

POEMS 증후군 1례

서수홍, 최병주, 노치완, 신채희, 장성훈, 김양수, 어완규, 김효경*

고신대학교 의학부 내과학 교실, 울산 대학교 병원 신경과*

A case of POEMS syndrome

Soo Hong Seo, Byoung Joo Choi, Chee Whan No, Chae Hee Shin,
Seong Hoon Chang, Yang Soo Kim, Wan Kyu Eo, Hyo Kyoung Kim*

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

*Department of Neurology, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea

Abstract

The POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin change) is a rare multisystemic disorder of unknown pathogenesis. Although the etiology is still unclear, proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α , IL-6, and paraprotein specificity for neuroendocrine tissue have been suggested to play a causative role. We report a case of POEMS syndrome presented as progressive sensorimotor neuropathy, hepatosplenomegaly, diabetes mellitus, solitary bone plasmacytoma, hypertrichosis and hyperpigmentation. The patient was treated with local irradiation and prednisolone and showed obvious neurological and systemic improvement.

Key words: POEMS syndrome, Plasmacytoma, Neuropathy

서론

형질세포질환은 증식된 형질세포가 분비하는 단 클론 단백질을 생성에 의해 골 용해성 병변, 빈혈, 신부전, 고 칼슘혈증, 잦은 세균 감염 등의 임상 증세를 나타내는 질환이다.¹⁾ 질환의 약 1% 정도에서 다발성 신경 병증과 연관된 증후군을 나타내는데 다발성 신경병증, 장기종대, 내분비 질환, 단 클론 단백질, 피부 병변을 주 양상으로 하며 상기 임상증상들의 영어 첫자를 따서 POEMS 증후군이라고 명명되기도 한다.²⁾ 저자들은 최근 POEMS 증후군을 보인 형질세포종 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 이 O 훈, 34세, 남자

주소: 3개월간 서서히 진행되는 하지의 운동장애와 동통

현병력: 2000년 12월경 하지의 운동장애와 동통을 주소로 타 병원에 입원하여 시행한 검사상 좌측 장골에서 골 용해성 병변이 관찰되어 본원으로 전원되었다. 환자는 입원당시에 심한 통증으로 거동이 힘든 상태였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 입원당시 활력 증후는 정상이었고, 의식은 명료하였다. 피부 진찰소견에서 몸통과 전완 부위에서 과도한 색소 침착이 있었고, 전신적으로 다모증이 관찰되었다(Fig.1). 두경부 진찰상 림프절 종대나 경정맥 확장소견은 없었으며, 흉부 진찰 소견상 호흡음 및 심음은 정상이었고, 복부 진찰 소견상 간은 우측 늑골하에서 2횡지 정도 촉진되었고, 비장은 좌측 늑골하에서 3횡지 촉진되었으며, 이외의 복부 종물이나 압통은 없었다. 신경학적 검사상 상지근력

은 정상이었으나, 하지 근력은 근장력이 근위부는 중력과 약간의 저항에서만 운동이 가능하고, 원위부는 중력에서만 운동이 가능한 상태였다. 또한 진동 감각의 소실이 양하지에서 관찰되었다.

검사실 소견: 내원당시 말초 혈액검사는 백혈구 $7.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈색소 15.2 g/dL, 혈소판 $194 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었고, 혈액 응고시간, prothrombin time은 모두 정상범위였다. 생화학 검사상 BUN 38.7 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, 총단백 7.4 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, AST 12 IU/L, ALT 14 U/L, γ GTP 34 U/L 이었지만, 혈청 지질은 cholesterol 216 mg/dL, triglyceride 492 mg/dL로 현저한 증가를 보였다. 공복시 혈당은 144 mg/dL이고 HbA1c는 7.5%이었다. 요 검사와 대변 잠혈검사는 음성이었다. 혈청 β_2 -microglobulin은 1.78 mg/L, IgG/IgA/IgM/IgD는 각각 1020.0/159.0/73.6/0.45 mg/dL로 정상 이었고, 단백 전기 영동검사, 면역 전기 영동 검사상 특이 소견 없었다. 뇌 척수액 검사상 단백질 154 mg/dL, 포도당 70 mg/dL 였고, 백혈구와 적혈구는 없었다. interleukin-6는 0.7 pg/mL로 정상 범위였다.

방사선 검사: 단순 흉부방사선검사는 정상이었고, 복부 초음파 및 복부 전산화 단층 촬영상 간실질은 정상이었으나, 간 및 비장의 비대 소견을 보였다 (Fig. 2). 골반 X선 검사상 좌측 장골에 거품모양의 골 용해성 병변이 보였고, 골반 전산화 단층 촬영에서도 동일한 소견을 보였다 (Fig. 3, 4).

신경생리학적 소견: 좌측 정중 신경과 척골 신경,

양측 비골 신경 및 후측 경골 신경에서 운동 및 감각 신경전달 속도가 감소되어 있었고, F 파의 지연과 더불어 H 반사가 소실되었다. 근전도 검사에서는 특이소견이 없었다.

내분비학적 검사: T3 / free T4/ TSH 가 각각 39.85 ng/dL, 1.33 ng/dL, 1.59 $\mu\text{IU/mL}$ 이었고, testosterone 1.34 ng/mL(참고치 3-10 ng/ml), FSH 19.13 IU/mL, LH 13.4 IU/mL, ACTH 19.2 pg/mL(8 AM), 9.6 pg/mL(4 PM), cortisol low(8 AM), 0.15 pg/mL(4 PM)이었다.

조직검사소견 : 좌측 장골 부위에서 시행한 조직검사 소견은 약간의 혈관증식과 함께 미성숙한 형질세포가 대부분을 차지하였고, 면역 효소염색에서 λ 경쇄에 염색되었다(Fig. 5). 골수 검사상 세포 충실도는 경미하게 감소되었고, 골수구계와 적혈구계 세포의 비율은 2.9:1이었으며, 형질세포가 1.7%로 약간 증가되어있었다. 피부 조직 검사 상에서는 혈관 내피세포의 초점성 증식이 현저하였다. 비복신경 조직검사상 축삭돌기에 미만성 탈수초화가 보였고, 주위에 약간의 성숙된 림프구들이 산재되어 있었으나, 탈수초 되지 않은 부분에서는 특이 소견이 없었다(Fig. 6).

치료 경과: 장골의 형질 세포종에 대해서는 국소 방사선 조사를 하였고, 동시에 4주 간격으로 prednisolone 1 mg/kg(D 1-4)을 경구로 10개월간 투여중이다. 환자는 전신 증상의 호전과 함께 신경병증의 진행이 중단되었다. 환자는 재발 치료후 운동 능력의 향상을 보였고 현재 외래 추적 관찰 중이다.

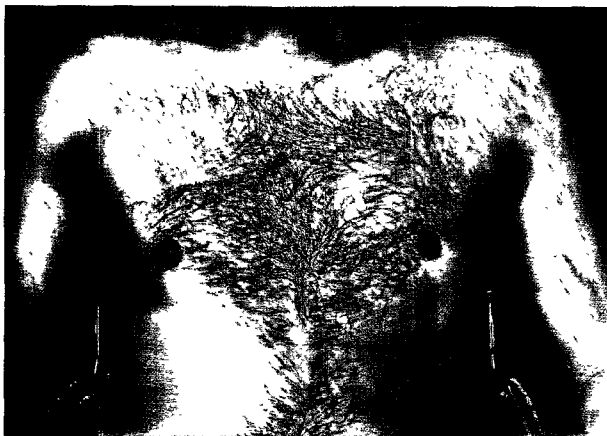


Fig. 1. Hypertrichosis in the chest.

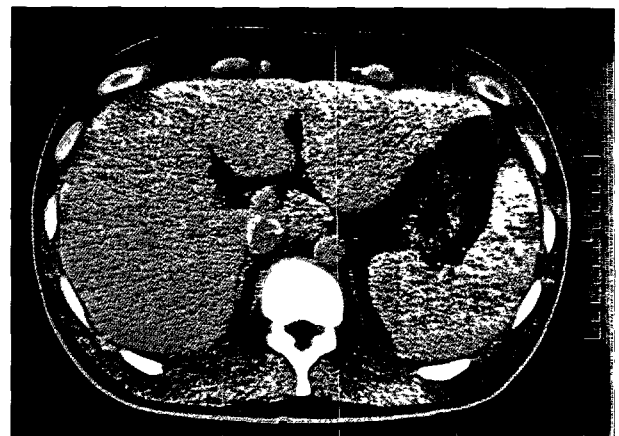


Fig. 2. Hepatosplenomegaly is seen in abdominal CT scan.



Fig. 3. Soap-bubble like osteolytic bone lesion is seen in left iliac bone.



Fig. 4. In pelvic CT scan, the osteolytic lesion of pelvic bone is seen..

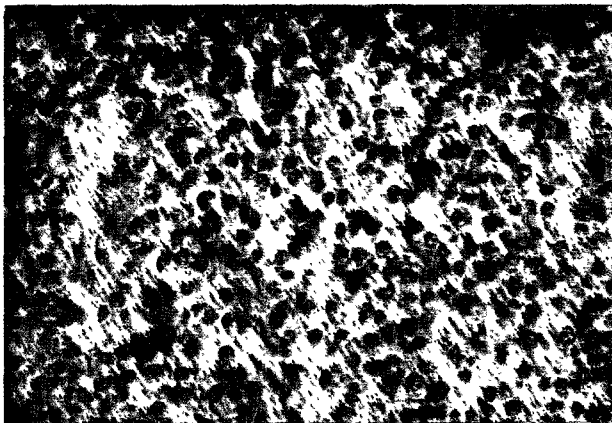


Fig. 5. Excisional biopsy in the left iliac bone shows numerous plasma cells that features of immaturity and a few large macrophages (H&E. × 250).



Fig. 6. Electron microscopic finding shows myelin sheath partly disrupted in longitudinal section and axon remains relatively intact (electron microscopy × 8000).

고찰

POEMS 증후군은 다발성 신경병증, 장기종대, 내분비질환, 단클론 단백질, 피부병변을 보이는 매우 드문 질환이다. 형질세포 질환의 약 1% 정도에서 상기 나열한 질환 군을 보이는데 1956년 Crow등이 상기 질환을 보고한 바 있고, 1968년 일본에서 Fukase 등도 보고하여 Crow-Fukase 증후군이라 부르기도 한다.³⁾ POEMS이란 합성어는 1980년 Bardwick 등이 상기 임상상들의 영어 첫 철자를 따서 처음 기술되었

다.²⁾ 국내에서는 1987년 주승재 등⁴⁾의 보고 이후로 6예의 보고가 있으며, 서양인 보다는 동양인에, 동양인 중 일본인에서 발생예가 많다고 한다.³⁾

POEMS 증후군은 원인불명의 진행성 감각운동 신경병증과 안구내 유두부종, 간 비장 종대, 림프절 종대, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 여성형 유방, 음위, 무월경 등의 내분비 장애와 형질세포 병변, 피부의 착색 및 비후, 조모증(hypertrichosis)등의 증상을 나타내는데 방사선 소견상 다발성 골수종의 특징적인 골용해 소견보다는 골경화성 병변을 보이는 경우가 많다.^{3,5,6)}

이 외에도 사지의 부종, 늑막삼출, 복수, 심낭삼출, 고열, 다한증, 곤봉지, 혈소판 증가증, 폐고혈압, 급성 동맥 폐색, 염증성 근병증이 동반되는 경우도 있다.⁷⁻⁹⁾ 본 증례는 진행성 감각과 운동 신경병증과 간 비장 종대, 당뇨, 형질세포종, 피부착색, 조모증, 다한증이 동반된 POEMS 증후군의 조건을 만족하는 경우이다.

Nakanishi 등³⁾은 일본에서 수집된 102예를 분석하였는데 평균 연령은 46세였다. Miralles 등⁵⁾은 Mayo clinic의 형질 세포 질환 2714예에서 38예(1.4%)의 신경병증이 동반된 형질세포 질환을 분석 보고하였는데 평균 연령은 51세였다. 본 증례의 나이는 34세로 평균 연령보다는 적은 편이다.

POEMS 증후군에서 신경병증은 대개 초기부터 관찰되는데 대개 하지를 침범하고, 감각과 운동 신경 이상이 흔하며, 원위부를 대칭적으로 침범하기 시작하여 점차 근위부로 진행하게 된다. 환자는 점차 심부건 반사가 감소하며, 서서히 보행장애를 경험하며 증상이 심한 경우는 보행기의 도움을 받아야 이동이 가능한 경우도 있다. 신경 전달속도 검사시 운동신경과 감각신경의 전달속도가 현저히 느려지고, 자극에 대한 반응이 저하된다. 신경조직 검사상 축삭의 변성과 구역 탈수초화를 나타낸다. 신경 면역 형광 검사에서는 단클론 단백질이 신경내막에 침착되어 있는 경우도 있다. 침착된 단클론 단백질의 아형은 혈청 단클론 단백질과 일치한다고 한다.¹⁰⁾ 또한 뇌압의 증가 없이 울혈유두가 관찰되며, 뇌척수액 검사상 단백질 증가하는 경우가 많다.

간 비장종대가 약 40-80% 림프절종대는 약 50%에서 관찰되며 림프조직은 여포증식, 방추세포의 증식, 형질세포의 증식을 특징으로 하는데 Castleman 병에서 보이는 조직소견과 유사하다.⁸⁾

POEMS 증후군은 다양한 내분비학적 이상을 나타내는데, 여성형 유방, 음위, 무월경, 당뇨, 갑상선 기능 저하증이 단독 혹은 혼합된 형태로 나타나며, 드물지만 성선 기능 저하증, 고 항체 자극 호르몬혈증, 고 에스트로젠 혈증도 관찰된다.^{3,6)}

POEMS 증후군에서 형질세포질환은 단발성 골 형질 세포종에서 다발성 골수종까지 다양하며 경색은 거의 모든 보고에서 λ 형이며 단클론 단백질은 IgG 나 IgA가 대부분을 차지한다. 일본의 Nakanishi 등³⁾은 IgG 형이 54%로서 반수 이상을 차지하였으나, Mirallesi,⁵⁾ Soubrier⁶⁾의 보고에서는 IgA 형의 비율

이 높아 동서양의 비율이 달랐고, 특징적으로 서양인에서 POEMS 증후군에서 IgA 형이 차지하는 비율이 뚜렷하게 높았다. Pavord 등¹¹⁾은 Waldenström's macroglobulinemia와 동반된 POEMS 증후군을 보고하였는데 이 증례에서는 IgM, kappa형이었다. 본 증례의 경우는 골 용해성 병변을 가지고 있었는데, 형질세포질환은 골용해성(osteolytic) 병변이지만, 대부분의 POEMS 증후군에서는 골경화성(osteosclerotic) 혹은 경화성과 용해성 병변이 혼재된 혼합형이 대부분을 차지하며, 다발성 골수종과는 달리 통증을 호소하지 않는 경우가 많다.

피부병변으로는 전신적 혹은 국소적으로 색소 과다 침착, 하지 부종, 다모증, 피부 비후, 다한증, 곤봉지 등이 2/3에서 관찰되며, 과색소 침착된 부위의 조직소견은 대개는 비특이적이다.¹²⁾

POEMS 증후군의 병인은 불분명하나 형질세포에서 분비하는 proinflammatory cytokine인 IL-1 β , IL-6, TNF- α 등의 혈중농도가 높고, 상기 cytokine에 대한 길항작용을 보이는 TGF- β 농도가 낮은 것으로 보아 cytokine에 대한 paraneoplastic effect가 아닐까 하는 추측이 가능하다.^{13,14)} 본 증례에서 IL-6은 정상범위였다.

POEMS 증후군의 경우 solitary bone plasmacytoma는 국소 방사선치료 혹은 수술을 하고,¹⁵⁾ 다발성골수종으로 진행한 경우에는 항암 화학요법을 시행하는데, 치료 후 단클론 단백질의 감소 외에도 신경병증, 피부병증, 장기 종대등의 전신증상도 호전되는 경우가 많다.¹⁶⁾ 형질세포질환의 치료후 POEMS 증후군의 증상이 호전되는 것은 아마도 형질세포에서 분비하는 procytokine이 감소된 결과로 추측된다. 최근에는 복합 화학요법에 반응하지 않을 경우 고용량 항암화학요법과 자가조혈모세포 이식으로 치료된 예도 있다.¹⁷⁾ POEMS 증후군은 다발성 골수종보다는 진행이 느리고 긴 생존 기간을 나타내며, 불완전한 POEMS 증후군보다는 5가지 조건을 충족하는 완전한 POEMS 증후군이 예후가 더 좋다고 한다.⁵⁾

결론

POEMS 증후군은 다발성 신경증, 장기종대, 내분비질환, 단클론 단백질, 피부병증으로 구성된 드문 전신 증후군이다. 저자들은 진행성 감각과 운동 신경

마비, 간 비장종대, 당뇨, 형질세포종, 피부변화가 동반된 POEMS 증후군을 진단하고 형질세포종에 대한 국소방사선 치료후 prednisolone 투여 후 전신증상의 호전과 신경병증의 진행이 중단된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

1. Bataille R, Harousseau JL: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 336:1657-1663, 1997
2. Bardwick PA, Evaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenasy GD, Renshick DL: The POEMS syndrome report on two cases and a review of the literature. *Medicine* 59:311-322, 1980
3. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Sotayoshi E, Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y: The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan, *Neurology* 712-720, 1984
4. 주승재, 강윤구, 방영주, 최성재, 김병국, 김노경: POEMS 증후군 1예. *대한 내과학회지* 33:539-545, 1987
5. Miralles GD, Fallon JR, Talley NJ: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrum of POEMS syndrome. *N Engl J Med* 327(27): 1919-1923, 1992
6. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BM, the French study group on POEMS syndrome: POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. *Am J Med* 97:543-553, 1994
7. Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, Soubrier M, Zuber M, Laroche C, Viord JP, Wechsier B, Gerardi R: Pulmonary Hypertension in POEMS syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157:907-911, 1998
8. 조성태, 현상훈, 우인숙, 박명재, 박영이, 안혜경: 다발성 castleman병에 동반된 POEMS 증후군 1예. *S2(supple 2):117-124*, 1997
9. Goekels N, Walther EU, Schaller M, Pongratz D, Mueller-Felber W: Inflammatory myopathy in POEMS syndrome. *Neurology* 55: 1413-1414, 2000
10. Adams D, Gerard S: Ultrastructural characteristics of the M protein in nerve biopsy of patients with POEMS syndrome. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 64:809-812, 1998
11. Parvord SR, Murphy PT, Mitchell VE: POEMS syndrome and Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Pathol* 49:181-182, 1996
12. Chang SE, Choi JH, Sung KJ, Moo KC, Kon JK, Ro JY: POEMS syndrome with xanthomatous cells. *Am J Dermatopathol* 21:567-570, 1999
13. Gheradi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP, Intrator L, Degos JD, Authier FJ: Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 87:1458-1465, 1996
14. Rose C, Zandecki M, Copin MC, Gosset P, Labalett M, Hatron PY, Jauberteau MO, Deulder B, Bauters F, Facon T: POEMS syndrome: Report on six patients with unusual clinical sign, elevated level of cytokines, macrophages involvement and chromosomal aberrations of bone marrow plasma cell. *Leukemia* 11:1318-1323, 1997
15. Meletios AD, Lia AM, Alice M, Raymond A: Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 98:2037-2044, 2000
16. Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y, Kamitsukasa I: Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 63:385-387, 1997
17. Hogan WJ, Lacy MQ, Wiseman GA, Fealey RD, Dispenzieri A, Gertz MA: Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 28:305-309, 2001