POEMS 증후군 환자의 뇌혈관병증에 의한 뇌졸중

강성우 최보규 한희조 조수미 차지훈^a 남효석 허지희 김영대

연세대학교 의과대학 세브란스병원 신경과, 영상의학과^a

Ischemic Stroke with Cerebral Vasculopathy in POEMS Syndrome

Sung Woo Kang, MD, Bo Kyu Choi, MD, Hee Jo Han, MD, Soo Mi Cho, MD, Jihoon Cha, MD^a,
Hyo Suk Nam, MD, Ji Hoe Heo, MD, Young Dae Kim, MD

Departments of Neurology and Radiology^a, Severance Hospital, Yonsei University of College of Medicine, Seoul, Korea

Ischemic stroke caused by the cerebral vasculopathy is a rare complication of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. We present a case of recurrent ischemic strokes caused by cerebral vasculopathy in a patient with POEMS syndrome. A 34-year-old man presented with gait disturbance and dizziness. Brain magnetic resonance imaging demonstrated acute ischemic stroke in the middle cerebral artery-anterior cerebral artery (MCA-ACA) border zones of bilateral hemispheres. Repeated angiographic studies showed progressive worsening of the left distal internal carotid artery, ACA, and MCA stenoses, along with sustained steno-occlusion of right MCA.

J Korean Neurol Assoc 36(4):350-353, 2018

Key Words: POEMS syndrome, Vascular disease, Stroke

Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) 증후군은 다발신경병증, 장기 비대, 내분비계 이상, M-단백질, 피부 변화와 같은 임상양상을 보이는 드문 질병으로 골경화골수종(osteosclerotic myeloma)과 연관되어 있다. POEMS 증후군에서 근육 동맥의 혈관염,¹ 하지 동맥의 허혈성 질환이² 보고된 바가 있듯이 혈관병증이 나타날 수 있으나, 뇌혈관병증으로 인한 뇌졸중이 발생하는 예는 매우 드물다. 국내에서 POMES 증후군 환자에게 발생한 뇌경색 증례들은 보고되었으나,^{3,4} POEMS 증후군 환자의 뇌혈관병증에 대한 보고는 없었다. 따라서, 저자들은 POEMS 증후군으로 확진한 34세 남자에서 뇌혈관병증에 의한 뇌경색을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

Received July 20, 2018 Revised August 27, 2018

Accepted August 27, 2018

Address for correspondence: Young Dae Kim, MD

Department of Neurology, Severance Hospital, Yonsei University of College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1619 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: neuro05@yuhs.ac

증례

34세 남자가 보행장애와 어지럼을 주소로 응급실에 내원하였다. 과거력에서 6년 전 부종과 피부 과색소 침착으로 본원 신경과 내원하여 말초신경병증과 단일클론 형질세포증식이상증이 확인되어 POEMS 증후군으로 진단되었다. 그 후 같은 해에 자가조혈모세포 이식을 받았으며 1년 전부터는 탈리도마이드 치료를 받고 있었다. 뇌졸중 위험인자로는 고혈압과 현재까지 15갑년의 흡연력이 있었다. 15개월 전에는 우측 줄무늬체섬유막경색으로 입원 치료를 받았으며, 당시 시행한 뇌혈관조영술에서 우측 중대뇌동맥의 협착과 함께 기저 결손환이 관찰되어 아스피린과 클로피도그렐 그리고 로수바스타틴 20 mg을 시작하였다(Fig. 1). 3개월 전 추적 목적 고해상도 혈관벽자기공명영상검사에서 우측 중대뇌동맥의 협착이 더 악화되었고 협착 부위에 혈관벽이 두껍고 동심형(concentric)으로 강하게 조영증강되며 좌측 속목동맥 원위부와 좌측 중대뇌동맥과 전대뇌동맥 기시부에서 새로운 협착이 관찰되어(Fig. 1) 복용약제 중 클로피도그렐을 실로스타졸로 변경하였다.

내원 당시 활력징후는 혈압 161/92 mmHg, 심박동수 95회, 호흡수 분당 15회, 체온은 37.3℃였다. 신경학적 진찰에서 의식은 명

료하였고 양하지의 경미한 근력약화가 관찰되었다. 감각저하나 운동실조는 관찰되지 않았다. 말초혈액검사, 일반화학검사, 섬유소원 검사, 뇨검사, 심전도 및 흉부방사선검사는 정상이었다. 루프스항응고인자, 항카디오리핀항체, 류마티스인자, 항핵항체, P항중성구세포질항체(perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), C항중성구세포질항체(cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), C3, C4, 호모시스테인, C반응단백 그리고 혈관생성인자(vascular endothelial growth factor) 또한 모두 정상이었다. 뇌 자기공명확산강조영상에서 양측 전대뇌동맥-중대뇌동맥 경계부위에서 급성 다발뇌경색이 관찰되었고(Fig. 2), 뇌자기공명혈관조영술

Figure 2. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging demonstrates multiple high signal intensities in the MCA-ACA border zone of bilateral hemispheres. MCA; middle cerebral artery, ACA; anterior cerebral artery.

Figure 1. Angiographic studies obtained 15 months (A-C) before, 3 months (D-F) before, and during the hospitalization (G-I). MRA and digital subtraction angiography performed 15 months before the admission show severe stenosis in the right MCA M1 (A, B, yellow arrows) without any abnormality in the left MCA and ACA (C). High-resolution vessel wall MRI obtained 3 months before the admission reveals the development of stenosis in the left distal ICA, MCA, and ACA, along with severe stenosis in the right MCA (D, yellow arrows). T1-weighted gadolinium enhanced image demonstrates intense and concentric enhancement in the left distal ICA, ACA, and MCA (E, F, yellow arrows). MRA performed during the hospitalization shows the persistent steno-occlusion of right MCA and the worsening of stenosis in the left distal ICA, ACA, and MCA (G, yellow arrows) which were also observed in the digital subtraction angiography (H, I, yellow arrows). MRA; magnetic resonance angiography, MCA; middle cerebral artery, ACA; anterior cerebral artery, MRI; magnetic resonance imaging, ICA; internal carotid artery.

과 뇌혈관조영술에서 이전에 비하여 우측 중대뇌동맥의 협착이 악화된 소견과 함께 좌측 속목동맥 원위부로부터 전대뇌동맥과 중대뇌동맥까지 긴 협착이 관찰되었다(Fig. 1). 이 외에, 관상동맥전산화단층촬영에서 좌전하동맥의 40% 협착이 관찰되었다. 하지만 경흉부심장조음파검사와 경식도심장조음파검사에서 심장성색전 증거는 발견되지 않았다.

입원 후 항혈소판제제와 함께 1 g의 스테로이드를 5일간 주입하였다. 입원 중 신경계증상 악화는 없었다. 입원 후 7일째 아스피린과 경구 프레드니솔론(60 mg/일)을 유지하고 퇴원하였다.

고 찰

POEMS 증후군 환자에서 혈전 사건(thrombotic event)이 20% 정도에서 발생하는 것으로 보고된 바 있으며,⁵ 과거 208명의 POEMS 증후군 환자를 대상으로 한 후향 분석 연구에 의하면 약 10% 환자가 뇌경색을 경험한다.⁶ 그리고 뇌경색을 경험한 POEMS 증후군 환자의 예후는 매우 불량하여, 이전 연구에 따르면 뇌경색을 경험한 POEMS 증후군 환자의 39%가 뇌경색 재발을 경험하였고 55%가 2년 안에 사망하였다.⁷ 본 증례에서도 첫 뇌경색이 생긴 후 1년 6개월만에 뇌혈관 협착이 악화되었고, 뇌경색이 재발하였다.

POEMS 증후군 환자에서 뇌경색 발생기전은 아직 명확하지 않지만 과거 증례에서 고혈소판증, 고섬유소원혈증, 동맥경화증, 심장성색전 그리고 뇌혈관병증 등이 뇌경색 원인으로 보고된 바 있다.⁷ 본 증례에서는 혈소판과 섬유소원 수치는 정상이었고 심장성색전의 증거는 없었다. 고혈압과 흡연력이 있었으나, 환자가 비교적 젊고 이중항혈소판제와 고용량 스타틴 치료에도 혈관 협착이 빠르게 진행되며, 혈관벽자기공명영상에서 혈관벽이 동심성으로 조영증강되었다는 점을 고려하면, 본 증례의 뇌경색 원인은 비동맥경화성 뇌혈관병증으로 추정할 수 있다.

뇌경색을 동반한 POEMS 증후군 환자가 뇌혈관병증을 가진 경우 주로 큰 혈관, 특히 중대뇌동맥, 전대뇌동맥 근위부 혹은 속목동맥 원위부에서 협착이 관찰된다.^{5,7} 뇌혈관병증을 가진 환자들에서 두 개 이상의 혈관 분절을 침범하는 경우도 50%에 이르고 두개의 동맥의 협착이 동반되는 경우도 있다.⁷ 비록 POEMS 증후군에서 관찰되는 뇌혈관병증의 병인에 대해서는 아직 잘 알려지지 않았지만, POEMS 증후군이 내피세포 기능장애가 관여할 수 있고, 다양한 크기의 혈관에서의 혈관염이 POEMS 증후군과 직접 연관이 있다는 병리 소견 그리고 염증반응 수치와 혈관병증과의 연관성 등을 고려시 염증성 혈관병증일 가능성이 제시되고 있다.⁷ POEMS 증후군에서 준-모야모야증후군(quasi-Moyamoya disease)에서 관

찰되는 양쪽 속목동맥 혈관이상과 기저 결순환이 발견된 증례들이 있고, 혈관생성인자(VEGF)의 과생성으로 인한 혈관 투과성 증가 및 혈관신생이 또 하나의 가능한 기전으로 제시되고 있으나⁸ 모야모야병과 POEMS 증후군과의 연관성에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요하다.

POEMS 증후군 환자의 뇌경색 패턴을 조사한 연구에 의하면 뇌경색 병변은 다발성인 경우가 단일 병변인 경우보다 훨씬 흔하다.⁷ 이는 POEMS 증후군에서 심혈관질환이 생기고 이로 인한 심장성 뇌경색이 발생할 수 있고, 혹은 전신염증반응이나 과응고상태로 뇌경색이 생길 수 있기 때문이다. 그러나 본 증례와 같이 명확한 심장 원인이나 혈액이상 소견 없이 다발뇌경색이 발생한 증례들이 있는데, 이는 여러 혈관을 침범하는 혈관염 혹은 혈관병증과 직접적인 연관이 있을 것으로 사료된다.

현재까지 보고된 POEMS 증후군에서 발생한 뇌경색 치료 방법에 대해서는 논란이 있다. 아스피린 또는 클로피도그렐 단일 제제 보다는 아스피린과 클로피도그렐 병용요법이 재발 예방에 더 효과적일 수 있으며,⁹ 사이클로포스파마이드나 스테로이드 등의 면역치료를 통하여 혈관염을 조절한 보고도 있었다.⁷ 하지만 치료 약제의 선정은 환자의 동반질환, 뇌혈관 상태 및 뇌경색의 기전에 따라 개별적인 결정이 필요하다. 과거 보고에서 POEMS 증후군 환자 중 POEMS 자체에 대한 치료가 성공적인 경우에는 뇌경색 발생이 없었으며⁶ 이는 POEMS 증후군 자체에 대한 적절한 치료도 뇌경색 예방에 효과적일 수 있음을 시사한다.

본 증례는 추적 영상검사에서 뇌혈관 협착이 빠르게 악화되었고, 그 후 수개월 뒤 뇌경색이 재발되었다. 진행성 뇌혈관의 협착을 동반한 뇌경색이 POEMS 증후군의 첫 증상¹⁰일 수 있고 POEMS 증후군에서 뇌경색이 불량한 예후와 연관되어 있다는 점을 고려하면 의심사례에서 조기 뇌영상 추적이 POEMS 증후군의 빠른 진단과 치료에 도움을 줄 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Shibata M, Yamada T, Tanahashi N, Koto A, Kuramochi S, Fukushima S, et al. POEMS syndrome with necrotizing vasculitis: a novel feature of vascular abnormalities. *Neurology* 2000;54:772-773.
- Lesprit P, Authier FJ, Gherardi R, Belec L, Paris D, Mellièrre D, et al. Acute arterial obliteration: a new feature of the POEMS syndrome? *Medicine (Baltimore)* 1996;75:226-232.
- Kang K, Chu K, Kim DE, Jeong SW, Lee JW, Roh JK. POEMS syndrome associated with ischemic stroke. *Arch Neurol* 2003;60:745-749.
- An YJ, Cheon JS, Kim HJ, Kim OK, Joo YD, Shon CH, et al. A case of POEMS syndrome with cerebral infarction. *Inje Med J* 1998;19:897-902.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM,

- Larson DR, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-2506.
6. Dupont SA, Dispenzieri A, Mauermann ML, Rabinstein AA, Brown RD Jr. Cerebral infarction in POEMS syndrome: incidence, risk factors, and imaging characteristics. *Neurology* 2009;73:1308-1312.
7. Fu FW, Rao J, Zheng YY, Wang HL, Yang JG, Zheng GQ. Ischemic stroke in patients with POEMS syndrome: a case report and comprehensive analysis of literature. *Oncotarget* 2017;8:89406-89424.
8. Yamaguchi I, Satomi J, Yamamoto N, Yoshioka S, Tada Y, Yagi K, et al. Coexistence of quasi-moyamoya disease and POEMS syndrome in a patient with intracranial hemorrhage: a case report and literature review. *NMC Case Rep J* 2017;4:5-9.
9. Sommer B, Schaumborg J. Therapeutic challenges in a patient with POEMS syndrome and recurrent stroke: presentation of a case and review of the literature. *Acta Neurol Belg* 2012;112:9-13.
10. Yaghi S, Elkind MSV. paraneoplastic progressive vasculopathy as the presenting manifestation of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy or edema, M-Spike, and skin manifestations: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:e103-e107.