골수외 형질세포종 환자에서의 POEMS 증후군 보고

한양대학교 의과대학 신경과학교실

김현기, 이상곤

A Case of POEMS Syndrome Previously Diagnosed with Extramedullary Plasmacytoma

Hyunkee Kim, MD, Sanggon Lee, MD, MSc

Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

KEYWORDS

POEMS syndrome,
Extramedullary
plasmacytoma,
Monoclonal gammopathy

POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes) syndrome is a rare multisystem disorder associated with osteosclerotic myeloma. It is characterized by peripheral polyneuropathy, presence of monoclonal plasma cell proliferative disorder, and one or more of the following features – sclerotic bone lesions, Castleman disease, elevated levels of vascular endothelial growth factor, organomegaly, extravascular volume overload, endocrinopathy, skin changes, papilledema, and thrombocytosis. Extramedullary plasmacytoma (EMP) is a rare plasma cell neoplasm that arises in isolated tissues without bone marrow involvement or systemic characteristics of multiple myeloma. Herein, we report a male patient who was previously diagnosed with EMP and later developed POEMS.

POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes) 증후군은 다발신경병(polyneuropathy), 장기 비대(organomegaly), 내분비장애(endocrinopathy), M-단백질의 증가 그리고 피부 병변과 같은 임상 양상을 보이는 증후군이다.¹ International Myeloma Working Group (IMWG)에 따르면, POEMS 증후군은 다발성 신경증, M-단백질 검출이 필수 진단 항목이며, 경화성 골병변(sclerotic bone lesion), Castleman병, 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 상승 중 1개 이상, 마지막으로 장기 비대, 흉막 삼출, 복수 등의 혈관외액 과잉(extravascular volume overload), 내분비장애, 피부 병변, 유두부종(papilledema), 적혈구, 백혈구, 혈소판 증가

증 중 1개 이상이 있는 경우 진단할 수 있다.² 골수외 형질세포종(extramedullary plasmacytoma, EMP)은 매우 드문 질환으로, 연부조직에 형질세포종이 발생한 경우이며 다발성 골수종과 감별해야 하는 병이다.³ 국내에서는 아직까지 골수의 형질세포종 환자에서 POEMS 증후군이 보고된 바 없어 이를 보고하고자 한다.

증 례

67세 남자가 내원 1달 전부터 사지 말단에 진행되는 근력 약화와 감각 저하를 주소로 외래에 내원하였다. 환자는 10년 전 2형당뇨병, 5년 전 고혈압을 기저질환으로 치료 중이었

Received: November 30, 2021 / Revised: December 8, 2021 / Accepted: December 10, 2021

Address for correspondence: Sanggon Lee, MD, MSc
Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University, 222-1 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8369; Fax: +82-2-2296-8370, E-mail: sanggonlee@hanyang.ac.kr

다. 2016년 타원에서 골수의 형질세포종이 종격동에 발생하여 1달간 종격동 국소 방사선 치료 후 2021년 7월 완치 판정을 받았다. 내원 3달 전에도 하지로 감각 저하 증상이 발생하였다가 1달 동안 호전되어 척수병터를 확인하기 위해 타

원에서 요추 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 고려 중인 환자였다. 증상이 호전되던 과정에서 2달 전 2차 COVID-19 백신(BNT162b2)을 접종하였다.

입원 당시 신체 활력징후는 안정적으로 유지되었다. 신

Table 1. Results of the nerve conduction study

Site	Lat (ms)	Amp (μV)	CV (m/s)	F-lat (ms)
Median motor left				
Wrist	4.75 ^a	11.2		43.6
Elbow	11.9	8.7	33.6 ^a	
Median motor right				
Wrist	4.44 ^a	7.7		37.3
Elbow	12.9	4.3 ^{a,b}	29.6 ^a	
Ulnar motor left				
Wrist	3.12 ^a	14.0		30.6
Elbow	10.5	11.3	31.2 ^a	
Ulnar motor right				
Wrist	3.58 ^a	7.4		41.8
Elbow	11.8	4.9	28.9 ^a	
Tibial motor left				
Ankle	8.67 ^a	0.30 ^a		NP
Knee	19.8	0.29 ^a	31.4 ^a	
Tibial motor right				
Ankle	5.78 ^a	0.61 ^a		57.8
Knee	20.6	0.45 ^a	25.5 ^a	
Peroneal motor left				
Ankle	4.31	0.18 ^a		NP
Knee	15.1	0.15 ^a	28.7 ^a	
Peroneal motor right				
Ankle	NP	NP		NP
Knee	NP	NP	NP	
Median sensory left				
Dig II-wrist	NP	NP		
Dig III-wrist	NP	NP		
Palm-wrist	3.50	8.2	22.9 ^a	
Wrist-elbow	6.21	6.2	35.4 ^a	
Median sensory right				
Dig II-wrist	NP	NP		
Dig III-wrist	NP	NP		
Palm-wrist	3.44	11.7	23.3 ^a	
Wrist-elbow	7.08	6.3	33.2 ^a	
Ulnar sensory left				
Finger-wrist	3.71	5.5	31.5 ^a	
Wrist-elbow	5.94	2.7	36.5 ^a	
Ulnar sensory right				
Finger-wrist	NP	NP		
Wrist-elbow	5.96	5.7	32.2 ^a	
Sural sensory left				
Lt. leg-Lt. ankle	NP	NP		
Sural sensory right				
Rt. leg-Rt. ankle	NP	NP		

Lat, terminal temporal latency; Amp, amplitude; CV, conduction velocity; F-lat, f-wave latency; NP, no potential; Dig, digit; Lt., left; Rt., right.

^aAbnormal result; ^bConduction block.

체 검진에서 피부의 색소침착은 없었으나 곤봉지(clubbing)가 양측 손가락에 보였다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으며, 고위지각능력 및 뇌신경 검사에서 이상은 보이지 않았다. 하지만 근력 검사(Medical Research Council)에서는 양측 무릎 이하 근력이 G3-4 정도로 감소되어 있었고, 양측 상지도 팔꿈치 아래로 G4- 정도의 근력 약화를 보였다. 감각 검사에서도 근력이 약화된 부위에서 지각 이상(paresthesia) 및 감각 저하(hypesthesia)가 있었으며, 양측 이두근반사와 무릎반사는 모두 저하되어 있었다.

신경전도 검사(nerve conduction study)에서 양측 상지 및 하지에서 감각신경의 신경전도속도(nerve conduction velocity) 감소 및 운동신경의 절대잠복기의 연장, 신경전도속도의 감소가 전반적으로 보였으며, 오른쪽 정중신경 손목 팔꿈치 분절에서 전도차단(conduction block)을 확인하였다. 사지 말단, 특히 하지에서 더욱 심한 절대잠복기의 연장 및 신경전도속도의 감소를 확인할 수 있었다(Table 1). 아울러 침근전도 검사에서 양측 상지 및 하지에서 전반적인 삽입 전위(insertional activity)의 상승과 자발성 전위에서 섬유세 동파(fibrillation)가 보였다. 신경전도 검사 및 근전도 검사 소견을 종합할 때, 환자는 탈수초성 말초신경병이 있다고

진단하였다. 기저질환을 고려할 때, 당뇨병성 신경병에 대한 가능성을 우선적으로 고려하였으나 최근 한 달간 급격히 진행되는 근력 약화와 관련하여 다른 다발신경병의 원인을 확인하고자 추가적인 검사를 진행하였다. 입원 후 진행한 온혈구계산 검사에서 혈소판이 $644 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로 상승되어 있었으며, 당화혈색소는 6.9%, 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone) 37.30 $\mu\text{IU/mL}$, free T4는 0.92 ng/dL로 갑상선기능저하증이 진단되었다. 그밖에 자가면역질환과 관련한 항핵 항체, 항중성구세포질 항체 등은 모두 정상이었다. 신생물항체(paraneoplastic antibody), 안지오텐신 전환효소, 혈장 면역글로불린 G4 (immunoglobulin G4) 및 강글리오시드(ganglioside) 항체 검사는 모두 정상이었다. 이어 촬영한 복부 및 흉부 컴퓨터단층촬영(computed topography, CT) 영상에서는 흉부의 림프절 종대와 복부의 간, 비장 비대가 있었다(Fig. 1).

뇌척수액 검사에서 백혈구 및 적혈구는 없었으며, 단백질(186 mg/dL) 및 알부민(1,093.4 mg/dL) 상승이 동반되어 있었다. 그 밖에 뇌척수액에서 감염성 항원 검사 및 배양 검사는 모두 정상이었다. 뇌 및 척수 MRI에서는 특이 소견은 없었으며, 안과 검진에서 시신경유두부종은 보이지 않았다.

Figure 1. Abdomen CT (A, B) and chest CT (C, D). Red arrow of (A) shows hepatomegaly of the patient and red arrow of (B) indicates splenomegaly. Red arrows in (C, D) point enlarged lymph node and reactive change of lymph node. These findings indicate organomegaly and lymphadenopathy. CT, computed topography.

입원 후 처음 검사한 혈장 단백질 전기영동 검사(protein electrophoresis)에서는 다세포군감마글로불린병증(polyclonal gammopathy)으로 확인이 되었다. 하지만 림프절 종대 및 장기 비대를 포함한 환자 임상 양상과 과거 골수 외 형질세포종이 있었던 병력을 고려하였을 때 POEMS 증후군 가능성이 높을 것으로 고려되어, 면역고정(immune-fixation)을 하여 진행한 2번째 단백질 전기영동 검사를 추가적으로 시행하였다. 검사에서는 람다(lambda, λ) 아형의 단세포군 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)이 확인되어 최종적으로 POEMS 증후군으로 진단할 수 있었다(Fig. 2A). POEMS 증후군에 대한 추가적인 검사로 경화성 골병변을 확인하기 위하여 골 스캔(bone scan)을 시행하였으나, 상하지 및 갈비뼈의 부분적인 섭취 증가 외 특이 소견을 발견되지 못하였고(Fig. 2B), ^{18}F -labeled fluoro-2-deoxyglucose position emission tomography 및 VEGF에 대한 검사를 추가적으로 고려하였으나, 환자가 동의하지 않아 시행되지 못하였다.

요약하면, 환자는 말초신경병, 람다 아형의 단세포군감마글로불린병증과 함께, Castleman병을 시사하는 림프절 종대, 장기 비대, 내분비장애, 혈소판 증가증, 곤봉지를 보이고 있어 POEMS 증후군으로 진단할 수 있었다.

환자는 향후 골수 검사 및 치료 계획을 수립하기 위하여 외래 추적 관찰하기로 하고 퇴원하였다.

고 찰

POEMS 증후군은 다발성신경증, 장기 비대, 내분비계 이상, M-단백질 검출, 피부 변화를 비롯하여, 경화성 골병변, Castleman병, VEGF 증가, 장기 비대, 흉막 삼출, 복수 등의 혈관외액 과잉, 내분비장애, 피부 병변, 유두부종, 적혈구, 백혈구, 혈소판 증가증 등의 다양한 임상 양상이 나타날 수 있다.^{4,5} POEMS 증후군의 병리 현상은 명확하게 밝혀지지 않았으나, 염증 반응과 관련 있는 시토카인과 VEGF로 인하여 혈관신생 작용과 혈관투과성에 영향을 미쳐 혈액학적 변화를 일으키는 것으로 추정하고 있다.⁶ 다발성 골수종과 골수의 형질세포종(EMP)은 모두 단세포군감마글로불린병증으로 감별이 필요하다. 전신 증상, 빈혈, 용해성(osteolytic) 골 병변은 다발성골수종에서 나타나지만 골수의 형질세포종에서는 없다는 것이 차이점이다.^{7,8} 그 외 형질세포종양에 해당하는 다발성 골수종은 전신의 장기를 침범하는 반면, 골수와 형질세포종은 주로 두경부에 국소적으로 발병하며 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.⁷

본 증례의 경우 말초신경병, 람다 아형의 단세포군감마글로불린병증, Castleman병, 장기 비대, 내분비 이상, 혈소판 증가증의 이상을 보여 IMWG 진단기준에 따른 POEMS 증후군으로 진단하였다. 진단기준에 포함되지는 않지만 곤봉지, 신기능 저하는 POEMS 증후군에서 자주 나타나는 증상으로

Figure 2. Serum protein EP and bone scan of the patient. (A) The serum protein EP with immuno-fixation showed monoclonal gammopathy - lambda type. (B) Subtle increased absorption at Rt. knees, ankles and both elbow. Segmental focal uptake increase at Rt. distal fibula and Lt. posterolateral 5th-7th, 9th rib arc, Rt. anterolateral aspect of 5th-7th, 9th rib. Serum protein EP of the patient. Ref., reference; Rt., right; Lt., left; EP, electrophoresis.

본 환자에서 곤봉지, 신기능 저하는 POEMS 증후군을 더 시사한다.⁵ 또한 척수 MRI 및 복부, 흉부 CT에서 몸통뼈대(axial skeleton)의 경화성 골 병변을 확인할 수 없었으나, 전신 뼈스캔 검사에서 양측 팔꿈치와 무릎에서 흡수가 증가되는 양상을 보였으며, 양측 손과 경골에서 국소적 흡수 증가가 보였다. 따라서 향후 경화성 골 병변으로 진행할 가능성이 있어 추적 관찰 및 추가적인 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography 검사를 통해 확인해 볼 필요가 있다.

반면, 상기 증례에서는 빈혈 및 용해성 골병변은 없다는 점에서 전신 증상을 보이는 다발성 골수종과는 차이점이 있다. 또한 강글리오시드 항체 음성으로 백신접종력 이후 아급성으로 진행되는 감각 및 운동 증상에 대해 COVID-19 백신접종과 연관된 급성 염증탈수초다발신경병(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy)을 고려해 볼 수 있었으나, 과거 백신접종 이전에도 발생하였고 이후 점차 회복된 하지의 감각 증상이 있어 종합적으로 고려할 때 백신접종과의 연관성은 낮을 것으로 판단하였다. 만성 염증탈수초다발신경병(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy)과 같은 면역말초신경병증(immune-mediated polyneuropathy)은 진단 과정에서 POEMS를 시사하는 장기 비대, 단세포군 감마글로불린병증이 발견되어 가능성이 낮다고 판단하였다.

기존 보고에 따르면 골수의 형질세포종에서는 단세포군 감마글로불린병증이 발생할 수 있으며 중양의 성공적인 치료 후에도 25% 환자들에서 혈액학적 이상이 관찰된다.⁸ 따라서 본 환자의 경우 단세포군 감마글로불린병증이 골수의 형질세포종 잔여 효과 때문인지 POEMS 증후군 새로운 병리학적 변화인지 구분하기 어려운 상태이다. POEMS 진단에 있어 바이오마커로 VEGF를 추가적으로 검사해보는 것이 진단의 민감도를 올리는 방법으로 기존 보고에서 제시된 바 있어, 본 보고와 같이 골수의 형질세포종 환자에 동반된 POEMS 증후군의 유무를 확인하는 경우에도 VEGF

수치의 증가(1,000 pg/mL) 여부에 대한 확인이 필요하다.⁹

또한, 면역 고정을 한 뒤에 단세포군 감마글로불린병증으로 확인할 수 있어 향후 POEMS 증후군이 의심된다면 진단 시점에서 추가적으로 단백질전기영동 검사와 함께 면역 고정을 진행하기를 권장하는 바이다.

REFERENCES

1. Keddie S, Foldes D, Caimari F, Baldeweg SE, Bomszyk J, Ziff OJ, et al. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2020; 95:e268-e279.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.
3. Güler N. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 2000;88:240-242.
4. Mauermann ML. The peripheral neuropathies of POEMS syndrome and Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32: 153-163.
5. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017;92:814-829.
6. Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996;347:702.
7. Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Reece A, Bird J, Low E, et al. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 2004;124:717-726.
8. Bartl R, Frisch B, Fateh-Moghadam A, Kettner G, Jaeger K, Sommerfeld W. Histologic classification and staging of multiple myeloma. A retrospective and prospective study of 674 cases. *Am J Clin Pathol* 1987;87:342-355.
9. Kuwabara S, Suichi T, Misawa S. 'Early VEGF testing in inflammatory neuropathy avoids POEMS syndrome misdiagnosis and associated costs' by Marsh et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:118-119.