대한병리학회지 : 제19권제 3 호
K.J. Path., 19:(3):345, 1985

von Recklinghausen's Disease에 병발한 위장관종양 2예 보고

고려대학교 의과대학 임상병리과

박 미 자·김 혜 연·원 남 희
김 인 선·이 갑 로·백 승 룡

서 론

von Recklinghausen's disease는 외배엽과 중배엽 기원의 조직을 침범하는 비교적 드문 질환으로 1882년 von Recklinghausen이 처음 기술한 이래 그 유전형태와 함께 병발하는 병소들이 널리 알려져 있다[1,2]. 전형적인 예들에서 볼 수 있는 세가지 주된 소견으로는 ① 액와부, 대퇴부, 종격동, 위장관등 전신에 산재되는 신경섬유 종증 ② café au lait spot로 불리우는 피부의 색소침착 ③ 홍채의 색소성과오종인 Lisch nodule 등이 있다[3]. 특히 신경섬유종증이 위장관을 침범하는 경우 약 10%정도에서 신경섬유종외에도 평활근종, 신경절성신경종 및 신경섬유종의 악성전환들이 보고되어 있다[2]. 연자들은 최근 피부, 홍채 및 위장관에서 신경섬유종증이 입증된 von Recklinghausen's disease에 병발한 장관의 신경절성신경종과 평활근육종 각각 1예씩을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

증례 1.

환자는 54세 여자로 21세때 처음 나타나기 시작한 피부의 갈색색소침착을 수반한 전신의 다발성결절과 한달전부터 악화된 좌측 옆구리 동통을 주소로 내원하였다. 이학적소견상 전신에 café au lait spot를 수반한 섬유성결절이 산재해 있었고 왼쪽 홍채표면에 Lisch spot가 있었으며 좌측옆구리 부위에 커다란 종괴가 만져졌다. 가족력과 검사소견상 특이할 만한 사항은 없었으며 복부단층촬영과 초음파촬영에서 14×13×8 cm 크기의 커다란 종괴가 발견되었다. 적출된 소장에서 공장의 장막쪽으로 달려 있는 여러개의 종양이 관찰되었으며 그중 가장 큰 것이 11×7×6 cm이었고 나머지 종양들은 평균 0.5 cm이었다(Fig. 1). 큰 종양은 표면이 평활한 피막으로 둘러싸여 있었고 절단면은 황갈색의 섬유성종양의 양상을 보였고 부분적으로 낭성괴사가 관찰되었다. 현미경적 소견으로는 주위의 작은종양들은 모두 신경섬유종으로 점막하층의 Auerbach's plexus에서부터 유래되고 있었으며 큰 종양은 잘 분화된 신경섬유종에 성숙된 신경절세포들이 군집을 이루고 있었다(Fig. 2).

피부생검에서는 신경섬유종의 소견을 보였으며 이들 세포는 면역효소염색에서 S-100에 강한 염색성을 관찰할 수 있었다.

증례 2.

환자는 58세 여자로 증례 1과 마찬가지로 café au lait spot와 전신의 신경섬유종증이 관찰되었으며(Fig. 3). 8년전부터 하복부에서 촉지되는 종양을 주소로 내원하였다. 과거력과 가족력상 특이할 만한 사항은 없었고 검사소견상에서도 별 이상이 없었다. 하복부 초음파촬영상 13×12×8 cm 크기의 석회화를 수반한 종괴가 발견되었다. 난소종양이라는 임상진단하에 개복수술한 소장의 장막쪽으로 10×7.5×4.5 cm 크기의 담갈색종양이 관찰되어 21 cm 길이의 소장과 장막을 절제하였다. 종양은 중심부에 낭성괴사를 보이면서 소장내강과 누공을 형성하고 있었다(Fig. 4). 충수돌기는 6×1.4 cm 크기로 내강이 좁아져있으면서 점막하층과 근육층이 전반적으로 비후되어있었다(Fig. 5). 현미경적 소견상 소장은 방추형 세포들이 밀집되어 있는 세포성이 높은 종양으로 부분적으로 다형성 및 유사분열이 관찰된 평활근육종이었고(Fig. 6), 충수돌기는 점막하층과 근육층에 신경세포와 신경절세포의 전반적인

접 수 : 1985년 7월 12일

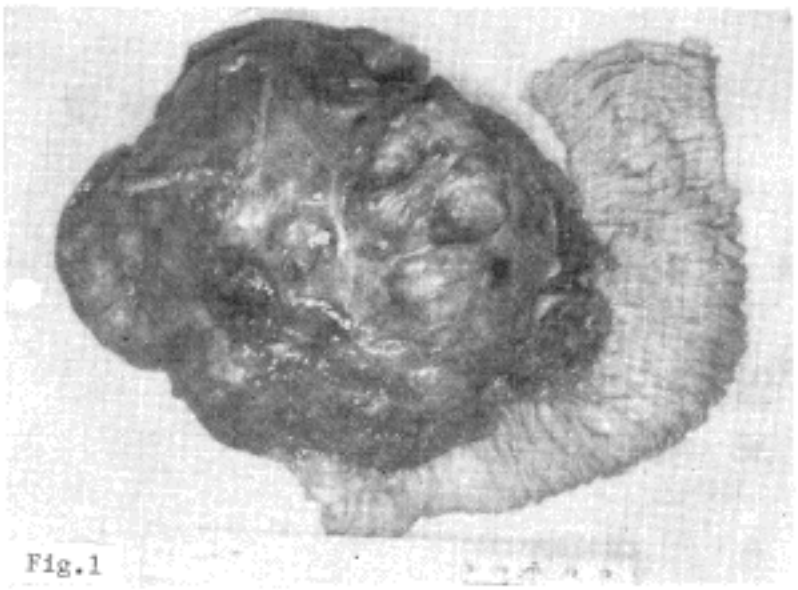

Fig. 1. A 11×7×6cm sized protruding mass on the serosal surface of the jejunum. Case 1.

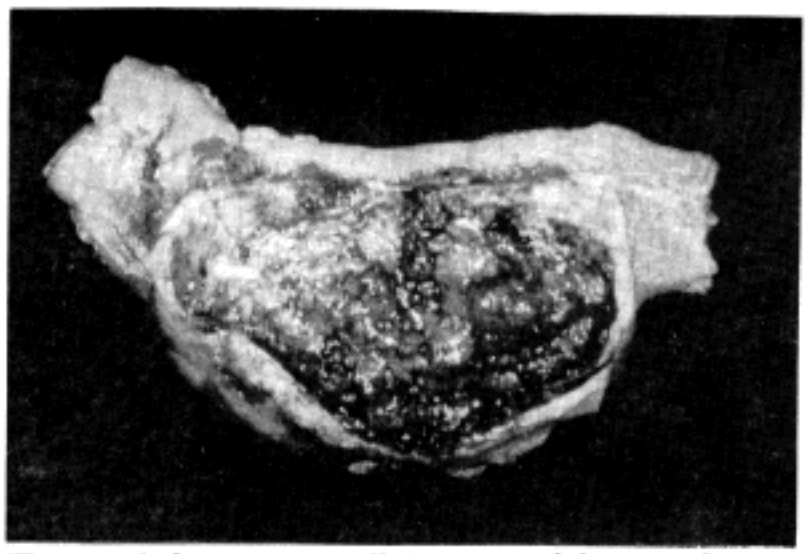

Fig. 4. A large protruding mass with central necrosis on the seroal surface of the ileum. The arrow indicates a small fistulous opening. Case 2.

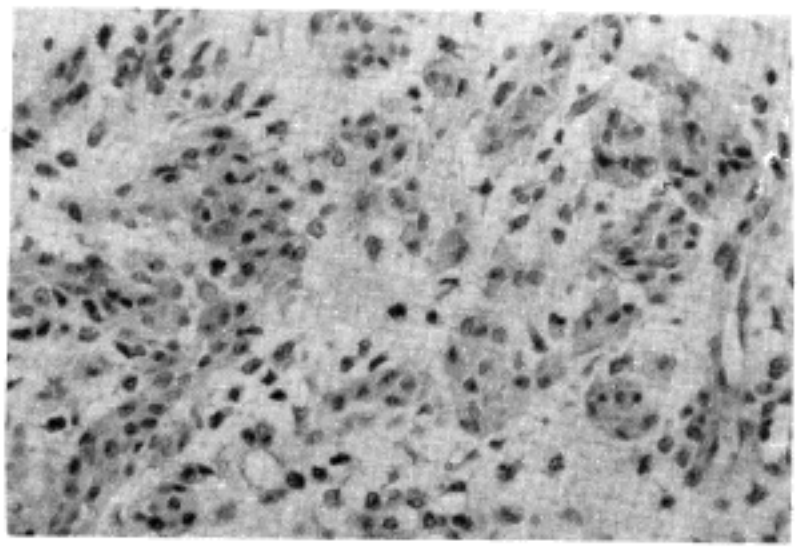

Fig. 2. Microscopic findings showing clusters of mature ganglion cells in the well-differentiated neurofibroma. Case 1. (H & E, × 250)

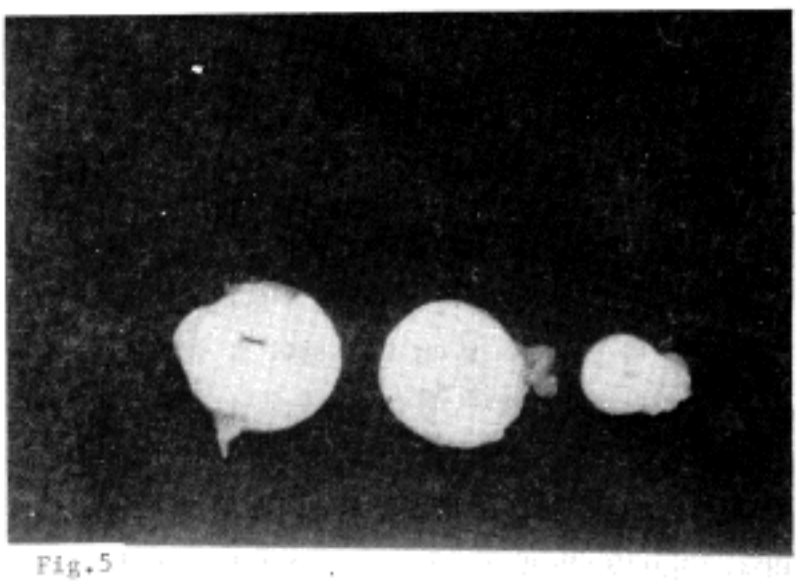

Fig. 5. The thickening of the appendiceal wall with narrowing of the luman. Case 2.

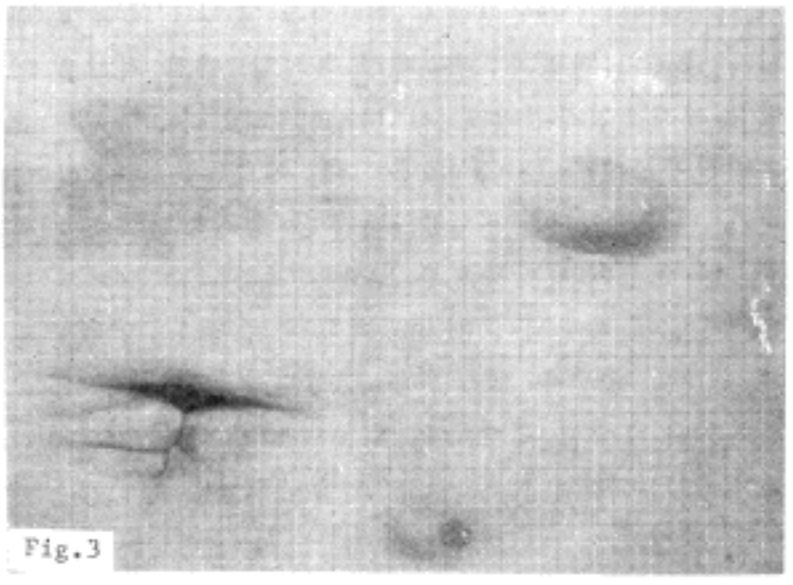

Fig. 3. Cutaneous neurofibromas associated with café au lait spots. Case 2.

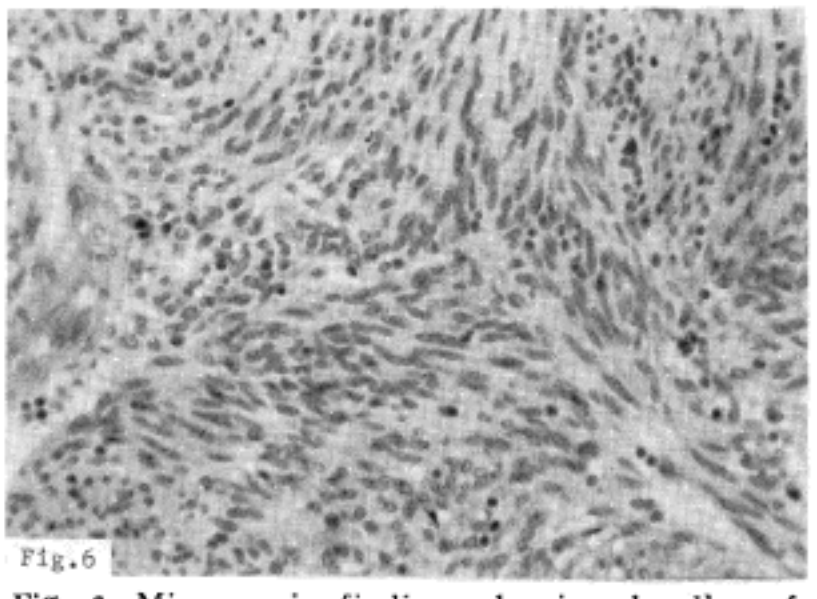

Fig. 6. Microscopic findings showing bundles of smooth muscle fibers with mild pleomorphism and rare atypical mitotic figures. Case 2. (H & E, ×250)

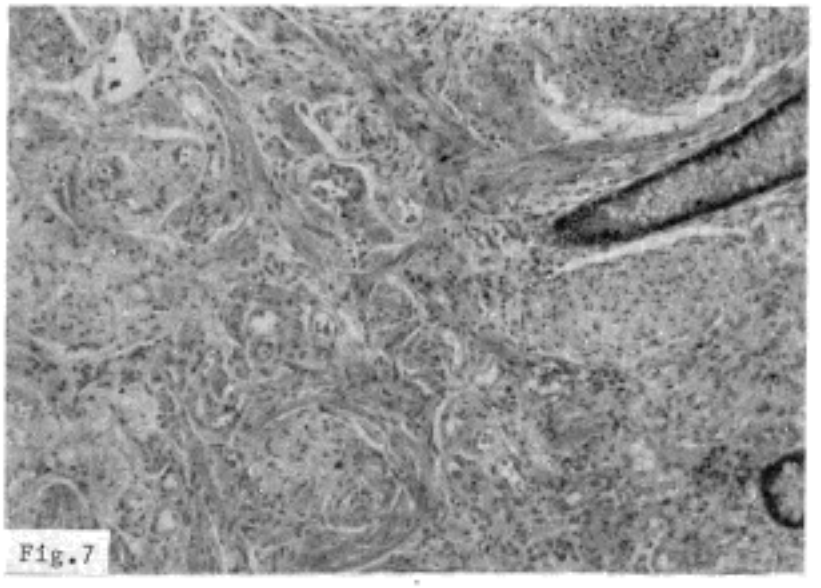

Fig. 7. Microscopic findings of appendix showing diffuse hyperplasia of nerve and smooth muscle fibers. Case 2. (H & E, ×100)

증식을 보였다(Fig. 7).

이들 세포는 면역효소염색에서 부분적으로 S-100에 양성이었고 부분적으로는 Desmin에 양성으로 신경세포와 근육세포의 증식이 함께 일어난 것으로 사려되었다. 피부생검에서는 전형적인 신경섬유종의 소견을 보였다.

고 안

von Recklinghausən's disease는 1882년 von Recklinghausen이 처음 기술한 질환으로 외배엽과 중배엽 기원의 조직을 침범하며 상염색체 우성형질(autosomol dominant trait)로 유전되는 과오종성병변(hamartomatous lesion)으로 알려져 있다[1,2]. 전형적인 예들에서는 액와부, 대퇴부, 종격동, 복막후강, 위장관등 전신에 산재되는 신경섬유종증과 café au lait spot로 불리우는 피부의 색소침착, 홍채의 색소성과오종인 Lisch nodule 등을 볼 수 있고[3] 그외에도 여러가지 형태의 선천성기형, 정신박약증(mental deficiency), 혈관성병변과 신경섬유초종(neurilemoma), 수막종(meningioma), 신경교종(glioma), 신경아세포종(neuroblastoma), 갈색세포종(pheochromocytoma), 갑상선수질암(medullary carcinoma)과 Wilms씨 종양등의 다양한 종양을 수반하기도 하며 30~50% 정도에서는 척추측만증(scoliosis), 과잉골성장, 이분척추(spina bifida), 이열두개(cranium bifidum)등의 골변화를 나타내기도 한다[1~4].

1956년 River 등이 1399예의 소장에 생긴 양성종양을 조사한 것에 보면 이중 90예(6.5%)가 신경섬유종, 신경섬유초종, 신경절성신경종과 같은 신경성종양이었고 14예만이 von Recklinghausen's disease와 수반되어 있었다[5]. 또한 Darling과 Welch가 132예의 수술로 적출된 소장종양에 대해서 조사한 보고에 보면 46예의 양성종양중 9예가 신경섬유종이었고 이중 한 예만이 von Recklinghausen's disease와 수반되어 있었다[6]. Ghrist의 보고에 의하면 29명의 von Recklinghausen's disease 환자중 4명만이 임상적으로 위장관계의 침범을 보여 주었다[7]. 이런 통계를 근거로 해서 Davis와 Berk는 다발성신경섬유종증 환자의 25%에서 위장관계의 신경섬유종이 발견되지만 반대로 위장관계 신경섬유종을 갖고 있는 환자에서는 15%만이 von Recklinghausen's disease를 갖고 있다고 하였다[1]. 1974년 Hochberg 등이 이미 문헌에 보고되어있던 32예와 저자들의 새로운 7예를 합한 39예의 위장관을 침범한 von Recklinghausen's disease를 검토한 것에 의하면 이때는 대개 점막보다는 장막 또는 근육층을 흔히 침범하였고 이중에서 신경섬유종이 30예, 평활근종이 5예, 육종이 2예, 신경절성신경종이 1예였으며 악성전환을 보인 신경섬유종이 6예였다. 또한 발생된 장소는 공장위, 회장, 십이지장과 대장, 충수돌기, 장간막의 순서로 되어 있었고 다발성침범을 보인 경우도 있었다[2]. 본 증례보고의 2예도 모두 장막쪽을 침범했고 증례 1은 공장(jejunum)에 증례 2는 회장(ileum)에 각각 발생하였다. 이와같이 위장관계를 침범한 von Recklinghausen's disease때 신경섬유종이나 신경절성신경종이 출현하게 되는 기전에 대해서는 정확히 모르지만 최근에는 von Recklinghausen's disease 환자의 혈청에서 nerve growth factor의 증가를 볼 수 있고[8,9] 이것은 특히 말초성(peripheral type)의 von Recklinghausen's disease때 보다는 중추신경계나 기타 내부장기의 침범이 있는 중심성(central type)인 경우에서 흔히 볼 수 있으며[10] 이런 사실이 von Recklinghausen's disease의 50% 정도에서 전 위장관계에 나타나는 Auerbach's plexus와 같은 신경절증식과 신경절성종양형성의 기초가 된다는 연구가 있고[9] 이 nerve growth factor는 육종, 뱀독소와 chick embryo의 spinal-axial region 등에서 부터 추출해 낼 수 있으며 가장 좋은 근원은 쥐의 악하선으로 알려져 있다[9]. 이것의 정확한 생리학적 역활과 합성되는 장소에 대해서는 확실치 않으나 특정한 항혈청을 new born mice에 주사한 경우에 자율신경의 변성을 초래하는 것으로 되어 있다. 또한 사람에서는 신경아세포종과 von Recklinghausen's disease의 혈청에서 증가되어 있는 것

으로 알려져 있는데[9,11] 이런 nerve growth factor의 증가가 정확히 어떤 영향을 미치는가는 확실치 않지만 이것이 환자에서 신경세포의 과잉성장을 초래하고 따라서 어떤 유전적결함과 관계가 되며 신경성종양의 형성을 초래할 것이라고 추측하고 있다[9]. 실제로 증례 1에서는 제일 큰 종양이외에 작은 종괴들은 근육층사이의 신경절에서부터 유래되는 것이 확실하였으며, 증례 2에서는 층수돌기에서 점막하층에 심한 신경절과 근육세포가 함께 증식되어 있음을 관찰하여 피부에서와 같이 위장관에서도 신경섬유의 전반적인 과오종성증식이 이들 종양의 기원이 된 것으로 사려되었다.

결 론

연자들은 최근 피부, 홍채 및 위장관에서 신경섬유종증이 입증된 von Recklinghausen's disease에 병발한 장관의 신경절성신경종과 평활근육종 각각 1예씩을 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Davis GB, Berk RN: *Intestinal neurofibromatosis in von Recklinghausen's disease. Am J Gastroenterology 60:410, 1973*
2) Hochberg FH, Dasilva AB, Galdabini J, Richardson EP: *Gastrointestinal involvement in von-Recklinghausen's neurofibromatosis. Neurology 24:1144, 1974*
3) Robbins SL: *Pathologic basis of disease. 3rd edition. Philadelphia, WB Saunders, 1984, p138*
4) Donnelly WH, Sieber WK, Yunis EJ: *Polypoid ganglioneurofibromatosis of the large bowel. Arch Pathol 87:537, 1969*
5) River L, Silberstein J, Tope JW: *Benign neoplasms of the small intestine: A critical comprehensive review with reports of 20 new cases. Int Abstr Surg 102:1, 1956*
6) Darling RC, Welch CE: *Tumors of the small intestine. N Eng J Med 260:397, 1959*
7) Ghrist TD: *Gastrointestinal involvement in neurofibromatosis. Arch Int Med 112:357, 1936*
8) Rosai J: *Ackerman's surgical pathology. 6th edition. St. Louis, Mosby company, 1981, p1430*
9) Schenkein I, Bueker ED, Helson L, Axelrod F, Dancis J: *Increased nerve growth stimulating activity in disseminated neurofibromatosis. N Eng J Med 290:613, 1974*
10) Fabricant RN, Todaro GJ: *Increased levels of a nerve growth-factor cross-reacting protein in "central" neurofibromatosis. Lancet 1:4, 1979*
11) Bill AH, Seibert ES, Beckwith JB, Hartmann JR: *Nerve growth factor and nerve growth stimulating activity in sera from normal and neuroblastoma patients. J Nat Cancer Inst 43: 1221, 1969*

=Abstract=

Gastrointestinal Tumors Associated with von Recklinghausen's Neurofibromatosis

—A report of two cases—

Mee Ja Park, M.D., **Hye Yeon Kim**, M.D., **Nam Hee Won**, M.D., **Insun Kim**, M.D., **Kap No Lee**, M.D. and **Seung Yong Paik**, M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University

Neurofibromatosis, first clearly described by von Recklinghausen in 1882, is a dominantly inherited mesodermal and ectodermal dysplasia with a broad spectrum of clinical findings.

Most common is the classical neurofibromatosis, which has three major features: (1) multiple neural tumors dispersed anywhere on or in the body; (2) numerous pigmented skin lesions, some of which are "café au lait" spots; and (3) pigmented iris hamartomas also called Lisch nodules. Other lesions sometimes seen in patients with von Recklinghausen's disease include congenital malformations of various types, vascular lesions, neurilemoma meningioma and other intracranial neoplasms, pheochromocytoma, medullary carcinoma of thyroid gland, neuroblastoma, ganglioneuroma and Wilms' tumor.

Approximately 10% of the patients with neurofibromatosis have the gastrointestinal tract tumors as neurofibroma, ganglioneuroma and leiomyoma. Some of them show evidence of malignancy.

Increased activity of the protein "nerve growth factor" in the sera of the patients with disseminated neurofibromatosis has been reported. We would like to report here two cases of von Recklinghausen's neurofibromatosis with involvement of the gastrointestinal tract.