

다발성 국소 골경화증을 동반한 다발성골수종 1예

충남대학교 의학전문대학원 ¹내과학교실, ²병리학교실

진선아¹ · 백승우¹ · 송익찬¹ · 윤각원¹ · 양영준¹
이효진¹ · 윤환중¹ · 김진만² · 조덕연¹ · 김삼용¹

A Case of Multiple Myeloma Associated with Multifocal Osteosclerosis (Multiple Myeloma with Osteosclerosis)

Seon-Ah Jin, M.D.¹, Seung-Woo Baek, M.D.¹, Ik-Chan Song, M.D.¹, Gaw-Won Yun, M.D.¹,
Yung-Joon Yang, M.D.¹, Hyo-Jin Lee, M.D.¹, Hwan-Jung Yun, M.D.¹, Jin-Man Kim, M.D.²,
Deog-Yeon Jo, M.D.¹ and Samyong Kim, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Pathology, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Osteosclerotic myeloma is a rare entity, characterized by single or multiple osteosclerotic bone lesions and usually accompanied by a polyneuropathy syndrome (POEMS). Multiple myeloma with osteosclerotic lesions without polyneuropathy is exceedingly rare. We report a case of multiple myeloma associated with multifocal osteosclerotic lesions without any evidence of POEMS. A 48-year-old woman presented with incidentally found osteosclerosis of 8th thoracic vertebra on a plain chest film. Bone survey, CT scan, MR scan, and radioisotope scintigraphy revealed multiple localized osteoclerosis; serum protein immunofixation showed IgG, lambda monoclonal gammopathy. A biopsy of T8 vertebral body disclosed plasma cell myeloma. Given that there was no organ or tissue damage other than multifocal osteosclerosis, the patient was placed on close observation with regular examination. This case indicates that although rare, multiple myeloma should be included in the differential diagnosis of sclerotic bone lesions. (*Korean J Hematol 2009;44:188-192.*)

Key Words: Multiple myeloma, Osteosclerosis, Polyneuropathy syndrome, POEMS

서 론

다발성골수종은 단일 클론 기원의 형질세포 증식으로 발생하는 악성종양으로 활동성 골수를 함유하는 모든 골에 침범할 수 있다. 골용해가 특징적이나¹⁾ 드물게 골경화증을 동반하는 골수종이 보고되었다. 골경화증을 동반한 골수종의 발생빈도는 전체 다발성골수종의 약 1~3%로 추정되나 대부분 POEMS증후군과 관

련되어 있다.²⁾ POEMS증후군은 다발성 신경병증, 기관비대증, 내분비장애, 단클론성 gammaglobulin증 및 피부변화 등을 특징으로 하는 골경화성 골수종이다.^{2,3)} POEMS증후군과 관련되지 않은 골경화증을 동반한 다발성골수종이 보고되고 있으며,⁴⁻⁷⁾ 이 경우 골경화는 대부분 미만성이거나 골용해가 동반된다. 저자들은 POEMS증후군의 임상양상이 전혀 관찰되지 않고 다발성의 국소 골경화증을 동반한 다발성골수종 1예를 경험하였기에 매우 드문 경우로 판단되어 보고하고자 한다.

접수 : 2009년 5월 15일, 수정 : 2009년 7월 21일

승인 : 2009년 7월 21일

교신저자 : 조덕연, 대전시 중구 문화로 33

⑨ 301-721, 충남대학교병원 혈액종양내과

Tel: 042-280-7162, Fax: 042-257-5753

E-mail: deogyeon@cnu.ac.kr

Correspondence to : Deog-Yeon Jo, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital

33, Munwha-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7162, Fax: +82-42-257-5753

E-mail: deogyeon@cnu.ac.kr

증례

환자: 48세, 여자

주소: 우연히 발견된 8번 흉추의 골경화

과거력: 환자는 15년 전 폐결핵으로, 8년 전에는 결핵림프절염으로 각각 치료받은 적이 있었다.

현병력: 간헐적으로 발생하는 우상복부의 불편감을 주소로 개인 병원에 내원해서 시행한 흉부단순촬영에서 우연히 8번 흉추의 골경화성 변화가 발견되어 추가적인 검사를 위해 충남대학교병원 정형외과로 전원되었다. 내원 당시 환자는 아무런 증상이 없었다. 전이성 암에 의한 골경화의 추정진단 하에 종양표지자 검사와 방사선학검사 후 특이적 소견이 없어 가장 뚜렷한 골경화 소견을 보인 8번 흉추의 골조직검사 후 골수종이 의심되어 혈액종양내과에 진료 의뢰 되었다.

이학적 소견: 혈압은 100/80 mmHg, 맥박은 60/min, 체온은 36.9°C였다. 두경부, 흉부, 복부에 촉지되는 장기나 종물은 없었으며, 피부 병변도 없었다. 유방 비대나 갑상선종의 증거도 보이지 않았다. 신경학적 진찰 소견도 정상이었다.

검사 소견: 완전혈구계산에서 혈색소 14.8 g/dL, 적혈구용적 41.7%, 백혈구 6,490/ μ L, 혈소판 448,000/ μ L였다. 일반화학검사에서 혈청 총단백 7.6 g/dL, 알부민 4.9 g/dL, 칼슘 9.1 mg/dL, 알칼라인포스파타제 84 IU/L, 혈액요소질소 11.1 mg/dL, 크레아티닌 0.93 mg/dL, 젖산탈수소효소(LDH) 327 IU/L였다. 혈청 IgG, IgA, IgM은 각각 1,172 mg/dL, 158 mg/dL, 160 mg/dL

였고 β 2미세글로불린은 2.97 μ g/mL였다. 혈청단백 전기영동검사에서는 단클론성 gammaglobulin병증이 관찰되었으며(M-단백 0.9 g/dL) 뇨단백 전기영동검사에서는 특이 사항이 없었다. 면역고정전기영동 검사에서 M-단백의 종쇄는 G, 경쇄는 lambda로 확인되었다. 혈청 kappa와 lambda 유리경쇄는 각각 18.9 mg/L와 38.5 mg/L였다($\kappa/\lambda = 0.49$). 갑상선기능검사 등 내분비 관련 검사에서는 이상 소견이 없었다.

영상의학검사: 흉부, 흉요추부 및 골반의 단순촬영에서 다양한 크기의 다발성 골경화가 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 및 복부 전산화단층촬영에서는 다발성의 국소 골경화 병소 이외에 림프절종대 또는 장기비대 등의 이상소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 이러한 다발

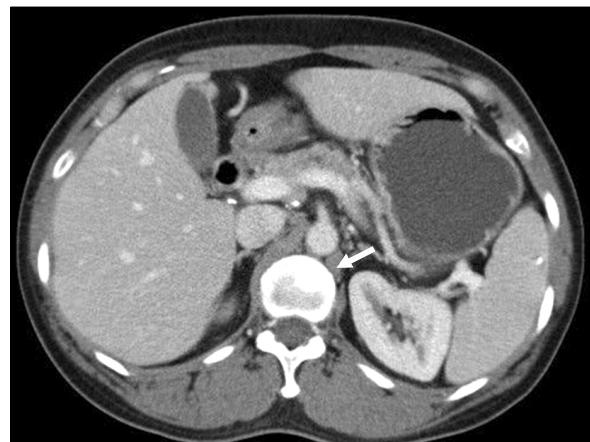


Fig. 2. An abdomen CT scan image shows focal bony sclerosis in a vertebral body (arrow).

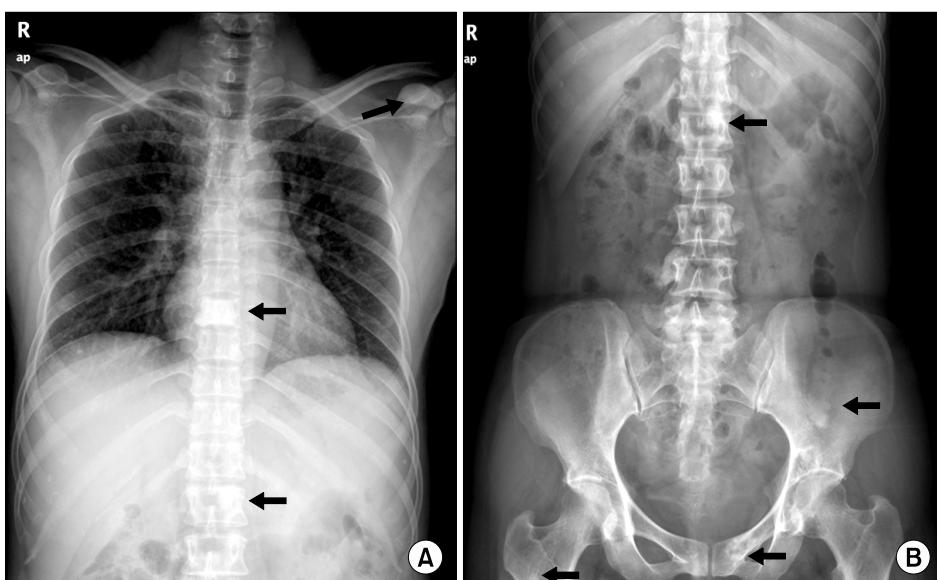


Fig. 1. Plain images show multifocal bony sclerosis. (A) A thoracic spine image shows sclerotic changes in vertebral bodies (T8, L1) and coracoid process of left scapula (arrows). (B) A lumbar spine image shows osteosclerotic lesions in pelvic bone and femur (arrows).

성 골경화는 자기공명촬영에서도 확인되었다(Fig. 3).

방사성핵종스캔: 전신뼈스캔(Tc-99m HDP bone scintigraphy)에서 우측 상완골, 좌측 견갑골, 좌측비구, 5번에서 10번 흉추 및 좌측 치골 등에서 섭취율 증가가 관찰되었다. 퓨전양전자방출단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)에서는 다발성의 국소 골경화 병소 이외의 다른 이상은 관찰되지 않았다.

병리소견: 8번 흉추에서 시행한 골 조직검사에서 CD138 양성인 형질세포의 침윤이 관찰되어 plasma cell myeloma에 합당하였다(Fig. 4). 장골에서 시행한 골수흡인생검에서 형질세포가 약 8% 관찰되었다.

경 과: 환자는 현재 12개월째 치료 없이 외래에서 추적 경과 관찰 중으로 증상의 발현이나 혈액검사 및 영상의학검사 소견의 변화는 관찰되지 않고 있다.

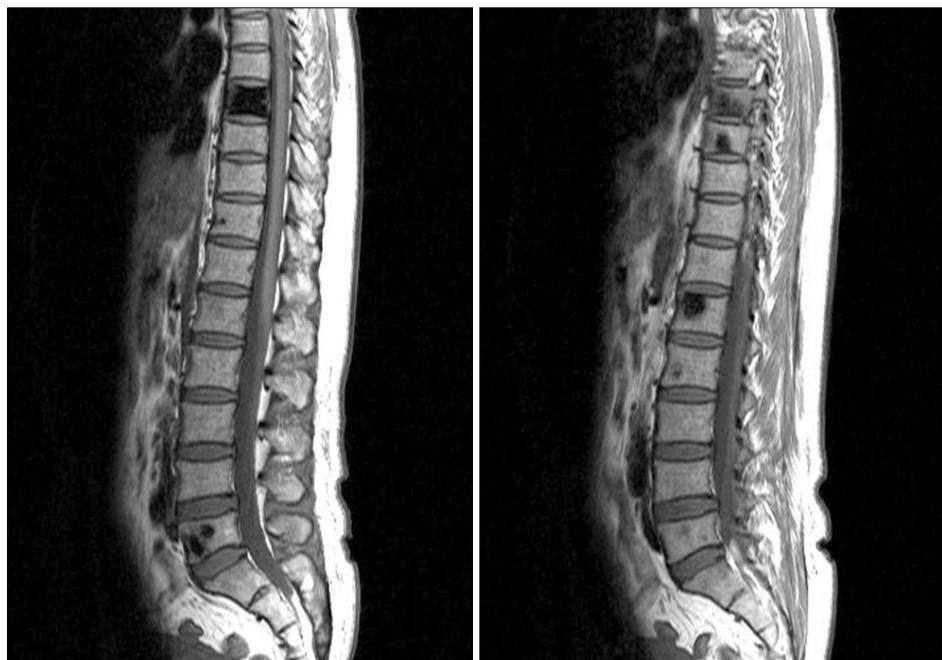


Fig. 3. T1-weighted MR images show osteoblastic low signal intensity lesions in the bodies of T8-10, L1, L2 and L5 vertebrae.

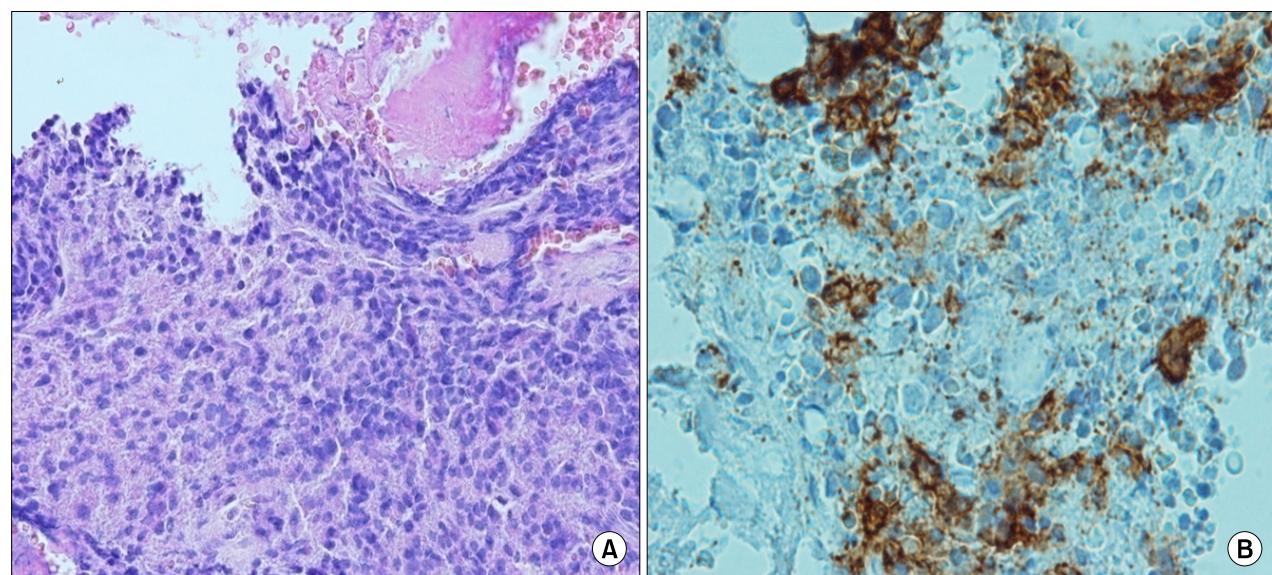


Fig. 4. Biopsy of T8 vertebral body shows focal infiltration of CD138-positive atypical plasmacytoid cells, which is consistent with plasma cell myeloma (A) HE stain, $\times 200$. (B) Immunohistochemical stain for CD138, $\times 400$.

고 찰

다발성골수종에서 나타나는 전형적인 골질환은 골용해로 골절이나 골감소증과 함께 진단 당시 환자의 약 70%에서 나타난다.¹⁾ 드물게 골수종에서도 골경화가 동반되기도 하는데 대부분 POEMS증후군이다. POEMS 증후군은 일명 골경화골수종(osteosclerotic myeloma)으로 알려져 있으며 다발성신경병증(polyneuropathy), 기관비대증(organomegaly: 간, 비장, 림프절 등), 내분비장애(endocrine disorders: 무월경, 유방비대, 당대사 이상, 갑상선질환 등), 단클론성 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy) 및 피부변화(skin change: 색소과다 침착, 모세혈관확장, 말단청색증, 과모증 등) 등을 보이는 비전형적인 형질세포질환이다.³⁾ 다발성신경병증은 모든 환자에서 나타나고 골경화 병소 또한 대부분의 환자(95%)에서 나타나므로 POEMS증후군 진단의 필수적 요소이다.³⁾ 본 증례에서는 다발성신경병증의 어떤 증상 또는 증후를 찾을 수 없었으며 내분비장애나 기관비대증 또는 피부변화도 발견되지 않았다. 따라서 본 증례는 POEMS증후군의 범주에 속하지 않는 것으로 판단할 수 있었다.

International Myeloma Working Group이 제시한 진단기준⁸⁾에 따르면 다발성골수종은 첫째, 혈청이나 소변의 M단백, 둘째, 골수의 단클론성 형질세포의 존재 또는 형질세포종, 셋째, 고칼슘혈증이나 신부전, 빈혈, 골질환 등의 관련 기관 또는 조직의 이상소견이 관찰되는 경우 모두를 만족하는 경우에 진단할 수 있다.⁶⁾ 본 증례에서는 혈청에서 G중쇄, lamda경쇄의 M단백이 검출되었고, 8번 흉추에서 형질세포종이 입증되었다. 비록 골용해 병소는 존재하지 않았으나 뚜렷한 골경화 병소가 있으므로 다발성골수종으로 진단하는 것이 타당하다.

다발성골수종에서도 다발성신경병증을 동반하지 않는 즉, POEMS증후군과는 다른 형태로 골경화 병소가 동반된 증례가 산발적으로 보고되었다. 최초 증례는 1954년 Sharnoff 등⁴⁾에 의해 보고되었고, 1997년 Kyle 그룹⁶⁾은 직접 경험한 3예의 증례와 최초 보고 이후 문헌에서 검색된 12예를 분석하여 보고한 바 있다. 이에 따르면 2예를 제외한 대부분의 환자에서 골경화는 미만성이었다. Kyle 등의 보고 이후에도 산발적으로 골경화를 동반한 다발성골수종의 증례가 보고되고 있어,⁷⁾ 골경화를 동반한 다발성골수종이 전형적인 다발성골수종 또는 POEMS증후군과는 다른 별도의 질환일 가

능성이 크다고 생각된다. 국내에서도 골경화를 동반한 다발성골수종의 증례가 2예 보고된 바 있다. 1985년 박 등⁹⁾이 골경화증과 한냉글로블린혈증을 동반한 증례를 보고한 것이 최초이다. 이 증례의 경우 혈색소가 7.8 g/dL로 빈혈이 있었으며, M단백(G중쇄, kappa경쇄)이 9 g/dL 이상이었고 두개골에 단일 골경화 병소만이 관찰되었다. 골수검사에서는 골수가 대부분 형질세포로 치환되어 있었다. 1991년 이 등¹⁰⁾이 보고한 두 번째 증례에서는 혈액요소질소와 크레아티닌이 각각 79 mg/dL과 7.3 mg/dL로 신부전이 있었다. M단백은 kappa경쇄였으며 다발성의 국소 골경화 병소가 관찰되었다. 장골에서의 골수검사에서 형질세포는 약 9%였으나 형질세포가 군집을 이루고 있는 형태가 자주 관찰되었으며 골경화 소견이 뚜렷하였다. 자세히 기술되어 있지는 않지만 2예 모두 다발성신경병증 또는 장기비대의 소견이 없는 것으로 보아 골경화를 동반한 다발성골수종에 합당하다고 판단된다. 이들 증례에서는 골경화 병소 이외에 다른 장기이상이 없는 본 증례와는 달리 빈혈 또는 신부전 등 전형적인 다발성골수종의 소견이 뚜렷하였다. 다만, 본 증례의 경우 다른 이유로 시행한 흉부단순촬영에서 우연히 골경화 병소가 발견됨으로써 진단에 이르렀으므로 질환의 발병 초기에 진단되었을 가능성이 크다. 따라서 시간이 경과하면서 다발성신경병증 등 POEMS증후군의 징후가 나타나거나 다발성골수종의 전형적인 장기 또는 조직 이상 소견이 발생할 것인지는 주의를 기울여 살펴 보아야 할 것으로 생각된다.

골수종에서의 골경화의 병태생리는 명확하지 않다. 전형적인 다발성골수종에서 골용해가 interleukin-1 또는 tumor necrosis factor- α 등과 같은 시토카인의 영향으로 인한 파골세포의 활성화에 기인된다는 점, 그리고 전립선암에서 보이는 골경화 역시 조골세포의 활성을 자극하는 시토카인에 의한다는 점으로 미루어 유사한 방식에 의한 조골세포와 파골세포의 활동성 불균형에 의한 결과로 추정된다.¹¹⁻¹³⁾

다발성신경병증을 동반한 골경화골수종 즉, POEMS 증후군의 경우 전형적인 다발성골수종에 비하여 좀 더 낮은 연령에서 발생하여 병의 경과가 느린 것이 일반적으로, 고칼슘혈증이나 신부전이 발생하는 경우가 적고 골수검사에서 5% 미만의 형질세포를 나타내는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.^{2,3)} 그러나 다발성신경병증이 없으면서 골경화를 동반한 다발성골수종의 경우 증례가 산발적이고 제한적으로 보고되어 예후를 논하기 어렵다. 본 증례의 경우 무증상의 골경화 병소

이외에 어떠한 장기 이상의 증상이나 징후가 없어 치료 없이 경과를 관찰하고 있으며 향후 골경화 병변이 진행하거나 장기 이상의 징후가 나타나면 다발성골수종에 준한 치료를 시행할 예정이다.

일반적으로 골경화가 관찰되는 경우 전이성암에 의한 골전이나 골수성백혈병, 골수섬유증, 림프종, 신성골이영양증 등의 대사이상, 불소증(fluorosis)과 같은 독성물질에 대한 노출, 골화석증 등의 선천적 이형성 등에 대한 감별 진단이 필요하다. 본 증례는 비록 드물기는 하지만 골경화에 대한 감별진단에 다발성골수종을 포함시켜야 할 필요가 있음을 시사한다.

요 약

골경화성골수종은 골경화 병소를 특징으로 하는 드문 질환으로 대개 다발성신경병증을 동반한다(POEMS 증후군). 골경화증이 있으면서 다발성신경병증을 동반하지 않는 다발성골수종은 매우 드물다. 저자들은 POEMS 증후군의 증거가 없으면서 다발성의 국소 골경화증을 동반한 다발성골수종을 경험하였기에 매우 드문 경우로 판단되어 보고하고자 한다. 48세 여성이 흉부단순 촬영에서 우연히 발견된 8번 흉추의 골경화 병소로 내원하였다. 전산화단층촬영, 자기공명촬영, 전신뼈스캔 및 퓨전양전자방출단층촬영에서 다발성의 국소 골경화 병소가 확인이 되었다. 혈청 면역고정전기영동검사에서는 G중쇄, lambda경쇄의 단클론성 감마글로불린 병증이 관찰되었으며, 8번 흉추의 조직생검에서는 형질세포종이 확인되었다. 다발성 골경화증을 제외하고 다른 기관이나 조직의 이상이 없었기 때문에 치료 없이 정기적으로 경과를 관찰하고 있다. 본 증례는 비록 드물기는 하지만 골경화 병소에 대한 감별진단에 다발성 골수종을 포함시켜야 할 필요가 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

- 1) Barlogie B, Shaughnessy J, Epstein J, et al. Plasma

- cell myeloma. In: Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, eds. Williams Hematology. 7th ed. New York: USA, McGraw-Hill Medical, 2006:1501-33.
- 2) Schey S. Osteosclerotic myeloma and 'POEMS' syndrome. *Blood Rev* 1996;10:75-80.
 - 3) Dispenzieri A. POEMS syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:360-7.
 - 4) Sharnoff JG, Belsky H, Melton J. Plasma cell leukemia or multiple myeloma with osteosclerosis. *Am J Med* 1954;17:582-4.
 - 5) Hall FM, Gore SM. Osteosclerotic myeloma variants. *Skeletal Radiol* 1998;17:101-5.
 - 6) Lacy MQ, Gertz MA, Hanson CA, Inwards DJ, Kyle RA. Multiple myeloma associated with diffuse osteosclerotic bone lesions: a clinical entity distinct from osteosclerotic myeloma (POEMS syndrome). *Am J Hematol* 1997;56:288-93.
 - 7) Mulleman D, Gaxatte C, Guillerm G, et al. Multiple myeloma presenting with widespread osteosclerotic lesions. *Joint Bone Spine* 2004;71:79-83.
 - 8) The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
 - 9) Park SY, Lee JS, Lee KS, et al. A case of multiple myeloma with sclerosis and cryoglobulinemia. *Korean J Hematol* 1985;20:103-8.
 - 10) Lee CK, Kim HK, Lee DN. A case of multiple myeloma associated with osteosclerosis. *Korean J Clin Pathol* 1991;11:103-8.
 - 11) Brown TS, Paterson CR. Osteosclerosis in myeloma. *J Bone Joint Surg Br* 1973;55:621-3.
 - 12) Mundy GR, Raisz LG, Cooper RA, Schechter G, Salmon SE. Evidence for the secretion of an osteoclast stimulating factor in myeloma. *N Engl J Med* 1974;291:1041-6.
 - 13) Bataille R, Chappard D, Klein B. Mechanisms of bone lesions in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:285-95.