

사회력: 다른 약물 복용력은 없었으며, 술 복용은 부인하였고, 식이나 활동의 변화는 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

신체학적 소견: 당시 혈압은 120/80 mm/Hg, 심박수는 분당 70회, 체온은 36.5°C, 호흡수는 분당 18회였고, 전신 소견은 정상으로 보였다. 폐와 복부 검진에서는 특이소견이 없었

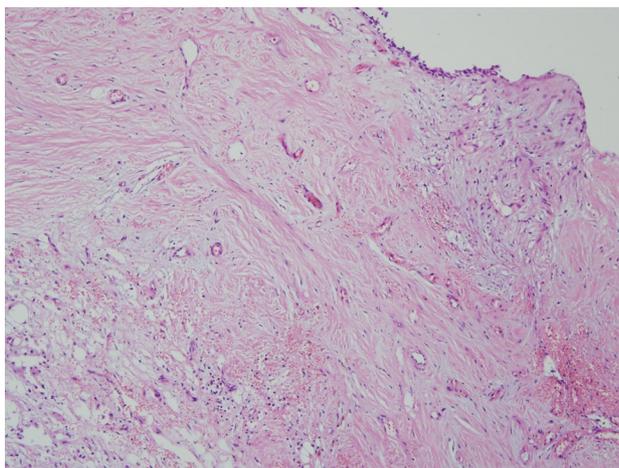


Figure 3. Concentration of potassium (K⁺) during chemotherapy. Potassium replacement therapy was conducted during chemotherapy after one cycle of R-CHOP.

다. 사지 변형이나 부종은 보이지 않았으며, 원위부 맥박은 보존되어 있었고, 양측이 동일하였다. 신경학적 검사에서 근육 강도는 골반과 어깨를 포함한 근위부와 원위부의 근육 모두 Grade 2/5로 측정되었다. 감각은 보존되었으나 심부건 반사는 3/4 정도로 감소되어 있었다. 뇌신경 기능은 보존되어 있었다.

검사실 소견: 혈액학적 검사에서 간 기능 검사와 일반 혈액 검사는 정상 범위였으며 칼륨 수치만 1.7 mmol/L (3.5-5 mmol/L)로 감소하여 있었다.

심전도 소견: 정상 동성 리듬을 보였다.

치료 및 경과: 근력 저하는 저칼륨혈증의 교정으로 호전되었다. 정맥 내로 칼륨을 투여한지 두 시간 후 환자의 신경학적 증상은 천천히 회복되었으며, 혈중 칼륨 농도는 4.0 mmol/L로 측정되었다.

저칼륨혈증과 마비의 원인을 찾기 위해 신 소실에 대해 Transtubular potassium gradient (TTKG)를 검사하였고, 부신 침범을 배제하기 위해 혈중 알도스테론, 레닌 농도를 측정하였으며, 갑상선 기능에 대해 평가하기 위해 갑상선 자극 호르몬(TSH), Triiodothyronine (T3), Thyroxine (T4)를 측정하였다. 검사 결과는 모두 정상이었으며, CACNA1S gene 검사에서도 변이는 없었다.

첫 항암치료에서 다른 원인을 발견하지 못하였기 때문에 두 번째 항암치료 동안 치료 약제가 저칼륨혈증과 마비를 유발하는지 여부를 감별하기 위해 항구토제와 항암제를 한

Table 1. Differentials of hypokalemia and hypokalemic periodic paralysis

Drug (amphotericin B, tocolytics, and theophylline)
Thyrotoxicosis
Barium poisoning
Diuretics
Primary or secondary hyperaldosteronism
Pseudohyperaldosteronism (licorice ingestion)
Conn syndrome
Bartter's syndrome
Gitelman syndrome
Renal tubular acidosis
Nephrotics syndrome
Acute tubular necrosis
Diabetic ketoacidosis
Uterosigmoidostomy
Liddle syndrome
Celiac disease
Tropical sprue
Severe infectious diarrhea
Short bowel syndrome
Vomiting
Diabetic acidosis
Insufficient potassium intake

가지씩 투여하였으며 Prednisolone이 저칼륨성 마비를 일으킨다는 것을 발견하였다.

첫 번째 R-CHOP 후 항암치료 동안 경구와 정맥 내로 칼륨 보충을 시행하였으나, 6회의 R-CHOP 동안 반복적으로 주기적인 저칼륨성 마비를 경험하였다(Fig. 3). 6회의 R-CHOP이 완료된 후 환자는 완전 관해되었으며 현재까지 주기적인 저칼륨성 마비가 일어나지 않았다.

고 찰

주기적인 저칼륨성 마비는 대사나 전해질 장애와 관련된 여러 종류의 주기적인 마비 중 가장 흔한 형태로 마비형과 근육형의 두 가지 종류가 있다[1]. 마비형은 저칼륨혈증과 가역적인 이완성 마비에 의해 유발되며 하반신 마비나 사지 마비를 유발할 수 있으나 호흡근과 심근은 보존된다. 근육형은 대략 25%에서 발생할 수 있으며 진행되는 근육의 약화를 일으키고, 주로 하지에 나타난다[4].

주기적인 저칼륨성 마비의 진단은 이완성 마비의 병력; 마비가 있는 동안 혈중 칼륨 농도의 감소(< 0.9-3.0 mmol/L)

를 보이거나 마비가 없는 동안에는 칼륨 수치가 정상인 경우; 임상적으로나 심전도에서 근 긴장이 없는 경우; 갑상선 항진증이 없는 경우; 신체 추형 장애나 심부정맥이 없는 경우; 상염색체 우성의 가족력으로 주기적인 저칼륨성 마비를 진단할 수 있다[4]. 갑상선 중독증, 이노제 사용, 고알도스테론증, 신세노관 산증, 구토, 설사 등의 원인을 배제해야 한다(Table 1) [1]. 일차성 주기적 저칼륨성 마비에서 혈중 칼륨 농도는 마비 후에 정상으로 회복되는 반면, 이차성 주기적 저칼륨성 마비의 경우 혈중 칼륨 농도는 마비에서 회복된 후에도 이상을 보이며, 이는 신장으로 배설되거나 위장관으로 소실되기 때문이다[2].

주기적 저칼륨성 마비의 진단 기준을 만족시키는 환자 중 대략 55-70%는 CACNAIS 유전자의 변이를 가지고 있고, 8-10%에서는 SCN4A 변이를 가지고 있다[1]. 유전자 변이는 골격근에서 막 전위를 유발하는 이온 채널의 변화를 일으키며 상염색체 우성으로 일어난다. 나트륨과 칼슘 이온 채널의 교란으로 칼륨 이온 농도가 낮아지며, 근육 장애가 일어난다 [2]. 혈중 칼륨 농도는 낮으나 체내 칼륨 농도는 실제로 정상이며, 이러한 현상은 혈액 내 칼륨이 세포 내로 이동하기 때문이다[3].

쇠약감은 일시적이고 가벼운 증상에서부터 호흡근을 침범하는 형태까지 다양하며, 가장 흔한 형태는 기상시나 강도 높은 운동을 하고 난 후 발생하는 쇠약감이다. 발병은 보통 소아기에 나타난다(1-20세). 몇몇 환자는 가벼운 마비를 평생 한번에서 몇 번 경험하기도 하며, 어떤 환자는 하지 근력의 심각한 저하를 매일 경험하기도 한다[4]. 마비가 없을 때의 혈중 칼륨 농도는 정상 범위이다[5]. 마비 증상은 바이러스 감염이나 피로와 같은 스트레스 상황에서 유발될 수 있으며 β -mimetics, 인슐린, 스테로이드 같은 약제에 의해서도 유발될 수 있다[1,2].

이번 증례에서 환자는 가족력이 없었으며 CACNAIS 유전자의 돌연변이는 없었고, 다른 유발 인자 없이 마비가 발생하는 동안 혈중 칼륨 농도가 저하되어 진단되었다.

Glucocorticoid에 의한 주기적 저칼륨성 마비는 Na-K-adenosinetriphosphatase (Na⁺-K⁺ ATPase)에 Glucocorticoid가 간접적으로 작용하여 골격근 세포의 막을 가로질러 세포 외에서 세포 내로 칼륨이 이동하면서 세포 내로 칼륨이 분포되어 발생된다. 당분이 많은 음식물 섭취가 주기적 저칼륨성 마비의 유발인자로 알려져 있어 Glucocorticoid가 혈당에 영향을

주어 발생할 수 있음을 고려해야 한다. Glucocorticoid는 인슐린 저항성을 일으키며 그 결과 고혈당과 고인슐린혈증을 일으킨다[6]. 인슐린은 정상 생리학적 범위 내에서도 수분 내로 Na⁺-K⁺ ATPase의 활성도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 Glucocorticoid는 인슐린 저항성을 일으키는 고혈당뿐 아니라 인슐린과 아밀린에 의해 매개되는 Na⁺-K⁺ ATPase를 자극하여 저칼륨혈증을 일으킬 수 있다[6].

마비 증상은 칼륨 보충으로 치료될 수 있지만 마비가 일어나지 않을 때의 칼륨 농도는 정상이기 때문에 예방적인 칼륨 또는 Acetasolamide의 보충은 이점이 없으며 고칼륨혈증을 유발할 수 있어 위험할 수 있다[7]. 그리고 Acetazolamide는 당뇨병을 가지고 있는 환자에서 근육 세포 안으로 칼륨을 이동시킬 수 있어 마비를 악화시킬 수 있다고 보고되고 있다[8].

다른 증례에서 발작의 중증도가 Glucocorticoid의 양과 투여 방법 모두 관련이 없다고 보고되고 있어, Glucocorticoid 투여 시 어떤 형태든지 주기성 마비가 있었다면 주의 깊게 투여해야 한다[9]. 또 Glucocorticoid의 영향은 주기적 마비의 종류나 특별한 유전자의 변이와 관계 없으며, 심지어 짧은 기간 투여에도 영향을 줄 수 있어 주의 깊은 관찰이 필요하다[9].

대부분의 미만성 거대B세포 림프종의 항암 치료는 외래에서 주로 시행되며 치료에서 스테로이드가 중요한 역할을 하므로 주기적 저칼륨성 마비가 있는 환자에서 주의 깊은 관찰이 필요하다. 만약 Glucocorticoid의 투여가 절대적으로 필요하다면 주기적 저칼륨성 마비가 있는 환자에서 칼륨 보충이 필요하며, 근력약화가 나타나는 환자에서는 Glucocorticoid 투여 전 혈중 칼륨 농도를 측정하는 것이 필요하다[10].

요 약

이번 증례는 드문 예지만 항암치료를 위해 투여한 스테로이드가 주기적 저칼륨성 마비의 유발 인자로 작용할 수 있음을 보여준다. 미만성 거대B세포 림프종의 치료 중 주기적 저칼륨성 마비가 있는 경우 칼륨 수치에 대한 측정과 칼륨 보충이 필요하다.

중심 단어: 주기적 저칼륨성 마비; 미만성 거대B세포 림프종

REFERENCES

1. Finsterer J. Primary periodic paralyses. *Acta Neurol Scand* 2008;117:145-158.
2. Fontaine B, Fournier E, Sternberg D, Vicart S, Tabti N. Hypokalemic periodic paralysis: a model for a clinical and research approach to a rare disorder. *Neurotherapeutics* 2007;4:225-232.
3. Wongraoprasert S, Buranasupkajorn P, Sridama V, Snaboon T. Thyrotoxic periodic paralysis induced by pulse methylprednisolone. *Intern Med* 2007;46:1431-1433.
4. Sternberg D, Tabti N, Hainque B, Fontaine B. Hypokalemic Periodic Paralysis. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, eds. *GeneReviews R*[Internet]. Seattle(WA): University of Washington, 2002
5. Streeten DH, Speller PJ, Fellerman H. Use of corticotropin-induced potassium changes in the diagnosis of both hypo- and hyperkalemic periodic paralysis. *Eur Neurol* 1993;33:103-108.
6. Brillion DJ, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE. Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E501-513.
7. Tassone H, Moulin A, Henderson SO. The pitfalls of potassium replacement in thyrotoxic periodic paralysis: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 2004;26:157-161.
8. Ikeda K, Iwasaki Y, Kinoshita M, et al. Acetazolamide-induced muscle weakness in hypokalemic periodic paralysis. *Intern Med* 2002;41:743-745.
9. Arzel-Hézode M, McGoey S, Sternberg D, Vicart S, Eymard B, Fontaine B. Glucocorticoids may trigger attacks in several types of periodic paralysis. *Neuromuscul Disord* 2009;19:217-219.
10. Miyashita Y, Monden T, Yamamoto K, et al. Ventricular fibrillation due to severe hypokalemia induced by steroid treatment in a patient with thyrotoxic periodic paralysis. *Intern Med* 2006;45:11-13.