

## 말단비대증에 동반된 원발성 골수섬유증 1예

고신대학교 의과대학 내과학교실, 임상병리학교실<sup>1</sup>, 병리학 교실<sup>2</sup>, 진단방사선과학교실<sup>3</sup>

송준영 · 최평락 · 유홍준 · 신성훈 · 김유리 · 최영식 · 박요한 · 김미향<sup>1</sup> · 천봉권<sup>2</sup> · 조영덕<sup>3</sup>

### A Case of Idiopathic Myelofibrosis Associated with Acromegaly Patient

Jun Young Song, Pyoung Rak Choi, Hong Jun You, Seong Hoon Shin, Yu Ri Kim, Young Sik Choi,  
Yo Han Park, Mi Hyang Kim<sup>1</sup>, Bong Kwon Chun<sup>2</sup>, Young Duk Joh<sup>3</sup>

Department of Internal Medicine, Clinical Pathology<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, and Diagnostic Radiology<sup>3</sup>,  
Kosin University College of Medicine

### ABSTRACT

Acromegaly is a chronic condition resulting from the excessive secretion of growth hormone and insulin like growth factor 1, generally from pituitary adenoma. Although there have been several reports suggesting the possible association of hematologic malignancies with acromegaly, myelofibrosis with acromegaly is very rare. Here we report 54-year-old male patient with myelofibrosis accompanied with acromegaly. We treated this patient with low dose thalidomide (50 mg/day) and prednisone (30 mg/day). We reported this case with literature review. (J Kor Soc Endocrinol 21:328~332, 2006)

**Key Words:** Acromegaly, Low dose thalidomide, Myelofibrosis

### 서 론

말단비대증은 성장호르몬 및 인슐린양성장인자-1 (insulin like growth factor-1)의 과도한 분비로 인해 발생하는 질환으로 심혈관계, 호흡기계, 내분비계 합병증 및 여러 장기에 종양 발생의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다 [1]. 말단비대증의 유병률은 인구 백만 명당 50~70예이고, 발병률은 년당 인구 백만 명당 3~4예이다. 진행된 말단비대증에서는 외모의 변화와 행동장애 뿐만 아니라 호흡기, 대사 및 심혈관계 질환, 그리고 악성종양 등의 합병증으로 인해 생명의 단축을 초래하므로 초기에 발견하여 효과적인 치료를 시행하는 것이 말단비대증의 합병증에 의한 이환율과 사망률을 낮추는데 결정적이다 [2]. 골수섬유증은 골수의 지방공간과 조혈조직이 섬유조직으로 대체되는 질환으로 골수내 섬유증의 증식, 비장 및 림프절 등의 골수 외 조혈작용과 말초혈액에서 백혈아구성적 (leukoerythroblastic) 반응 및 혈소판 감소 소견을 보인다 [3]. 말단비대증 환자에서 혈액 종양 질환의 발생 빈도는 매우 낮고, 현재 급성골수성 백혈병 [4]과 만성골수병 [5], 진성적혈구 증다증 [6]에 대한 예는 일부 보고되어 있으나, 골수섬유증과 동반된 예는 1995년 Imai 등 [7]에 의해 1예가 보고되었고, 국내에서는 이에 대한 보고가 없다.

말단비대증 환자에서 분비되는 성장호르몬과 인슐린양성장인자-1이 뼈, 근육 및 다른 조직들의 성장 뿐 아니라 섬유아세포의 복제를 촉진시키고 [8], 과립구형성에도 영향을 끼치므로 말단비대증이 골수섬유증과의 발생에 어느 정도 영향을 미칠 것으로 생각된다.

저자들은 말단비대증환자에서 동반된 골수섬유증을 저용량 thalidomide로 치료한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2005년 12월 14일

통과일자: 2006년 2월 16일

책임저자: 최영식, 고신대학교 의과대학 내과학교실

## 증 례

**환 자:** 김 O O, 남자, 54세

**주 소:** 다음, 다뇨, 체중 감소

**현병력:** 환자는 당뇨병으로 인슐린 치료 중, 2년 전 타 병원에서 말단비대증을 진단받았으나 치료를 받지 않았으며, 내원 6개월 전부터 양발의 저린 감각과 다음, 다뇨 증상이 심해지고, 내원 2개월 전 상기 증상이 더 악화되고, 6 kg의 체중 감소가 있어 치료를 위해 본원 내원하였다.

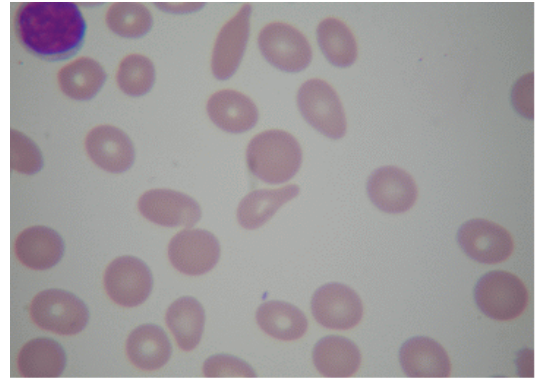
**가족력:** 특이 사항 없음.

**과거력:** 10년 전 당뇨병 진단을 받음. 비강 내 종양이 있어 10년 전 개인 병원에서 제거하였다고 함.

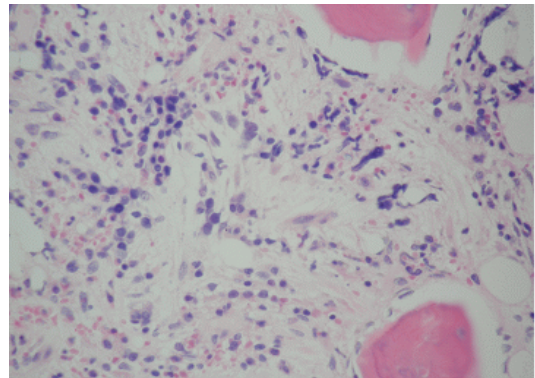
**이학적 소견:** 입원 당시 신장 173 cm, 체중 64 kg이었고, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 82회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6℃였다. 환자는 만성 병색을 보였고, 의식은 명료하였다. 피부는 거칠고 두꺼웠으며, 안와 상연이 뚜렷했고, 결막은 창백하였다. 비교(nasal bridge)가 깊었으며, 전두골과 하악골이 돌출되어 있었으며, 치간이 넓어져 있었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗하였고 심박동은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부진찰상 간은 만져지지 않았고, 비장은 커져 있었다. 장음은 정상이었다. 사지 검진상 수지 말단 비대 소견을 보였다.

**혈액학적 소견:** 말초혈액 검사상 혈색소 7.1 g/dL, 헤마토크리트 21.1%, 백혈구 9,500/mm<sup>3</sup> (호중구 29%, 락구 13%, 림프구 45%, 단핵구 6%, 후골수 세포 2%), 혈소판 25,000/mm<sup>3</sup> 소견 보였으며 말초혈액 도말 검사상 다수의 눈물방울세포(tear drop cell)가 관찰되었다(Fig. 1). LAP score는 30점이었으며, 골수 흡입 도말 검사상 건성 천자(dry tap) 소견을 보였고, 골수 조직 검사상 생검 조직의 hematoxylin-eosin염색에서 적아구 계열과 거대아구의 현저한 세포수 감소와 심한 골수 섬유화가 관찰되었다. 미성숙 과립구 계열의 세포가 몇 개씩 모여 관찰되었다. 골수에는 유전분물질의 축적이 관찰되지 않았다(Fig. 2).

**내분비학적 소견:** 기저 혈중 인슐린양성장인자-I 농도는 422.0 µg/L (나이, 성별 고려 정상범위: 114.0~314.0 µg/L) 이었고, 혈중 성장호르몬 농도는 17.25 µg/L (나이, 성별 고려 정상범위: 0.03~1.17 µg/L)이었다. 포도당 100 g을 복용시킨 후 시행한 당부하검사에서 혈중 성장호르몬 농도는 2 µg/L 이하로 억제되지 않았다(Table 1). 갑상선기능검사상 T<sub>3</sub> 104.9 ng/dL (정상범위: 60~181 ng/dL), free T<sub>4</sub> 1.03



**Fig. 1.** Peripheral blood smear shows that erythrocytes are microcytic and hypochromic, with moderate anisopoikilocytosis such as ovalocytes, tear-drop cells, burr cells and schistocytes (Wright's stain, ×100).



**Fig. 2.** Bone marrow reveals extensive loose fibrosis and several small clusters of myeloblasts, with remaining some erythropoietic cells. (H&E stain, ×400)



**Fig. 3.** Foot X-ray shows the thickness of heel pad is over 30 mm.

**Table 1.** Changes of serum growth hormone (GH) concentrations by oral glucose loading

GH (µg/L)				
Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
6.19	4.25	2.08	2.61	6.03

ng/dL (0.89~1.76 ng/dL), 갑상선자극호르몬 1.92  $\mu$ U/mL (0.35~5.50  $\mu$ U/mL)로 나타났다.

**방사선학적 검사:** 단순 두개골 촬영상 전두동 및 상악동의 크기가 증가해 있었고 하악골의 크기 증가도 관찰되었다. 족부 촬영상 발뒤꿈치 두께(heel pad)는 30 mm로 두꺼워져 있었다(Fig. 3). 터어키안 자기공명 촬영상 T1, T2 강조 영상에서 모두 오른쪽 터어키안에서 조영이 되지 않는 미세선종이 발견되었고, 누두(infundibulum)는 함몰되었다(Fig. 4).

**치료 및 경과:** 골수섬유증을 동반한 말단비대증 진단하에 심한 빈혈, 혈소판 감소증으로 인하여 골수섬유증에 대한 치료를 우선적으로 시행하였다. 골수섬유증은 thalidomide를 50 mg/day의 저용량과 prednisolone 60 mg/day을 병용 투여하여 치료하였다. 1차 치료 후 혈색소가 7.1 g/dL에서 10.7 g/dL로 향상되었고, 혈소판도 25,000/mm<sup>3</sup>에서 40,000/mm<sup>3</sup>으로 증가되었다. 환자는 퇴원 후 외래를 통해 추적관찰 중이며 말단비대증에 대한 근본적인 치료는 골수섬유증에 의한 빈혈과 혈소판 수치 증가 후 추후에 치료할 계획이다.

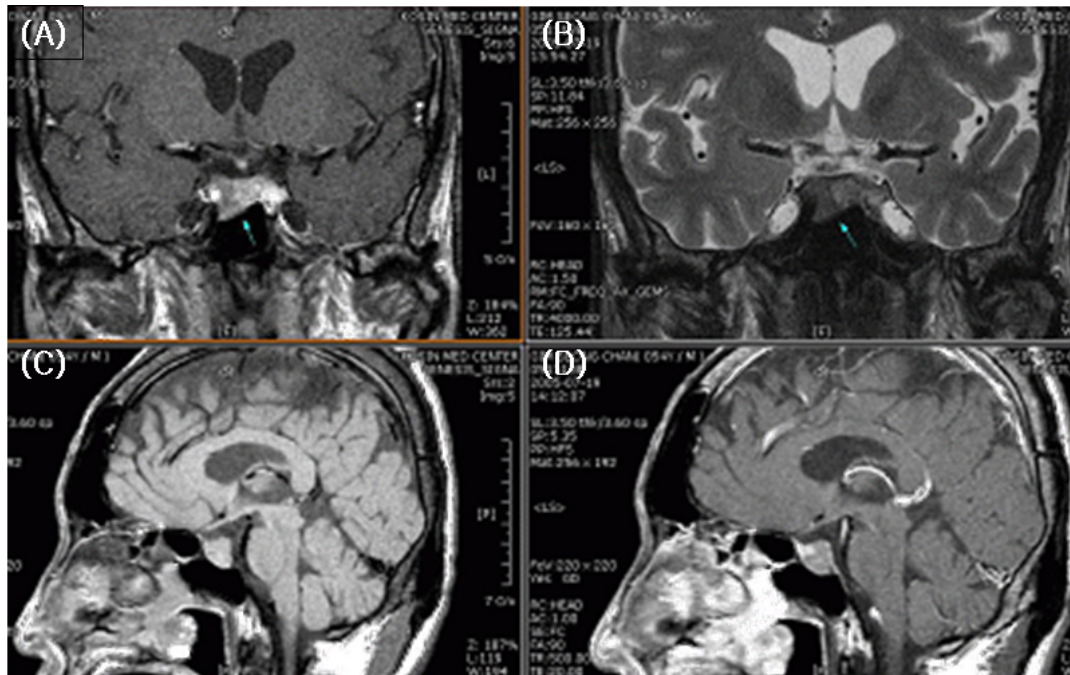
## 고 찰

말단비대증은 성장호르몬 및 인슐린양성장인자-1의 과도한 분비로 인해 발생하며 약 100만 명당 3~4명 정도 발생하는 드문 질환이다[2]. 말단비대증에서는 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 등의 대사성 합병증이 동반되는 경우가 흔하다. 특히

당뇨병은 약 19~56% 정도 동반되는 것으로 알려져 있다[9]. 말단비대증의 경과 중 발생한 당뇨병의 경우 대부분 말단비대증이 치료되면 없어지는 것으로 알려져 있다. 본 증례의 경우 당뇨병은 말단비대증의 합병증으로 발생한 것으로 생각된다.

Wright 등[10]에 의하면 초기에는 말단비대증 환자의 26~50% 정도가 50세에 사망하는 것으로 보고되었으나, 최근 진단기술의 발달과 적절한 치료로 사망률이 50세에 16%로 60세에 29%로 현저히 줄어들었다고 한다. Alexander 등[11]은 164명의 남성 말단비대증 환자를 대상으로 한 연구에서 심혈관계 질환, 악성 종양, 호흡기 질환으로 인한 사망률이 의미있게 증가한다고 하였고, Bengtsson등[12]에 의하면 166명의 여성 말단비대증 환자를 대상으로 한 연구에서도 악성 종양의 의한 사망위험이 3배 정도 증가한다고 하였다. 말단비대증과 연관되어 동반되는 악성종양으로는 대장암, 갑상선암, 유방암 등이 알려져 있으나, 혈액 종양 암의 발생 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다. Au 등[13]은 15년간 106명의 말단비대증 환자에서 2명의 급성림프구성 백혈병, 1명의 급성골수성 백혈병 환자가 동반된 것을 보고하고 있다. 본 증례의 경우는 골수섬유증 외에 비장 내에도 양성으로 의심되는 종양이 발견되었다.

골수섬유증은 인구 10만 명당 0.5~1.5명 정도 발생하는 드문 질환으로 대부분 65세 이후에 발생하며[14], 골수내 섬유증의 증식, 비장 및 림프절 등의 골수외 조혈작용과 말초



**Fig. 4.** Coronal T1WI (A) and T2WI (B) MR show a pituitary microadenoma with non-enhancing mass in the right side of sella. Note slight depression of floor (arrow) and displaced infundibulum. Sagittal T1WI (C) and enhanced image (D) shows intrapituitary lesion that enhance less than normal pituitary gland.

혈액에서 백적아구성적 반응 및 혈소판 감소 소견 등을 보인다. 특히 미성숙 과립구와 유핵적혈구를 보이는 백적아구성적 반응과 눈물방울세포형 적혈구는 골수 수질 내 동양혈관에서의 조혈작용을 시사한다. 골수의 지방공간과 조혈조직이 섬유조직으로 대체되어 골수천자 시 건성 천자로 나오는 경우가 많아 골수 생검으로 진단되는 경우가 많다. 본 증례의 경우도 골수천자 시 건성 천자 소견을 보였다.

골수섬유증의 평균 생존율은 3.5~5년 정도이나[15], 생존율은 여러 예후인자들의 동반 유무에 따라 달라진다. 대부분의 연구에서 고령과 빈혈이 독립적인 예후인자로 알려져 있으며, 그외 파이화적(hypercatabolic) 증상, 백혈구증가증( $10,000 \sim 30,000/\text{mL}^3$  이상), 백혈구감소증, 혈소판감소증( $100,000/\text{mL}^3$  미만) 등이 있다. 본 증례의 경우 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증 등이 존재하므로 예후가 불량할 것으로 생각된다. 골수섬유증의 주된 사망 원인은 감염, 심부전, 백혈병으로의 전환 등이 있다. 이중 백혈병으로 전환은 질병이 발생한지 10년 안에 약 20%에서 발생된다고 한다[16].

골수섬유증의 치료는 항암 화학약물요법, 비장적출술, 비장 방사선치료, 동종 골수 이식, 자가 줄기세포치료 및 항섬유증 또는 항혈관형성(antiangiogenesis) 치료 등이 있다. 화학요법으로는 hydroxyurea가 선별약이나, Imai 등[7]은 말단비대증과 동반된 골수섬유증을 vincristine과 prednisone을 이용하여 효과적으로 치료한 예를 보고하였다. 항섬유증 또는 항혈관형성증의 치료에는 thalidomide가 이용된다. Thalidomide는 glutamic acid derivative로 부작용으로 심각한 기형을 유발하여 1962년부터 시판이 중단된 약제였으나, 최근 나병과 다발성 골수종에 임상적으로 쓰이고 있고, 항혈관형성 작용과 면역조절 특성이 있어 신세포암, 전립선암, 카포시 육종 등의 악성 종양의 치료약으로도 쓰이고 있다[17].

Thalidomide는 일반적으로 100~200 mg/day으로 시작하여 800 mg/day까지 용량을 증가시켜 사용한다. Strupp 등[18]은 빈혈, 혈소판감소증, 비장비대를 가진 16명의 골수섬유증 환자(1명 여자, 15명 남자)에게 thalidomide를 100 mg/day에서 400 mg/day까지 투여하여, 빈혈은 10명중 6명에서 증상의 호전을, 혈소판감소증은 7명 중 5명에서 수치의 향상을, 비장비대는 13명 중 3명에서 호전된 것을 보고하였다. 반면 이러한 고용량의 치료시 변비, 피로, 말초신경증 및 부종 등의 부작용이 발생한다. 최근 Mesa 등[19]과 Marchetti 등[20]은 thalidomide를 50 mg/day과 prednisone 30 mg/day의 저용량 thalidomide를 투여하여 빈혈, 혈소판 수치, 비장의 크기 감소 및 적은 부작용을 보고하여, 최근에는 저용량의 thalidomide와 prednisone 병합요법이 이용된다. 본 증례의 경우도 thalidomide 50 mg/day의 저용량요법과 prednisone 30 mg/day로 빈혈과 혈소판 수치의 향상을 관찰할 수 있었다.

## 요 약

저자들은 말단비대증을 가진 54세의 환자에서 동반된 골수섬유증을 thalidomide 50 mg/day의 저용량요법과 prednisone 30 mg/day을 병용 투여하여 빈혈과 혈소판 수치의 호전시킨 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 25:102-152, 2004
- Melmed S: Acromegaly. *N Engl J Med* 322:966-977, 1990
- Tefferi A: Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med* 342:1255-1265, 2000
- Au WY, Chow WS, Lam KS, Ko GT, Cockram CS, Kwong YL: Acute leukaemia in acromegaly patients. *Br J Haematol* 110:871-873, 2000
- Murphy PT, Ahmed N, Hassen HT: Chronic myeloid leukemia and acromegaly in POEMS syndrome. *Leuk Res* 26:1135-1137, 2002
- Teramoto S, Ouchi V: Polycythemia vera in acromegaly. *Ann Intern Med* 126:87, 1997
- Imai Y, Akiyama N, Hanazono Y, Inamori K, Mitani K, Hirai H, Nagai R, Yazaki Y: Successful treatment of splenomegaly and anemia by VP therapy in idiopathic myelofibrosis complicated with acromegaly: a case report. *Rhinsho Ketsueki* 36:1233-1236, 1995
- Clemmons DR, Van Wyk JJ: Somatomedin-C and platelet-derived growth factor stimulate human fibroblast replication. *J Cell Physiol* 106:361-367, 1981
- Arya KR, Pathare AV, Chadda M, Menon PS: Diabetes in acromegaly. a study of 34 cases. *J Indian Med Assoc* 95:546-547, 1997
- Wright AD, Hill Dm, Lowly C, Fraser TR: Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-6, 1970
- Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R: Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 12:71-79, 1980
- Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B: Epidemiology and long-term survival in acromegaly. *Acta Med Scand* 223:327-335, 1988

13. Au WY, Chow WS, Lam KS, Ko GT, Cockram CS, Kwong YL: Acute leukemia in acromegaly patients. *Br J Haematol* 110:871-873, 2000
14. Kvasnicka HM, Thiele J, Werden C, Zankovich R, Diehl V, Fischer R: Prognostic factors in idiopathic (primary) osteomyelofibrosis. *Cancer* 80:708-719, 1997
15. Rupoli S, Da Lio L, Sisti S, Campanati G, Salvi A, Brianzoni MF, D'Amico S, Cinciripini A, Leoni P: Primary myelofibrosis: a detailed statistical analysis of the clinicopathological variables influencing survival. *Ann Hematol* 68:205-212, 1994
16. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, Reilly J, Guarnone R, Dupriez B, Pareira A, Montserrat E: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol* 102:684-690, 1998
17. Dimopoulos MA, Eleutherakis-Papaiaikovou V: Adverse effects of thalidomide administration in patients with neoplastic diseases. *Am J Med* 117:508-515, 2004
18. Strupp C, Germing U, Scherer A, Kundgen A, Modder U, Gattermann N, Haas R: Thalidomide for the treatment of idiopathic myelofibrosis. *Eur Haematol* 72:52-57, 2004
19. Mesa RA, Silverstein MN, Jacobsen SJ, Wollan PC, Tefferi A: Population-based incidence and survival figures in essential thrombocythemia and agnogenic myeloid metaplasia: an Olmsted County Study, 1976-1995. *Am J Hematol* 61:10-15, 1999
20. Marchetti M, Barosi G, Balestri F, Viarengo G, Gentili S, Barulli S, Demory JL, Ilariucci F, Volpe A, Bordessoule D, Grossi A, Le Bousse-Kerdiles MC, Caenazzo A, Pecci A, Falcone A, Broccia G, Bendotti C, Bauduer F, Buccisano F, Dupriez B: Low-dose thalidomide ameliorates cytopenias and splenomegaly in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a phase II trial. *J Clin Oncol* 22:424-431, 2004