대한임상신경생리학회지 5(2):210~213, 2003 ISSN 1229-6414

Immunoglobulin으로 호전된 POEMS 증후군의 다발성 신경병증 1예

단국대학교 의과대학 신경과학교실

배상우 · 권준우 · 윤 숙 · 장윤정 · 이창민 · 이근호 · 김재일

A Case of Polyneuropathy of the POEMS Syndrome Responsive to Intravenous Immunoglobulin

Sang-Woo Bae, M.D., Jun-Woo Kwon, M.D., Sook Yoon, M.D., Yoon-Jeong Chang, M.D., Chang-Min Lee, M.D., Geun-Ho Lee, M.D., Jae-Il Kim, M.D.

Department of Neurology, Dankook University Hospital

POEMS syndrome is a multisystem disorder associated with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, a monoclonal protein(M-protein), and skin change. Recently we have had the opportunity to attend one patient with clinical features similar to this syndrome. He was a 46-year-old man who had a progressive polyneuropathy, swallowing difficulty, hepatosplenomegaly, hypothyroidism, IgA λtype monoclonal gammapathy, specific skin change and ascites. His symptoms such as low extrimity pain and weakness, swallowing difficulty were improved by high-dose 7S-IgG. Thus, we report a case with a review of the literature.

Key wards: POEMS syndrome, immunoglobulin

POEMS 증후군은 다발성 신경병증(polyneuropathy), 장기종대(organomegaly), 내분비장애(endocrinopathy), 단일 클론성 감마병증(monoclonal gammopathy), 피부병변(skin change)등으로 발현되는 증후군이다. 국내에서는 Lee 등이 POEMS 증후군 1예를 대한 신경과학회지에 발표하였지만, 아직까지 POEMS 증후군에 동반된 다발성 신경병증의 치료에 고농도의 immunoglobulin (IVIG)을 사용한 예는 보고 되어 있지 않아 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

46세 남자 환자로 입원 1주일 전부터 활동시 호흡곤란, 전신부종, 하지 무력감과 쑤시는 듯한 하지 통증 등의 증세가 나타나 검사 및 치료를 위해 입원하였다. 의식은 명료하였으며 안저 검사에서 양안에서 울혈유두의 소견이 관찰되었다. 간은 우측 늑골하에서 1횡지 촉지되었으며, 비장은 좌측 늑골하에서 2횡지 촉지되었다. 피부소견으로는 하지의 피부비후 소견과 함몰부종이 관찰되었으며 손바닥과 발바닥은 촉지시 다한증의 소견을 보였다. 우측 배부의 견갑골하 부위에 0.5 cm 크기의 홍반성 결절이 관찰되었다. 신경학적 검사소견상 뇌신경검사에서는 경도의 양측성 안면신경마비 외에는 정상이었다. 운동기능검사상 환자는 혼자서는 일어날 수도 없었고 걸을 수도 없었으며 원위부에서 더 심한 양상이었다. 감각기능검사상 진동감각이 전신에 걸쳐 저하되어 있었으며 심한 통증감을 호소하였고 원위부에서 현저하였다. 심부 건반사는 상하지에서 모두 소실되었으며 병적반사는 나타나지 않았다.

검사소견상 면역단백 정량검사상 IgA 608 mg/dL (100~490)으로 IgA의 증가소견이 있었고 혈청면역 전기영동 검사상 IgA lambda(λ)형의 단일 클론성 감마병증의 소견을 보였다. 내분비선 기능 검사상 T3 78.5 ng/dL (80~200), T4 7.7 μg/dL (4.5~12.0), free T4 0.6 ng/dL (0.8~2.3), TSH 10.2 μIU (0.25~4)의 소견으로 갑상선 기능저하증을 보였다 복부 전산화 단층 촬영상 간, 비장종대를 동반한 복수 소견과 양측성 늑막삼출 소견이 보였다. 단순 골 촬영상 경화성 골 병변은 발견되지 않았다.

신경전도 검사 및 근전도 검사상 우측 정중신경, 척골신

Address for correspondence
Jae-Il Kim, M.D.
Department of Neurology,Dankook Medical Center,
Dankook University School of Medicine
Anseo-dong San-29, Cheonan, Chungnam, 330-714, Korea
Tel :+82-41-550-3988, Fax :+82-41-556-6245
E-mail:taejung@dku.edu.ac.kr

경, 경골신경 및 비골신경의 말단잠복기의 연장과 운동신경 전도 속도의 감소가 있었고 우측 척골신경, 경골신경 및 비골신경의 복합근육활동전위의 감소가 있었다. 우측 정중신경, 척골신경 및 비복신경에서 감각신경전달 속도의 감소와 감각신경활동전위의 감소가 관찰되었다. 또한 우측 경골신경에서 F-파 잠복기가 연장되어 있었고 우측 비골신경에서의 F-파와 양측의 H-반사는 측정되지 않았다. 근전도 검사상 우측 요측 수근신근(extensor carpi radialis) 및 외측 광근(vastus lateralis)과 양측 비복근(gastrocnemius)에서 경도에서 중등도의 탈신경 전위 소견이 나타나 상하지를 모두 침범하는 감각운동성 다발성 신경병증의 소견을 보여 주었다. 골수검사상 형질세포가 약 2.0%로 다소 증가되어있었다. 환자는 전신부종과 복수로 보존적 치료를 받았으나 증상의 호전은 없었고 단일 클론성 감마병증 및 골수조직검사, 신경전도검사로 POEMS 증후군으로 진단받아 prednisone과 melphalan을 경구 투여하면서 외래 경과관찰 중 하지 통증과 근력 약화, 애성, 연하곤란, 음식물의 흡인이 생겨 재입원하였다.

재입원시 간과 비장 종대, 복수, 흉막성 삼출 소견은 여전히 관찰되었고 MRC scale에 따라 사지에서 grade Ⅱ-Ⅲ/Ⅴ정도의 근력 약화가 있었으며 하지에서 더 심하였고 침대에서만 생활하였으며 주위의 도움을 받지않고는 혼자서는 일어나 앉거나 거동할수도 없었다, 흡입성 폐렴 및 위막성 대장염 증상도 나타나 레빈 튜브를 삽입한 상태였다.

재입원 후 5일간 정맥으로 800 mg/kg immunoglobulin (IVIG)과 항생제를 투여하였고, 이 후 2주가 지난 환자의 상태는 하지 부위쪽에 경도의 이상감각 및 진동각 저하소견과 더불어 심부건반사검사상 양쪽 상하지에서 경도의 저하소견이 관찰될 뿐 그 외 위치각, 촉각 및 통각에 대해서는 정상이었으며 쑤시는 듯한 통증은 많이 호전된 상태였다. 환자의 근력은 사지의 원위부와 근위부에서 모두 grade Ⅳ/Ⅴ정도로서 지팡이를 의지한 채 서고 어느

Table 1. Nerve Conduction Studies at Presentation and after Immunoglobulin(IVIG) Treatment

Nerve (Right side)	September (at presentation)	December (after IVIG)	Normal value
Motor nerve conduction			
Median nerve			
Distal latency(APB-Wrist)	4.7	4.1	< 4.4
Amplitude	9.5	13.3	> 4.0
Conduction velocity(Wrist-Elbow)	37.1	43.4	> 49
Ulnar nerve			
Distal latency(ADQ-Wrist)	3.4	2.9	< 3.3
Amplitude	3.1	3.8	> 6.0
Conduction velocity(Wrist-Elbow)	34.5	52	> 49
Peroneal nerve			
Distal latency(EDB-Ankle)	6.6	5.1	< 6.5
Amplitude	0.2	0.5	> 5
Conduction velocity(Ankle-BFH)	26	29.6	> 44
Tibial nerve			
Distal latency(AHB-Ankle)	9.6	5.9	< 5.8
Amplitude	3.2	4.3	> 4.0
Conduction velocity(Ankle-Popliteal fossa)	28.2	34	> 41
Sensory nerve conduction			
Median nerve (IF-Wrist)			
Amplitude	6	7.6	> 9
Conduction velocity	30.5	40.1	> 40.2
Ulnar nerve (LF-Wrist)			
Amplitude	8.4	10	> 9
Conduction velocity	30.6	33.9	> 40.2
Sural nerve (LM-leg)			
Amplitude	0.2	NR	> 0.7
Conduction velocity	27.4	NR	> 37

Amplitude(distal)-mV (CMAP; compound muscle action potential),
Amplitude(distal)-μV (SNAP; sensory nerve action potential),
conduction velocity-m/sec, distal latency-msec, NR-no response
APB; abductor pollicis brevis, ADQ; abductor digiti quinti, BFH; below fibular head
EDB; extensor digitorum brevis, AHB; abductor hallucis brevis, IF; index finger

정도 보행도 가능한 상태로 호전되었고 연하곤란도 호전을 보여 입으로 음식물섭취도 가능한 상태에서 퇴원하였다. Immunoglobulin으로 치료한 후 3개월이 지나 다시 시행한 신경전도 검사상(Table 1) 호전을 보였으며 환자는 현재 prednisone을 투약 받으며 외래 경과관찰 중이다.

고 찰

POEMS 증후군은 1980년 Bardwick 등[2]이 주요 증상들의 첫 자를 따서 처음 사용하였다. 이 증후군의 병태생리학적 기전은 불분명하나 골경화성 골수종환자의 약 반수에서 다발성 신경병증이 관찰되며, 골경화성 골수종과 다발성 신경병증이 함께 있는 환자에서 POEMS증후군이 잘 발생한다. 이 증후군의 55~68%에서 X 선 검사에서 골병변이 발견되며, 이 중 88%에서 골경화성과 골연화성이 혼합된 병변을 보인다. 하지만 본 예에서는 골경화성 병변이 발견되지 않았다.

다발성 신경병증은 주로 발병 초기에 나타나며 근력 약화를 주로 호소하고 약 반수에서 보행 장애가 생기며 감각 장애를 동반하기도 한다. 본 예에서는 양측 하지의 근력 감퇴가 점차 진행되어 보행이 불가능하게 되었고 진동감각과 촉각의 장애를 동반하였으며 연하장애 및 애성의 증상도 나타났었다. 이는 신경전도검사에서 관찰 된 운동 및 감각신경 이상 소견과 잘 부합된다.

대부분 골경화성 골수종을 동반하지만 골수종 없이 M 단백만 있거나 골수외 형질세포종으로 발현되는 경우도 있다. 본 예에서는 골경화성 병변은 보이지 않았지만 IgA λ형의 단일 클론성 감마병증의 소견을 보였다.

치료로는 prednisone, cyclophosphamide, melphalan 등의 면역억제제 사용 및 혈장교환술을 시행하는데 그 효과가 일시적인 것으로 알려져 있다. 국소 방사선요법, 국소 골 병변 절제술 등을 시행한 보고도 있다.

아직까지 POEMS 증후군에 동반된 다발성 신경병증의 치료에 immunoglobulin투여가 효과적이었다는 대규모 연구결과는 발표된 적이 없지만, Henze 등[3]은 immunoglobulin과 dexamethasone의 병합투여가 POEMS 증후군의 다발성 신경병증에 효과가 있음을 처음으로 보고하였다. 이들은 환자에게 고농도의 immunoglobulin (400 mg/Kg)을 4일동안 투여하고 다시 2주 뒤 똑같은 용량과 기간동안 투여함으로써 이상감각증상이 호전을 보였고, 그 뒤 dexamethasone을 3개월간 4주 간격으로 하루 40 mg의 용량을 5일 동안 투여하면서 근력약화도 호전 되었다고 보고하였다. 또한 Benito-Leon 등[4]도 골경화성 골수종이 동반된 다발성 신경병증에 방사선요법과 고농도의 immunoglobulin투여로 다발성 신경병증이 빠르게 호전된 예를 보고하였다. 본 예에서도 POEMS 증후군에서 골경화성 골수종이 동반되지 않은 중증의 다발성 신경병증의 치료에 고농도의 immunoglobulin(IVIG)투여가 효과가 있음을 알 수 있었다.

Latov 등[5]이 M 단백이 항수초 활성(antimyelin activity)을 가지는 것을 증명한 이래 POEMS 증후군에서 이상 단백(paraprotein)의 증가가 신경병증의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 추측되어지나 아직까지 뚜렷한 병태생리학적 기전이 밝혀지지는 않다. 최근 POEMS 증후군에서 interleukin-1 beta (IL-1β), interleukin-6(IL-6) 그리고 tumor necrosis factor-alpha(TNF-α)가 증가되어있고, 반면에 tumor necrosis-beta 1(TNF-β1)은 감소되어 있는 것으로 밝혀졌다.[6] 또한 실험실 소견에서는 IV immunoglobulin이 proinflammatory cytokine인 TNF-α와 IL-6의 생성을 방해하는 것이 증명되었다.[7] POEM 증후군의 다발성 신경병증의 병리생성기전에 proinflammatory cytokine들도 관여할 것으로 추측되며, 고농도의 IV immunoglobulin이 TNF-α와 IL-6 등의 proinflammatory cytokine들의 생성을 방해하여 POEMS 증후군에 동반된 다발성 신경병증의 호전에 기여한 것으로 생각된다.

저자들은 전신부종, 진행성의 하지무력감의 증상을 호소한 환자에게서 간, 비장의 종대, 갑상선 기능저하증, 단일클론성 감마병증, 골수검사상 형질세포의 침윤, 특이적 피부 병변과 신경전도 검사상 중등도의 감각운동성 다발성 신경병증을 보여 POEMS 증후군으로 진단된 이후, prednisone과 melphalan 등의 면역억제제의 투여에도 불구하고 계속 진행하던 다발성 신경병증이 고농도의 immunoglobulin (IVIG)투여로 현저한 호전을 보인 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Lee MS, Sunwoo IN, Kim KW, Chi JG. A case report of the POEMS syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1987;5:75-80.
2. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: The POEMS syndrome. *Medicine* 1980;59:311-322.
3. Henze T, Krieger G. Combined high-dose 7S-IgG and dexamethasone is effective in severe polyneuropathy of the POEMS syndrome. *J Neurol* 1995;242:482-483.
4. Benito-Leon J, Lopez-Rios F, Rodriguez-Martin FJ, Madero S, Ruiz J. Rapidly deteriorating polyneuropathy associated with osteosclerotic myeloma responsive to intravenous immunoglobulin and radiotherapy. *J Neurol Sci* 1998;158:113-117.
5. Latov N, Braun PE, Gross RB, Sherman WH, Penn AS, Chess L. Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy: identification of the myelin antigens that react with human paraproteins. *Proc Natl Acad Sci* USA 1981;78:7139-7142.
6. Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antago-

nists in POEMS syndrome. *Blood* 1996;87(4):1458-1465.
7. Toungouz M, Denys CH, De Groote D, Dupont E. In vitro inhibition of tumour necrosis factor- αand interleukin-6 production by intravenous immunoglobulins. *Br J Haematol* 1995;89:698-703.