

갑상선암 환자에서 골전이로 오인된 POEMS 증후군

백상아, 류현모, 배성화, 조윤영, 김성규, 김가영, 김민근

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

POEMS syndrome misdiagnosed as bone metastasis in a patient with thyroid cancer

Sang Ah Baek, Hun Mo Ryoo, Sung Hwa Bae, Yoon Young Cho, Seong gyu Kim, Ga Young Kim, Min Keun Kim

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome is a monoclonal plasma cell disorder. Patients with POEMS syndrome also have various clinical manifestations including generalized edema, pleural effusion, ascites, papilledema, and sclerotic bone lesions. These manifestations can lead to a misdiagnosis or delayed diagnosis. We recently experienced a 51-year-old male patient with POEMS syndrome whose sclerotic bone lesion was misdiagnosed as malignant bone metastasis of papillary thyroid carcinoma. We reassessed the patient and found polyneuropathy, hepatosplenomegaly, hypothyroidism, partial hypopituitarism, immunoglobulin G lambda-type monoclonal gammopathy, hypertrichosis, ascites, and multiple sclerotic bone lesions, all of which led us to a diagnosis of POEMS syndrome. Treatment with thalidomide and dexamethasone resulted in clinical and radiological improvement. The patient has remained in remission after peripheral blood stem cell transplantation.

Keywords: POEMS syndrome; Papillary thyroid carcinoma

서 론

POEMS 증후군은 다발신경병증(polyneuropathy), 장기비대(organomegaly), 다양한 형태의 내분비병증(endocrinopathy), 단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy) 및 피부 병변(skin lesion)을 특징으로 하는 드문 증후군이다[1]. 상기 다섯 가지의 주요 특징 외에도 시신경유두부종, 부종, 복수, 흉수 및 골병변 등의 다양한 임상양상을 동반하게 된다. 특히 골병변의 경우 환자의 54%-88%에서 존재하며, 특징적인 골경화성 또는 골연화성의 방사선학적 이상소견이 관

찰되는 것으로 알려져 있다[2].

국내에서도 사르코이드증, 심낭삼출, 특발성간경변증 및 아미로이드증 등을 동반한 몇몇 사례들이 보고되어 왔으나, 전반적인 유병률 자체가 낮고 드문 질환으로 진단자체에 어려움을 겪는 경우가 많다[3-6]. 저자들은 진단 초기에 갑상선암의 골전이로 오인되었던 POEMS 증후군 1예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 51세

주 소: 하지부종

현병력: 내원 4개월 전 양 하지부종 및 위약을 주소로 본원 신장내과를 방문하였다. 소변검사서 소량의 단백뇨가 관찰되었고, 크레아티닌 수치 및 기타 신장기능과 관련한 전해질 검사에서는 정상소견을 보였다. 양 하지 위약에 대해 시행한

Received: June 23, 2014, Revised: August 20, 2014,
Accepted: August 28, 2014

Corresponding Author: Hun Mo Ryoo, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33, Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 47472, Korea

Tel: +82-53-650-4034, Fax: +82-53-622-6062

E-mail: rhmrhm@cu.ac.kr

신경전도검사서 탈수초형의 운동-감각다발성 신경병증 소견이 확인되어 알코올성 신경병증 가능성이 있을 것으로 판단하여, pregabalin 투약 및 재활치료를 병행하였다. 이후 외래에서 추적관찰 중 갑상선 결절이 촉진되어 초음파를 시행하였고, 좌엽에 1.58×1.77×2.04 cm의 미세석회화가 동반된 저에코성 결절이 관찰되었다. 세침흡인검사상 유두상 갑상선암을 진단받았다. 양전자방출단층촬영에서는 우측장골날개에 fluorodeoxyglucose (FDG) 섭취증가 소견을 보여 골전이를 동반한 갑상선암 진단 하에 혈액종양내과로 의뢰되었다.

사회력: 흡연력은 없었고, 주 5-6회(1회 맥주 1,500 cc 정도)의 음주력이 있었다.

이학적 소견: 의식은 명료하였고, 만성 병색을 보였으며, 입원 시 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 66회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.4°C였다. 흉부 청진상 심음, 호흡음은 정상이었으며, 복부진찰에서 압통 및 반발통은 없었다. 전신적인 다모증 및 갈색 색소침착이 관찰되었고(Fig. 1), 신경학적 검사에서 양측 상지 및 하지의 원위부로 갈수록 정도가 심해지는 감각저하 및 근력감퇴 소견을 보였다.

검사소견: 일반혈액검사서 백혈구 8,300/mm³, 헤모글로빈 14.9 g/dL, 혈소판 227×10³/mm³로 정상소견을 보였고, 일반화학검사서 혈청 칼슘/인/혈당 8.1/540/98 (mg/dL), 혈청 총단백/알부민 6.8/3.2 (g/dL)로 고인산혈증과 저알부민혈증이 관찰되었다. 간기능 검사는 정상이었으며, 혈액요소질소/크레아티닌 54.1/1.8 (mg/dL)로 상승되어 있었다. 원인을 알 수 없는 신기능 저하 및 단백뇨 원인을 감별하기 위해 시행한 면역화학검사서 항핵항체, 항dsDNA (double stranded DNA)

항체, 항호중구세포질항체, C3, C4는 정상이었다. 소변 단백 전기영동검사서 감마글로불린 영역의 희미한 염색성이 관찰되었지만 뚜렷한 M-단백은 확인되지 않았고, 유리경쇄 kappa/lambda 비가 1.64 (정상치: 12.04-17.78)로 감소되어 있었다. 혈청 단백전기영동검사서 베타 및 감마글로불린 영역 사이에 M-단백으로 의심되는 부분이 관찰되었고, 혈청 면역전기영동검사서 면역글로불린A (IgA), lambda형의 단세포군감마글로불린병증이 확인되었다(Fig. 2). 혈청 beta2 마이크로글로불린은 2.9 µg/mL (정상치: 0.81-2.19 µg/mL)로 증가되어 있었다. 갑상선 기능 검사서 갑상선자극호르몬은 10.51 µU/mL (정상치: 0.4-4.7 µU/mL)로 상승되어 있었고, 총 T3 0.570 ng/mL (정상치: 0.6-1.7 ng/mL), 유리 T4 0.503 ng/dL (정상치: 0.8-1.9 ng/dL)로 감소되어 갑상샘저하증에 합당한 소견을 보였다. Anti-thyroglobulin-Ab 55.69 U/mL (정상치: 0-100 IU/mL), anti-microsomal Ab 3.91 IU/mL (정상치: 0-10 U/mL)였다. 복합 뇌하수체자극검사서 황체형성호르몬 및 난포자극호르몬은 정상반응을 보였으나, 성장호르몬과 부신피질자극호르몬 및 혈중 코티솔은 반응이 없거나 저하되어 부분 뇌하수체기능저하증 소견을 보였다 (Table 1).

갑상선 세침흡인세포검사서 유두상 갑상선암 소견을 보였고, 경부 림프절 흡인 세포검사에서는 정상소견을 보였다. 골전이로 의심하였던 우측 장골 날개의 경화성 골병변에 대해서 시행한 컴퓨터단층촬영(computed tomography) 유도하 생검에서는 만성 염증 소견을 보였고 전이의 증거는 관찰되지 않았다.

골수조직검사서 세포충실도는 50%였고, 적혈구계 세포들과 골수구계 세포들의 분화양상은 정상이었다. 골수흡인 검사서 형질세포는 1%로 골수침윤 소견은 관찰되지 않았다.



Fig. 1. Hypertrichosis and hyperpigmentation on both legs.

Table 1. Results of combined pituitary stimulation test

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL)	80	39	188	99	67
GH (ng/mL)	0.14	0.17	0.15	0.07	0.07
Prolactin (ng/mL)	30.64	58.30	37.19	33.38	32.63
ACTH (pg/mL)	22.26	18.04	26.72	20.66	8.88
Cortisol (µg/dL)	1.31	1.10	1.95	1.64	1.55
LH (IU/L)	4.99	23.21	18.04	15.98	14.56
FSH (IU/L)	3.95	7.42	6.96	7.34	7.40
TSH (mIU/L)	47.58	>100	73.32	61.18	52.18

GH, growth hormone; ACTH, adrenocorticotropic hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; TSH, thyroid stimulating hormone.

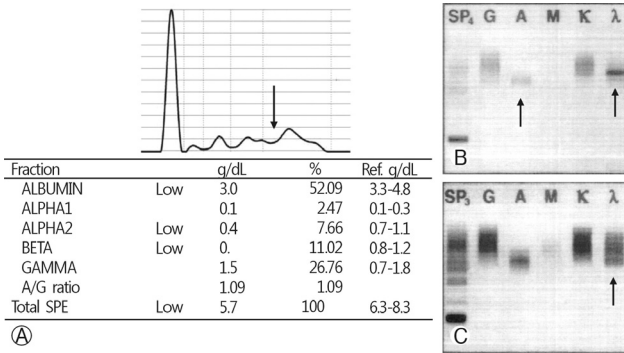


Fig. 2. (A) Small peak in the region between the beta and gamma globulin in the serum protein electrophoresis of the patient. Abnormal immunoglobulin A and lambda lane band in the serum (B) and urine (C) on immunofixation electrophoresis.

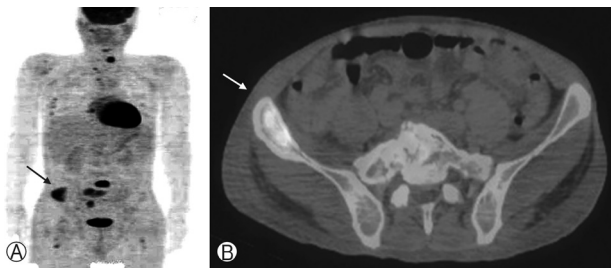


Fig. 3. (A) Maximum intensity projection image and (B) selected transaxial fused positron emission tomography-computed tomography slice showing increased tracer uptake in the right iliac bone.

방사선학적 소견: 복부컴퓨터단층촬영에서 제5번 요추체, 우측천추날개, 우측장골날개 및 우측대퇴골의 전자하부에서 복합성 경화성병변이 관찰되었다. 그 외 소량의 복수 및 비종대 소견과 함께 복부 대동맥 주변의 다발성 림프절 비대가 관찰되었다. 양전자방출단층촬영에서 좌측 갑상선 결절과 우측 장골의 FDG 섭취증가가 관찰되었고, 추가적으로 시행한 L-spine 자기공명영상(magnetic resonance imaging)에서는 L5와 S1 척추체, 우측 장골날개에서 경화성 골병변과 원인미상의 미만성 골수침범 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 방사성요오드전신스캔에서는 특이적인 섭취증가 부위가 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 12개월간 thalidomide와 고용량 스테로이드 치료를 시행하였고, 갑상선암에 대해서는 전절제술 시행 후 갑상선 호르몬제를 복용 중이다. 추적 컴퓨터단층촬영에서 다발성 림프절 비대, 흉막삼출 및 복수 등의 이상소견이 호전되었고, 양하지 위약 및 감각 이상 등의 임상증상도 호전되어 현재는 보행 및 일상생활에 큰 장애가 없는 상태이다. 이후

2013년 12월 자가조혈모세포이식을 시행하였고 현재까지 관해 상태를 유지 중이다.

고 찰

POEMS 증후군은 1938년 Scheinker가 처음으로 골수종과 동반된 감각-운동성 말초 신경병증을 보고한 이후, 1956년 Crow는 경화성 골수종 환자에서 말초신경병과 전신 피부 색소침착이 동반된 2예를 보고하였다. 1968년 Fukase 등은 다발성 말초신경병, 장기비대, 내분비기능이상, 이상단백혈증, 색소침착 등이 혈질세포 병변과 동반되어 나타난 증례를 보고하면서 이러한 임상양상을 보이는 질병을 Crow-Fukase 증후군 혹은 Takatsuki병이라 부르기 시작하였다. 이후 서양에서도 1980년 Bardwick 등이 비슷한 증례를 보고하면서 주요 증상의 첫 글자를 따서 POEMS라는 단어를 처음 사용하였다[1,7-9].

POEMS 증후군의 병태생리기전에 대해서는 아직까지 확실하게 규명된 바는 없으나 최근 연구들에 의하면 interleukin-6 (IL-6), IL-1 β , tumor necrosis factor- α , vascular endothelial growth factor (VEGF) 등 전염증 사이토카인(proinflammatory cytokine)이 POEMS 증후군의 여러 증상과 관련이 있는 것으로 보고되고 있다[10]. 실제로 이들은 POEMS 증후군 환자에서 정상인에 비해 높은 혈중 농도를 보이고, 특히 VEGF의 경우에는 성공적으로 치료 받은 환자에서 의미 있는 농도 감소를 보였다[11].

대부분의 POEMS 증후군 환자들에서 발병초기 증상으로 주로 나타나는 다발성신경병증은 원위부에서 시작되며, 점차 근위부로 이동하는 양상을 띠고, 양측성이며 대칭적인 운동 및 감각 이상을 보인다. 신경전도검사에서 양측 상하지의 신경전달 속도의 감소, 지연 및 진폭의 감소를 보이는데, 본 증례에서도 이에 합당한 탈수초형 다발성 운동-감각 신경병증 소견을 보였다.

골병변은 다양한 형태로 동반될 수 있으며, 골경화성이 41%-79%, 골연화성이 0%-13%, 혼합형인 경우 31%-59% 정도에서 발생한다고 알려져 있다. 본 증례의 경우 골경화성의 특징적인 골병변이 동반되었다[12].

골수검사서 10% 이상의 혈질세포 증가를 보이는 경우는 5%-20% 정도로 보고되어 있으며, 본 증례의 경우 골수검사서 혈질세포 증가소견은 관찰되지 않았다[2].

POEMS 증후군에서 관찰될 수 있는 내분비학적 이상은 다양한데, 가장 흔하게 관찰되는 소견은 갑상샘저하증 및 고

에스트로겐혈증에 의한 생식선 기능장애, 1차성 또는 2차성의 부신피질 기능 저하증 등으로 보고되고 있다[13]. 본 증례의 경우 갑상샘저하증 및 부분 뇌하수체 기능저하증과 2차성 부신피질 기능저하의 내분비 이상소견을 보였다.

POEMS 증후군 환자에서 나타나는 단세포 감마글로불린 병증은 대부분이 lambda형의 light chain으로 알려져 있다 [9]. 본 증례의 경우에도 골경화증을 동반한 IgA, lambda형의 단세포군감마글로불린병증이 관찰되었다.

피부병변은 2003년 Dispenzieri 등이 발표한 자료에 따르면 약 68%의 환자들에서 동반되며, 색소침착 과다가 가장 많이 나타나고, 그 외에도 다모증, 피부 비후, 다한증, 곤봉수지, 백조갑, 피부 혈관종 등 다양하고 비특이적인 증상들을 보일 수 있다. 본 증례에서는 전반적인 색소침착 및 무릎 이하 부위로 다모증이 관찰되었다[2,14]. 장기비대는 간비대, 비장비대, 림프선종대 등이 주로 보고되고 있으며, 본 증례에서는 비장비대 소견만 관찰되었다.

위에 언급된 주요 소견들 이외에도 POEMS 증후군은 다양한 임상양상을 동반하는데, 이러한 특성과 더불어 낮은 유병률로 인해 진단이 지연되거나 오진될 가능성이 높은 질환이다. 앞서 발표된 문헌 중에서도 초기에 특발성 심낭염, 사르코이드증 등으로 진단받고 치료하던 과정에서 뒤늦게 POEMS 증후군을 진단받은 증례들이 보고된 바 있다[3,4].

본 증례에서 저자들은 초기 진단과정 중 POEMS 증후군의 골병변을 갑상선암의 골전이로 오인하게 되었는데, 일반적으로 갑상선암은 성장속도가 느리고 공격성이 적어 예후가 양호한 악성종양으로 알려져 있고, 원격전이는 약 4%-20% 정도에서만 발생하는 것으로 보고되고 있다. 그 중에서도 폐(72%-76%)가 가장 흔하고 골전이는 2.3%-12.7% 정도로 알려져 있으나 실제로 임상에서는 대부분 그보다 드물게 진단되고, 특히 단독 골전이가 최초 임상증상으로 발현되는 경우는 극히 드물다[15-20].

이와 같이 골전이가 드문 악성종양에서 진단 당시 골병변이 동반되는 경우에는 단순 전이뿐만 아니라, 골병변을 유발할 수 있는 다른 질환들의 동반 가능성을 충분히 염두에 두어야 하겠다. 이는 골전이가 흔히 동반되는 악성종양에서도 마찬가지로 고려해야 할 사항이며, 특히 본 증례에서와 같이 설명되지 않는 말초신경병증, 내분비장애, 피부병변 등의 임상증상을 보이면서 특징적인 경화성 골병변 소견이 있을 시에는 POEMS 증후군을 감별진단의 하나로 고려할 필요가 있을 것이다.

저자들은 갑상선암을 진단받은 환자에서 경화성 골병변이

골전이로 오인되어 POEMS 증후군의 진단에 어려움을 겪었던 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 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. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:311-22.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-506.
- Yoon H, Kang BJ, Kim WS, Kim DS, Song JW. A case of POEMS syndrome associated with sarcoidosis. *Korean J Med* 2012;83:107-12. Korean.
- Oh CM, Bang WD, Lee S, Cho SS, Noh S, Kim JS, et al. A case of POEMS syndrome that presented with a moderate pericardial effusion. *Korean J Med* 2011;81:245-50. Korean.
- Ko KH, Jung JH, Moon HS, Seong JK, Kim SH, Lee BS, et al. A case of POEMS syndrome associated with idiopathic liver cirrhosis. *Korean J Med* 2011;80:578-82. Korean.
- Lee EJ, Ju HR, Ra SH, Han JY, An WS, Kim SE, et al. A case of POEMS syndrome associated with amyloidosis. *Korean J Med* 2004;66:425-31. Korean.
- Scheinker I. Myelom und nervensystem. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1938;147:247-73.
- Crow RS. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J* 1956; 2(4996):802-4.
- Fukase M, Kakimatsu T, Nishitani H. Report of a case of solitary plasmacytoma in the abdomen presenting polyneuropathy and endocrinological disorders. *Clin Neurol* 1969;9: 657-64.
- Watanabe O, Maruyama I, Arimura K, Kitajima I, Arimura H, Hanatani M, et al. Overproduction of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor is causative in Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21: 1390-7.
- Koike H, Sobue G. Crow-Fukase syndrome. *Neuropathology* 2000;20(Suppl):S69-72.
- Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994;97:543-53.
- Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, Soubrier M, Zuber M, Larroche C, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:907-11.
- Gherardi RK, Bélec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996;87:1458-65.
- Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated

- thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:960-7.
16. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Terahata S, Noguchi M, et al. Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: a clinical and pathologic study. *Hum Pathol* 1990;21:283-90.
 17. Proye CA, Dromer DH, Carnaille BM, Gontier AJ, Goropoulos A, Carpentier P, et al. Is it still worthwhile to treat bone metastases from differentiated thyroid carcinoma with radioactive iodine? *World J Surg* 1992;16:640-5
 18. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10:261-8.
 19. Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid* 1999;9:1227-35.
 20. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.