



## 귀밑샘 점액표피양암종의 폐 전이에 연관된 비후성 골관절증의 1예

송승택 · 유인설 · 김 영 · 박찬걸 · 윤환중 · 강성욱 · 김진현

충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

### A Case of Hypertrophic Osteoarthropathy Associated with Lung Metastasis of Parotid Gland Mucoepidermoid Carcinoma

Seung Taek Song, In Seol Yoo, Young Kim, Chan Keol Park,  
Hwan-Jung Yun, Seong Wook Kang, Jinhyun Kim

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Hypertrophic osteoarthropathy is a syndrome characterized by periosteal new bone formation, arthritis, and clubbing of the fingers and toes. The majority of cases occur secondarily to the conditions associated with pulmonary, cardiac, gastrointestinal disorders or other systemic diseases. There are many cases with malignancy worldwide.

We report the first patient who had hypertrophic osteoarthropathy due to metastatic cancer after surgical removal for mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. **Key Words.** Hypertrophic osteoarthropathy, Mucoepidermoid carcinoma, Parotid gland

#### 서 론

비후성 골관절증(hypertrophic osteoarthropathy)은 곤봉지와 관절염, 그리고 장골의 골막증을 특징으로 하는 임상증후군이다. 일차성과 이차성으로 나눌 수 있는데, 대부분이 이차성 비후성 골관절증으로 폐암이나 중피종, 폐 결핵, 선천성 청색증 심장질환, 간경화, 간암, 결장직장암, 염증성장질환, 폐섬유증 및 폐기종 등이 원인질환으로 보고되었다 (1,2).

침샘종양은 매년 십만명당 0.5~2명의 비율로 발생하는 드문 질환이며 (3), 80~85%는 귀밑샘에서 발생한다 (4). 귀밑샘에서 발생한 종양 중에서도 25%만이 악성종양이다 (5).

저자들은 귀밑샘에 발생한 점액표피양암종(mucoepidermoid carcinoma)의 수술적 치료를 받은 환자에서 폐의 전

이에 따른 부신생물 증후군으로 발생한 비후성 골관절증 임상상을 보인 증례를 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

환 자: 32세 여자

주 소: 양쪽 무릎과 발목, 손목의 관절통

현병력 및 과거력: 1년 전 오른쪽 귀밑샘에 발생한 점액표피양암종(mucoepidermoid carcinoma, high-grade)으로 외부 병원에서 수술적 치료를 받았다(Figure 1). 당시 경구자기 공명영상 및 컴퓨터단층촬영에서는 전이의 소견은 없었다. 추적검사에서 점액표피양암종이 폐 우중엽과 우하엽 전이로 진단되어 본원으로 전원되어 수술적 치료 위해 입원하였다. 입원 당시 양하지 비함요부종이 동반된 무릎과 발목

<Received : October 3, 2013, Revised : October 14, 2013, Accepted : October 16, 2013>

Corresponding to : Jinhyun Kim, Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, 640, Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea. E-mail : md228@hanmail.net

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

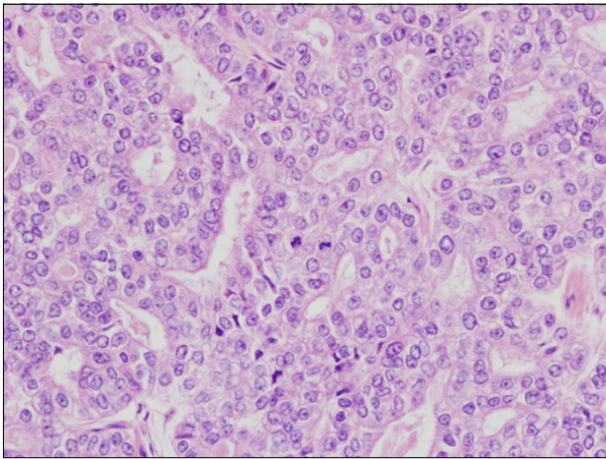
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

및 손목 통증이 지속되어 류마티스내과에 의뢰되었다.

**가족력 및 사회력:** 특이소견 없음

**이학적 소견:** 내원 당시 생체 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C이었고 의식은 명료하였다. 호흡곤란이나 청색증의 양상은 없었으며, 복통, 설사, 변비, 혈변 등의 소화기관 증상도 없었다. 양측 원위 수지는 곤봉 모양으로 Figure 2와 같이 비대되어 있었다. 양측 무릎에서 경한 열감 및 부종과 압통이 관찰되었다. 양측 손과 발가락에서 레이노 현상이나 피부 경화증 등의 소견은 없었다.

**검사실 소견:** 일반 혈액검사에서 백혈구는 7,610 /  $\mu$ L, 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 378,000 /  $\mu$ L이었으며, 혈청 생화학 검



**Figure 1.** High grade mucoepidermoid carcinoma with predominant epidermoid cells and pronounced nuclear atypia (H&E  $\times$ 400).

사에서 BUN/Cr 10.5/0.54 mg/dL, calcium 8.4 mg/dL, phosphate 3.4 mg/dL, Na/K/Cl 136.1/4.2/102.2 mEq/L, total protein 6.2 g/dL, albumin 2.9 g/dL, glucose 137 mg/dL, total bilirubin 0.93 mg/dL, total cholesterol 111 mg/dL, AST/ALT 9/5 IU/L, ALP 222 IU/L이었다. HBs 항원, HBs 항체, HCV 항체는 모두 음성이었다. C-반응성 단백질은 21.46 mg/dL (0~0.5 mg/dL), 적혈구 침강속도는 110 mm/hr (0~20 mm/hr)으로 증가되어 있었고, 항cyclic citrullinated peptide항체와 항핵항체, 그리고 매독반응검사(RPR)는 모두 음성이었다.

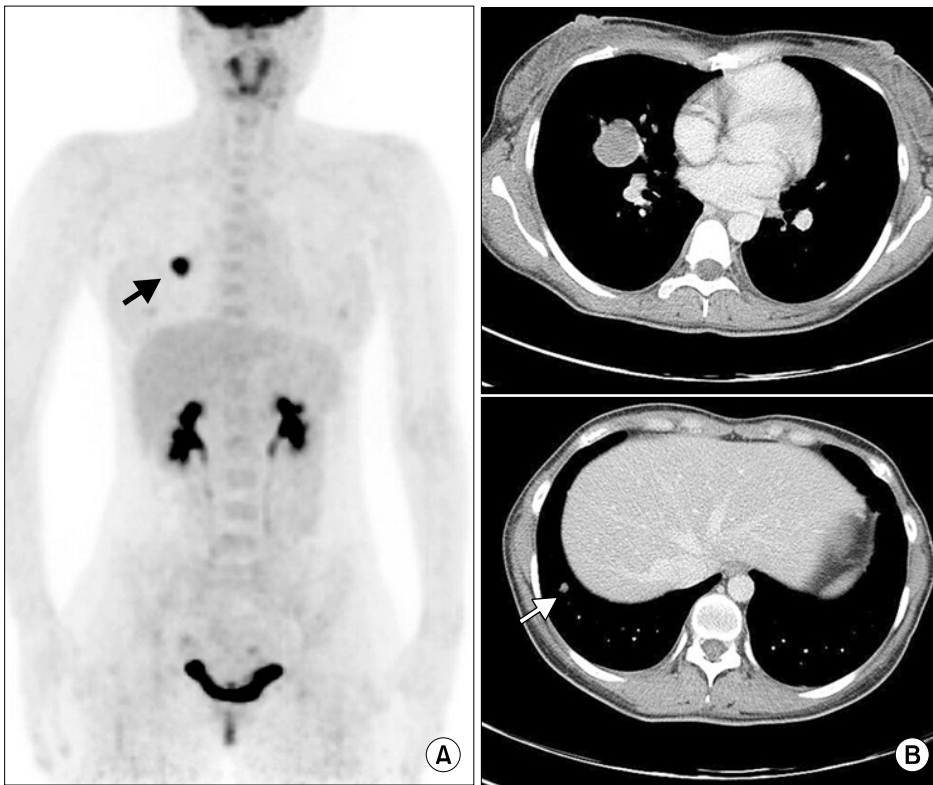
**방사선학적 소견:** 흉부 방사선 검사에서 우폐야 중간부분에 약 3 cm 크기의 경화(consolidation)가 보이는 것 이외에 특이소견은 없었으며, 심장조음과 검사도 정상 소견이었다. 양전자방출단층촬영(Figure 3A)과 흉부 컴퓨터단층촬영(Figure 3B)에서 폐 전이로 의심되는 중심부 괴사성병변을 동반한 3.2 cm 종괴가 폐의 우중엽에, 또 다른 작은 결절이 우하엽에서 관찰되었다. 골스캔 검사에서 양쪽 상완골과 척골, 요골, 대퇴골, 경골 및 비골에 동위 원소의 흡수가 증가되었고(Figure 4), 하지 방사선 촬영에서는 대퇴골과 경골 주위 피질골의 증식이 관찰되었다(Figure 5A).

**폐기능검사 소견:** 정상이었다.

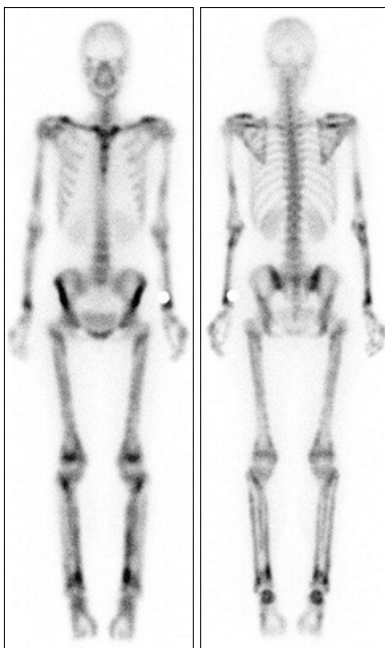
**임상 경과:** 종양 이외에 곤봉지를 유발할 수 있는 폐질환, 심장질환, 소화기질환은 관찰되지 않았으며 말단비대증을 시사하는 임상 양상도 관찰되지 않았다. 비후성 골관절증의 대증요법으로 celecoxib를 투여하였으며, 우중엽과 우하엽의 폐 전이에 대하여 각각엽절제술(lobectomy)과 췌기절제술(wedge resection)을 시행하였다. 수술적 치료 후 하지 부종과 관절통증이 호전되었다. 수술 1년 후 좌상엽허구역(lingular segment)에 폐 전이가 관찰 되었으며 하지 부종과 관절통증 증상이 다시 악화되었다. 다시 시행한 하



**Figure 2.** Photograph of the patient's both hands reveals clubbing fingers and round turtle-back-shaped nails.



**Figure 3.** (A) PET image demonstrates a hypermetabolic mass of the right middle lobe (arrow). (B) Transverse CT image shows a large mass (3.2 cm) with internal necrosis in the right middle lobe and a small nodule in the right lower lobe (white arrow).



**Figure 4.** Tc-99m HDP scan finding shows diffuse and symmetrical increased uptakes of radionuclide in a linear pattern along the periosteal surfaces of humerus, ulna, radius, tibia, and fibula.

지 방사선 촬영에서 장골 주위 신생골 형성이 더욱 뚜렷해졌다(Figure 5B). 좌상엽 허구역의 췌기절제술 시행 후 관

절통 증상이 호전되었으나, 2개월 만에 다시 좌상엽 근위부에 다시 전이 소견과 함께 관절통 증상이 악화되었다. 추가적인 수술적 치료가 불가능하여 항암화학요법치료를 시작하였다. 6개월 간 6차에 걸친 5-FU  $1 \text{ g/m}^2$  + cisplatin  $60 \text{ mg/m}^2$ 와 5주 간의 화학방사선요법 치료를 시행하였으나 전이 부위에 종양증식(disease progression) 소견이 관찰되며 관절통의 증상이 악화되었다. 현재는 폐 전이에 대하여 vinorelbine  $25 \text{ mg/m}^2$  + cisplatin  $60 \text{ mg/m}^2$ 으로 변경하여 치료 중이며, 대증요법으로 celecoxib 치료를 병행하고 있다.

## 고 찰

부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome)은 악성 종양의 10% 정도에서 나타난다고 보고되고 있으며 (6), 비후성 골관절증(hypertrophic osteoarthropathy, HOA)과 연관된 종양의 경우 가장 흔한 원발 부위는 폐와 소화기관, 그리고 전립선으로 알려져 있다. HOA의 발생률은 문헌에 따라 다양하다. Jajic 등 (7)은 HOA 증상을 호소하는 환자들의 20% 이상에서 폐암의 위험 신호로 작용한다고 보고했고, Martinez-Lavin 등 (8)은 폐암이 곤봉지 증상의 원인 중 20%, HOA의 원인 중 60% 이상을 차지한다고 보고했다. 원인 기전은 아직 불명확 하지만 악성 종양에 의한 HOA의 경우 종양자체에서 혈소판유래성장인자 또는 혈관내피세포성장인자를 분비하여 혈관증식과 부종 형성, 그리고 신생골 형성등과 같은 HOA 증상들을 유발시킬 것이라는



**Figure 5.** (A) At admission, plain radiograph of lower extremities shows a subtle periosteal reaction on the femur and tibia (white arrows). (B) 1 year later, plain radiograph of lower extremities shows lamellar periosteal new bone formation around the shafts of the femur, tibia, and fibular (white arrows).

보고들이 있다 (9,10).

악성 침샘 종양들은 조직학적 등급에 따라서 다양한 재발과 전이성 경향을 보인다 (4). 악성도가 클수록 주위 림프절 전이 및 원격전이가 잘 되고, 폐가 가장 흔한 전이 장소이다 (11). 본 증례에서는 귀밑샘에서 발생한 점액표피양암종을 진단받았을 당시에 원격전이 소견이 없어서 종양절제술만 시행 후 추적관찰 하였다. 추적 검사결과 폐의 우중엽과 우하엽에 전이 병변이 관찰되었고, HOA 증상들이 동반되었다. 현재까지 악성 침샘 종양에서 폐 전이가 잘 일어나는 것으로 보고 되고 있지만, HOA가 발생하였다는 보고는 없었다.

악성 종양 이외에 원인이 될 수 있는 만성질환과 감염성 질환 및 비감염성 염증 질환들의 감별이 필요하다. 본 증

례에서는 폐기능 검사와 경흉부 심초음파 검사 정상, 매독 반응검사(RPR) 음성, 그리고 양전자방출단층촬영술에서 숨겨진 염증 소견이 관찰되지 않았으며, 소화기관 증상이나 곤봉지 이외에 말단비대 소견이 관찰되지 않아서 다른 질환들의 가능성을 배제하였다.

방사선학적 검사가 진단에 도움이 될 수 있는데 활성기에는 골스캔 검사가 유용하며 불활성기에는 엑스선 촬영에서 신생골 형성 및 과골막증(periostosis) 등의 골막 반응(periosteal reaction)을 확인할 수 있다 (12).

일반적으로 부신생물 증후군으로 발생한 류마티스 질환은 원발성 종양의 경과를 따르기 때문에, 원발성 종양이 치료되면 동반된 류마티스 질환도 호전된다는 보고가 있다 (6). 본 증례의 경우 귀밑샘에서 발생한 점액표피양암종

수술 후 폐 전이가 진단될 당시 HOA 증상들이 나타났으며, 이후 폐 전이 치료의 반응에 따라서 HOA 증상들이 반복적으로 호전 및 악화되었다. 또한 HOA의 방사선학적 소견인 골막 신생골 형성이 뚜렷해졌다.

## 요 약

비후성 골관절증을 유발하는 다양한 원인질환들이 있지만 악성 종양에 의한 경우가 가장 흔하다. 저자들은 귀밑샘에서 발생한 점액표피양암종의 폐 전이와 연관된 비후성 골관절증이 폐 전이의 치료 및 재발에 따라서 반복적인 호전 및 악화를 보이는 증례를 처음으로 경험하여 이를 보고하는 바이다.

## References

1. Armstrong DJ, McCausland EM, Wright GD. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) (Pierre Marie-Bamberger syndrome): two cases presenting as acute inflammatory arthritis. Description and review of the literature. *Rheumatol Int* 2007;27:399-402.
2. Vandemergel X, Decaux G. Review on hypertrophic osteoarthropathy and digital clubbing. *Rev Med Brux* 2003;24:88-94.
3. Parkin DM, Ferlay J, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Fifty years of cancer incidence: CI5 I-IX. *Int J Cancer* 2010;127:2918-27.
4. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74:134-48.
5. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8:177-84.
6. Pfitzenmeyer P, Bielefeld P, Tavernier C, Besancenot JF, Gaudet M. Current aspects of paraneoplastic acute polyarthritis. *Rev Med Interne* 1992;13:195-9.
7. Jajic Z, Grazio S, Nemcic T, Jajic I. Reactivation of primary hypertrophic osteoarthropathy by bronchogenic carcinoma. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:95-7.
8. Martinez-Lavin M, Vargas A, Rivera-Viñas M. Hypertrophic osteoarthropathy: a palindrome with a pathogenic connotation. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:88-91.
9. Abe Y, Kurita S, Ohkubo Y, Usui H, Hashizume T, Nakamura M, et al. A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor. *Anticancer Res* 2002;22:3485-8.
10. Olán F, Portela M, Navarro C, Gaxiola M, Silveira LH, Ruiz V, et al. Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy. Correlation with disease activity. *J Rheumatol* 2004;31:614-6.
11. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. Major and minor salivary glands tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:215-25.
12. Paik MH, Lee BY, Lee KH, Song KS, Kim JW, Min KO. Pachydermoperiostosis (primary hypertrophic osteoarthropathy): case report. *J Korean Radiol Soc* 2002;47:533-8.