

## 선천성 악성 흑색 세포성 신경초종

—1 예 보고—

전남대학교 의과대학 병리학교실

박종태 · 박창수 · 정상우 · 조규혁

### 서 론

악성 신경초종(malignant schwannoma)은 말초신경이나 중추신경을 따라 발생하는 신경의 원발성 종양으로서 국소적인 침윤이나 원격 전이를 하며 일부에서는 von Recklinghausen's disease와 병발 된다고<sup>1,2)</sup> 알려져 있다.

한편 melanin 색소를 함유하는 악성 신경초종은 교감신경을 따라 발생하는 매우 희귀한 종양으로서 1934년 Millar<sup>3)</sup>에 의해 malignant melanotic tumor of ganglion cells라고 처음으로 기술되었고, 최근 Fu<sup>4)</sup>등에 의해 primary malignant melanocytic tumors of sympathetic ganglia라고 보고되었다. Lowman<sup>5)</sup>과 Men-nemeyer<sup>6)</sup>등은 성인에서 볼 수 있는 종양이며 후횡격동, 후복막강, 쇄골상부 등에서 흉추와 요추의 교감신경을 따라 관찰되었다고 하였다.

그러나 선천적으로 발생한 예는 보고된 바 없으며 말초신경에 발생한 경우는 AFIP<sup>7)</sup>에 9세 남아의 완관절에 발생한 1예가 있을 뿐이다. 최근 저자들은 좌측 족관절에 발생한 선천성 악성흑색 세포성 신경초종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례 보 고

환아는 젊은 부부(부: 26, 모: 22)의 첫째 남아로서 양측 가계에 특이할 선천성 기형이나 종양등의 가족력은 없었다. 환아는 35주에 가정분만되었으며 출생시 체중과 Apgar score는 알 수 없었으나 분만 직후 울음소리는 경

쾌하였다고 한다. 그러나 출생시 좌측 족관절 신전부에 종괴가 관찰되어 생후 2일째에 내원하였다.

**이학적 소견:** 입원당시 체중 2,000 gm, 신장 41 cm, 두위 30 cm, 흉위 27 cm였으며 양측 손바닥에 Simian 선을 볼 수 있었고, 좌측 족관절 신전부에 6×10×10 cm의 흑갈색 종괴가 짧고 좁은 줄기로 연결되어 있었다. 양측 족관절과 슬관절의 운동제한은 없었으며 신경학적 검사는 정상이었다.

**검사 소견:** 말초혈액소견상 RBC  $1.36 \times 10^6/\text{mm}^3$ , Hb 13.7 g/dl, Hct 40.5%, WBC  $13,900/\text{mm}^3$  (neutrophil 44%, eosinophil 13%, lymphocyte 33%, monocyte 10%), PLT  $1.17 \times 10^5/\text{mm}^3$ 였다. 혈액생화학적 검사상 간기능은 정상이었으며 LDH도 317U로 정상이었다. 혈청 전해질은 Na 124 mEq/L, K 5 mEq/L, Cl 95 mEq/L, Ca 4.7 mEq/L이었고, BT, CT, PT등은 모두 정상이었다. 또한  $\alpha$ -fetoprotein은 480 ng/ml(정상 < 30 ng/ml), CEA는 24.56 ng/ml(정상 < 3 ng/ml)로 증가되었다. 방사선 검사상 흉부 X-선 및 단순두부 X-선에서는 이상소견을 볼 수 없었고 long bone study에서는 좌측 하지 족관절부위에 석회화가 없는 커다란 연조직 종괴가 보였으나, 골과 관절에는 이상 소견이 없었다(Fig. 1).

**치료 및 경과:** 입원 4일째에 전신 마취하에서 완전 적출술을 시행하여 아무런 합병증 없이 8일 후에 퇴원하였다. 그후 15개월만에 동일 부위에 종양이 재발하였다.

### 병리학적 검색

**육안소견:** 짧고 좁은 종괴의 줄기는 피하조직에 국한되었으며 크기는 장경 10 cm, 단경 6 cm였다. 할면은 섬유주 형태를 이루어 단단하였고 전반적으로 회백색을 띠

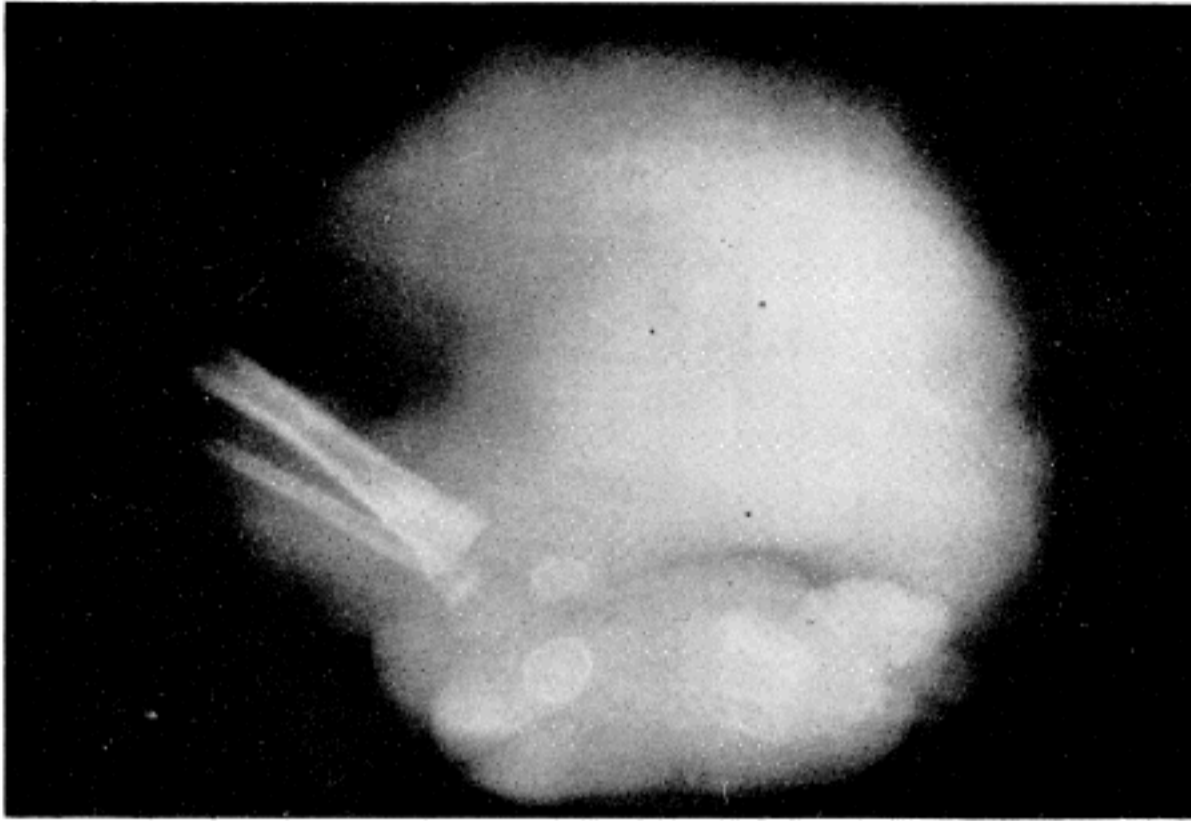


Fig. 1. Roentgenogram of left leg and foot showing soft tissue mass without calcified foci or bony destruction.

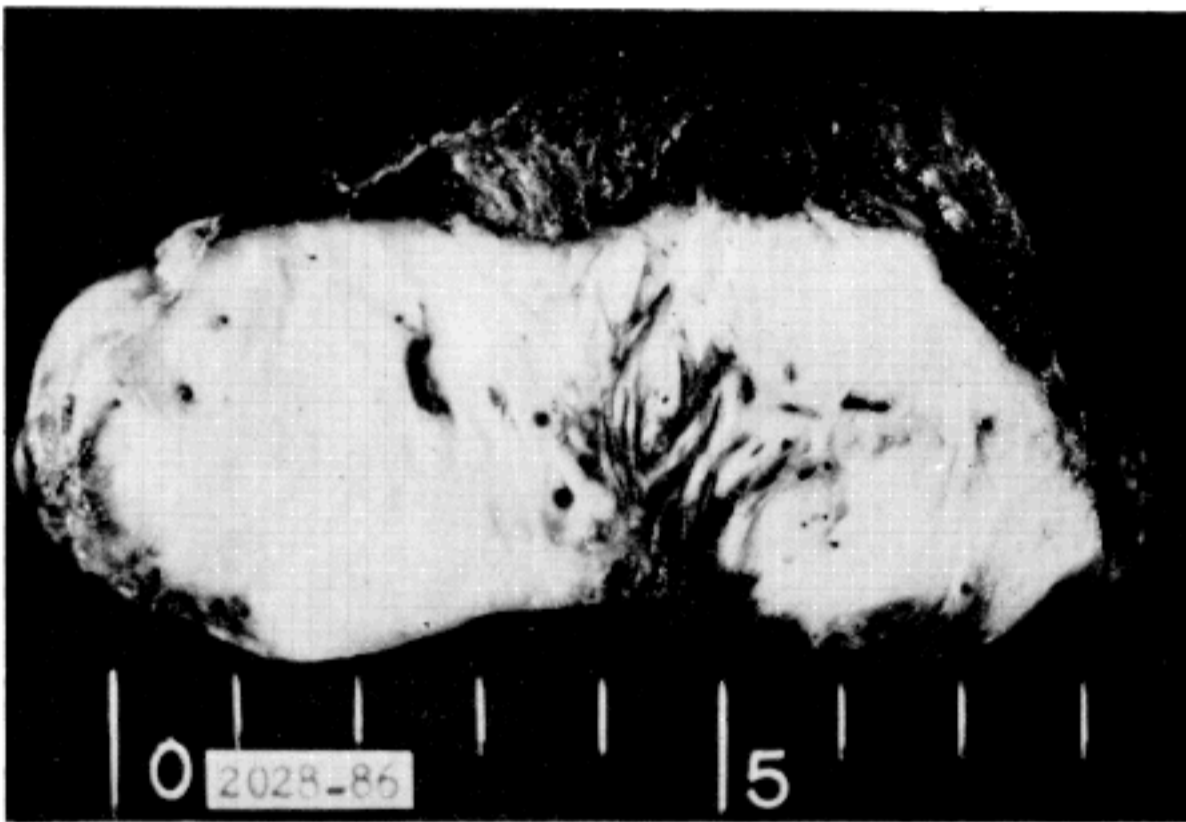


Fig. 2. The cut surface is trabeculated with areas of dark brown appearance in whitish background of mass.

었으나 갈색이 섞여서 관찰되었다. 표면은 암적색을 정하였고 조직이 잘 부스러졌다(Fig. 2).

재발된 종괴는 결절모양이었으며 피하조직과 인대주위에 침윤되는 양상을 정하였다(Fig. 3).

**광학현미경소견 :** 종괴의 주변부는 혈관이 풍부하였고, 염증세포가 침윤되면서 괴사 되었다. 혈관 주위에는 핵과 세포질이 풍부한 세포들이 군집되었고(Fig. 4), 종괴 중심부의 세포는 주로 방추형의 핵과 가느다란 물결모양의 세포질을 가졌으며 풍만한 세포들이 가끔 관찰되

었다. 부분적으로 성긴 세포 배열을 하고 점액 변성된 곳도 관찰되었다. 종양의 많은 부위에서 물결모양의 방추형 종양세포와 함께 핵분열 과정중의 세포들과 갈색소를 가진 세포들이 상당수 흩어져서 관찰되었다(Fig. 5,6). 일부 혈관은 초자양 또는 점액성 변화를 보였으며 혈관 주위로 세포들이 더욱 조밀하게 밀집되었다.

Reticulin 염색상 reticulin 섬유가 개개의 세포를 둘러싸고 있었고(Fig. 7), Masson trichrome 염색에서는 교원섬유질이 풍부하였다.

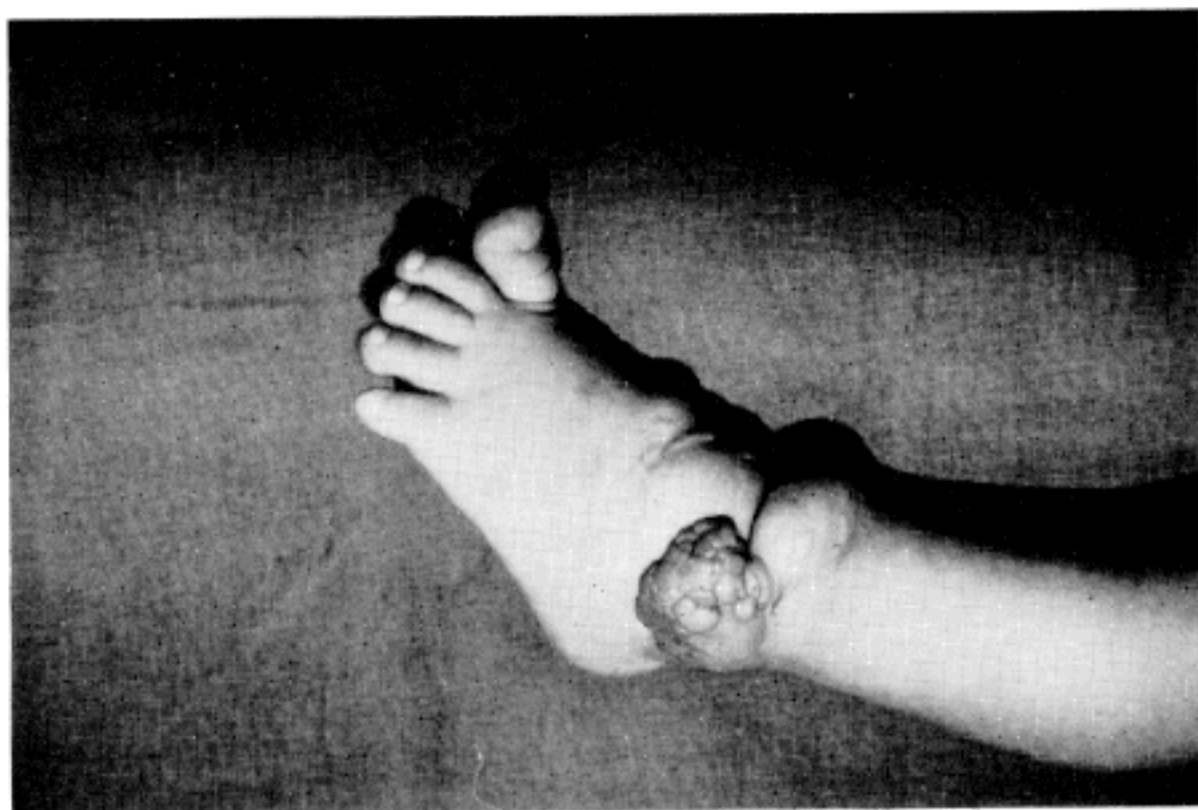


Fig. 3. Recurred mass, lobulated and nodular.

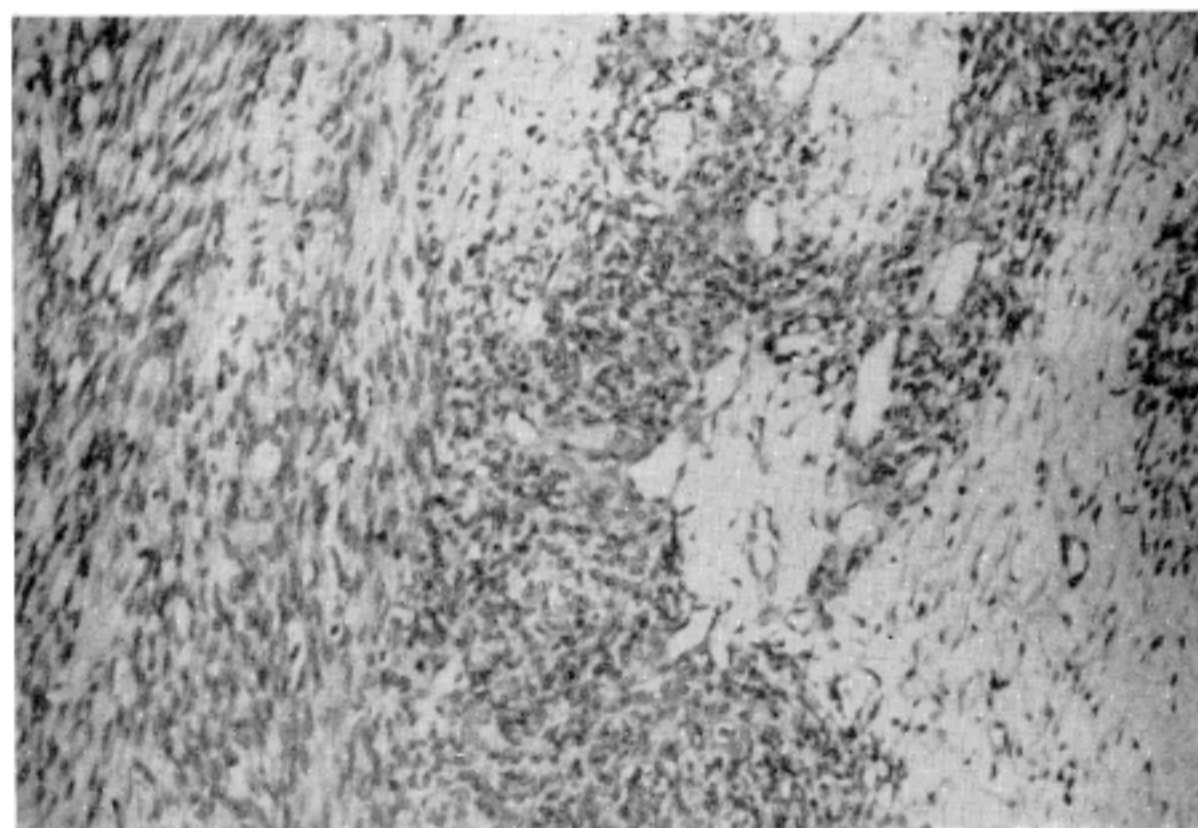


Fig. 4. Pulp cells are aggregated in perivascular area with some myxoid change. (H&E, x200)

재발한 종괴에서는 지방조직 사이로 종양세포들이 침윤하는 양상을 띠었으며 melanin 색소를 갖는 세포들과 핵분열 세포들이 혼재되어 관찰되었다(Fig. 8).

**전자현미경적 소견 :** 처음 적출된 종양은 10% 중성 완충 formalin에 고정된 조직을, 재발하여 적출된 종양은 수술후 즉시 세절하여 Karnovsky 용액에 고정하였다. 통상적인 방법으로 Epoxy resin 포매조직을 만들어 1 $\mu$ m 두께의 절편을 만들고 toluidine blue로 염색하여 전자현미경으로 관찰하고자 하는 부위를 결정하였다. 동부위

를 80 nm의 절편으로 만들어 lead citrate와 uranyl acetate로 이중 염색한 후 Hitachi HU 12 전자현미경을 이용하여 가속전압 75KV 하에서 검색하였다.

종양세포의 세포막은 기저판(basal lamina)으로 싸여 있었고 세포질 돌기가 있었다. 다양한 성숙단계의 melanosome을 함유한 세포에서도 기저판을 볼 수 있었고(Fig. 9,10), 종양 세포와 melanosome을 함유한 세포 주위에는 교원 섬유질이 풍부하였으며 periodicity는 대부분 150 nm이었다. 종양세포의 세포 소기관은 사립

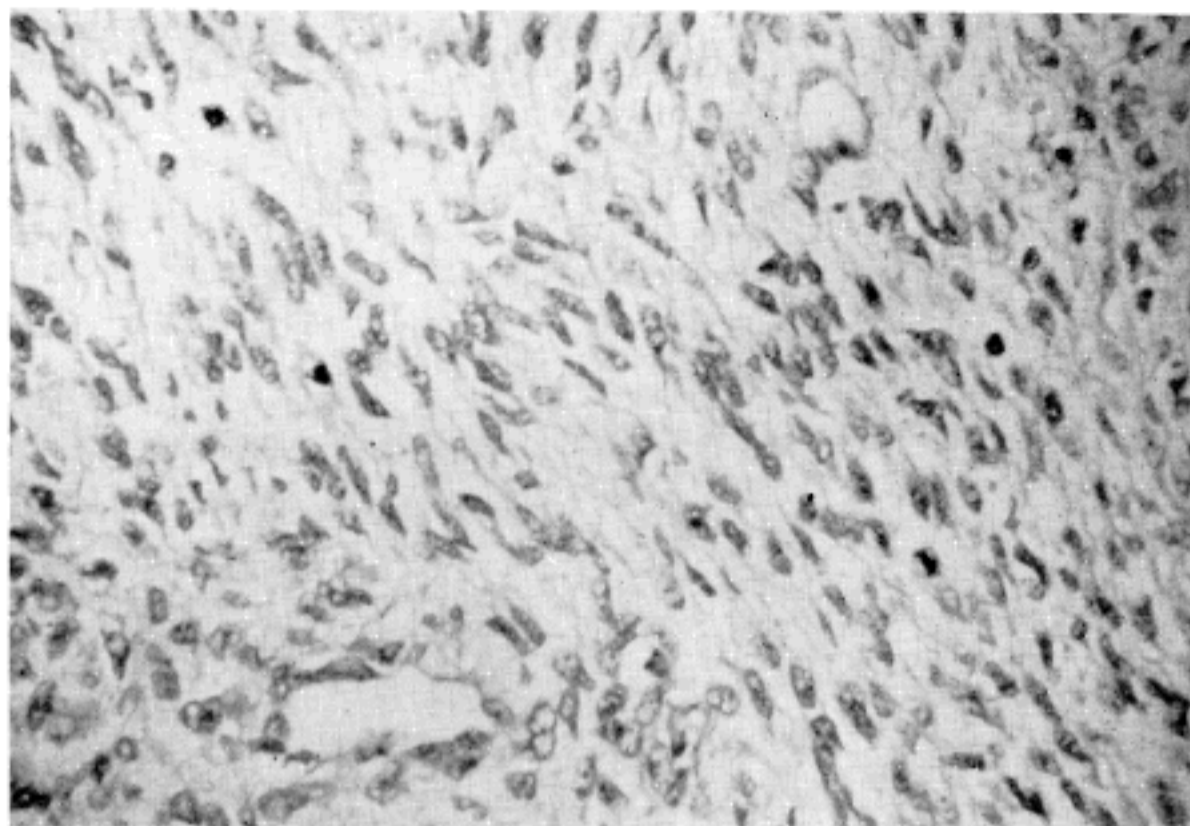


Fig. 5. Mitotic cells are abundant. (H&E, x400)

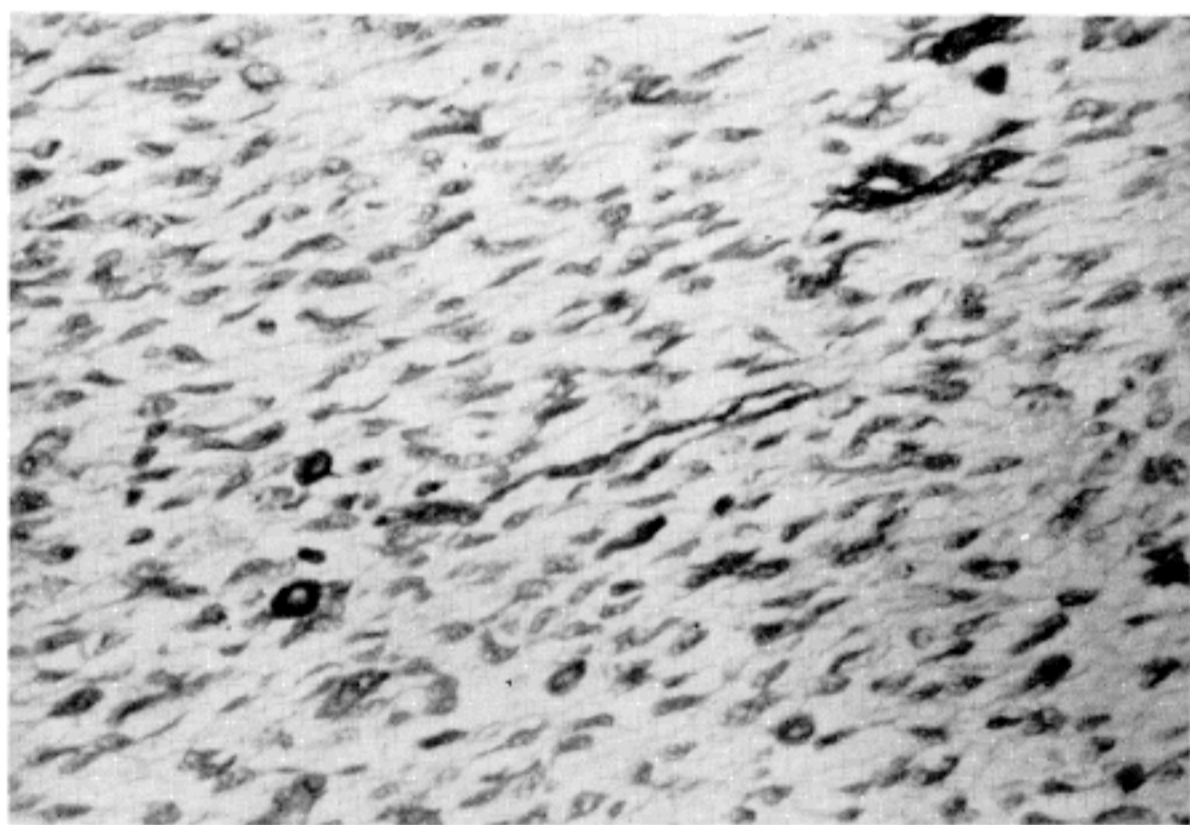


Fig. 6. Melanin pigment-laden cells are mixed with schwann cells. (H&E, x400)

체, 조면내형질망 등이 소수 관찰되었다.

재발 전이나 후의 종양에서 광학 및 전자현미경적 검색 소견은 유사하였다.

### 고 찰

악성 신경초종 (malignant schwannoma)은 말초신경이나 중추신경을 따라 발생하는 신경의 원발성 종양으로, 국소적인 침윤이나 원격전이를 하며 일부에서는 von

Recklinghausen's disease와 병발된다고<sup>1,2)</sup> 알려져 있다.

한편 melanin 색소를 함유하는 악성 신경초종은 교감신경을 따라 발생하는 매우 희귀한 종양으로서 1934년 Millar<sup>3)</sup>에 의해 malignant melanotic tumor of ganglion cells라고 처음으로 기술되었고, 최근 Fu등<sup>4)</sup>에 의해 primary malignant melanocytic tumors of sympathetic ganglia라고 보고되었다. Lowman 과<sup>5)</sup> Mennenmeyer<sup>6)</sup>등은 성인에서 볼 수 있는 종양이며 후

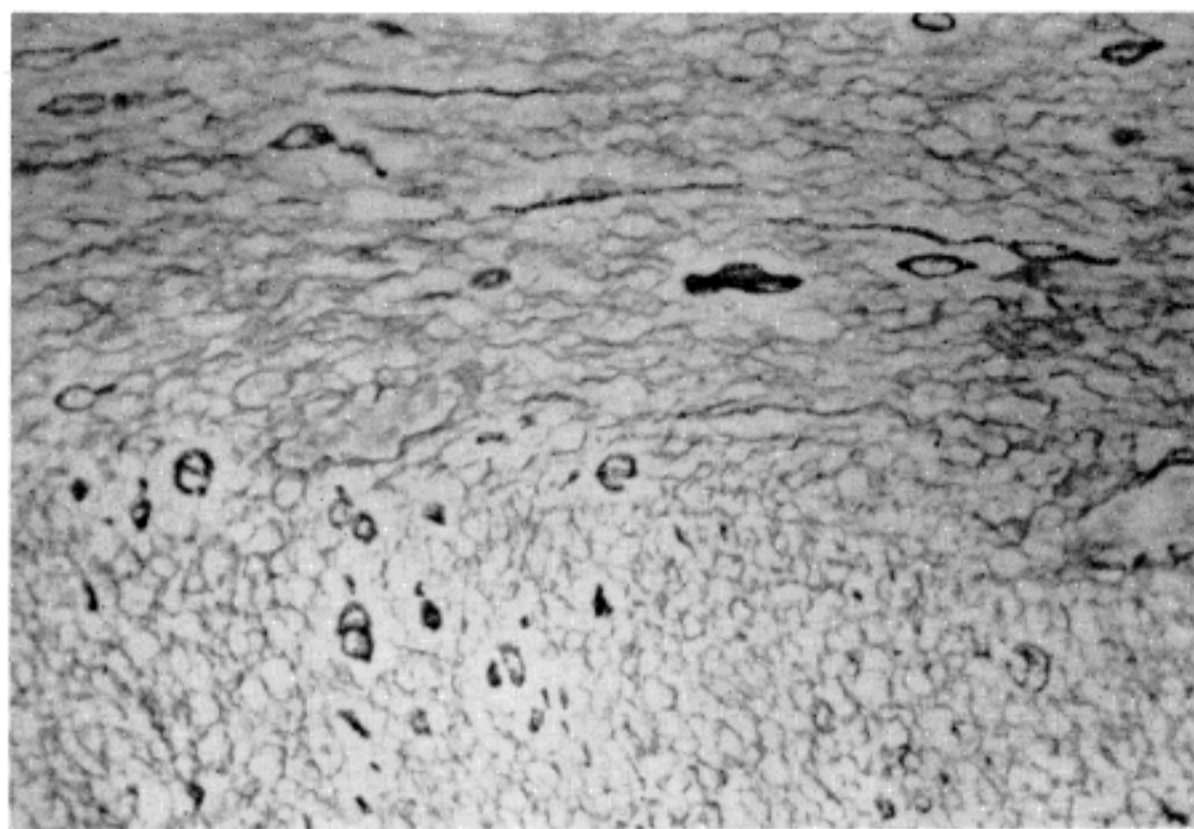


Fig. 7. Reticular fibers are abundant the individual cells. (H&E, x200)

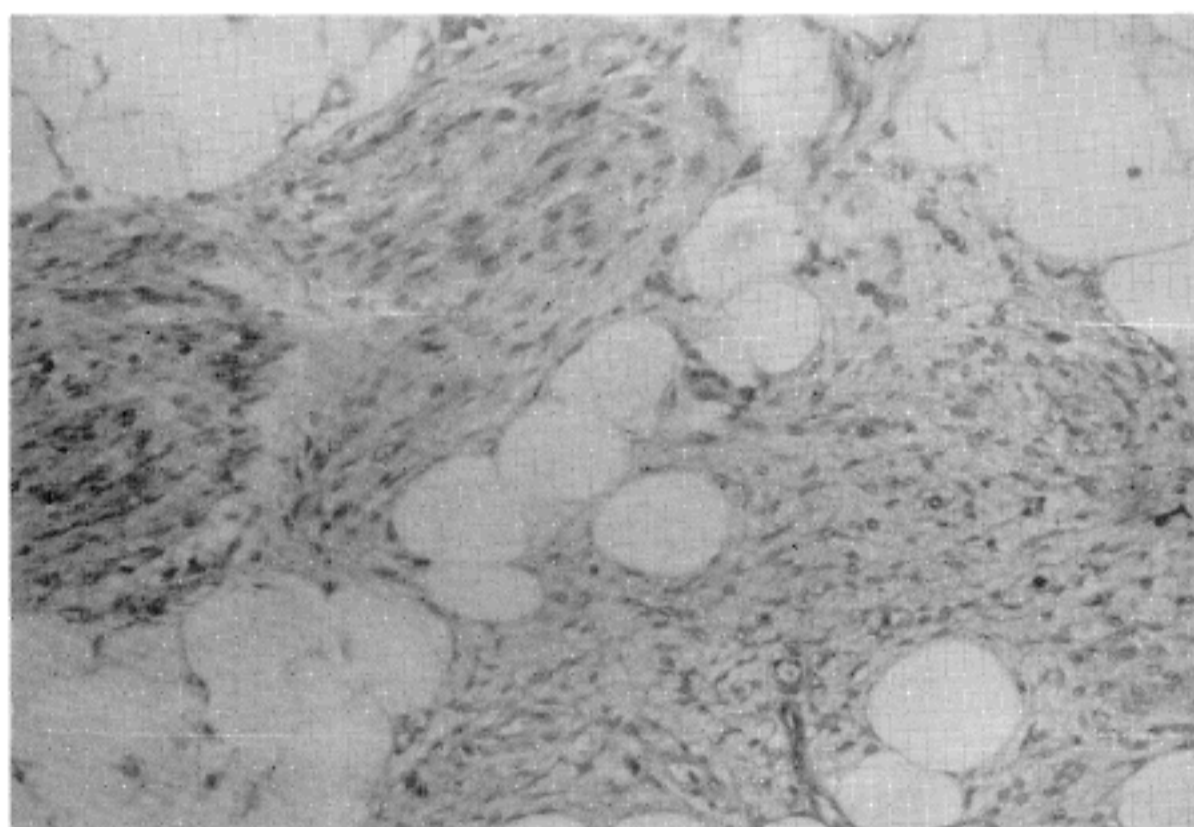


Fig. 8. In recurred mass, spindle cell aggregates with myxoid appearance are infiltrated and melanin pigment-laden cells are mixed (H&E, x200)

황격동, 후복막강, 쇄골상부 등에서 흉추와 요추의 교감 신경을 따라 관찰되었다고 하였다. Bjorneboe<sup>8)</sup>가 von Recklinghausen's disease 환자에서 처음으로 melanocytic schwannoma를 보고하였고 Hodson<sup>9)</sup>이 피부나 피하조직에서 떨어진 조직에서, Dastur<sup>10)</sup>등은 두개강 내에서 melanocytic acoustic neurilemmoma를, Theodossiou<sup>11)</sup>등은 복강내 신경절에서 melanocytic schwannoma와 유사한 종양을 기술하였으며 그외에 melanin 색소를 함유하는 신경초 기원의 종양들이 드물게 보고되

고 있다. 그러나 선천적으로 말초신경에 발생한 예는 보고된 바 없었고 AFIP<sup>7)</sup>에 9세 남아의 완관절에 발생한 예만 있을 뿐이다.

본 예는 선천성으로 족관절에 발생한 흑색 세포성 신경초종으로서 매우 희귀하고 흥미있는 종양이라고 생각되었다.

Melanin 색소는 정상적으로 피부의 흑색세포와 모반 세포 그리고 연막 특히 후두와 뇌간의 색소신경원, 교감 신경절과 척추신경절에서 볼 수 있으며, 질환 중에서는

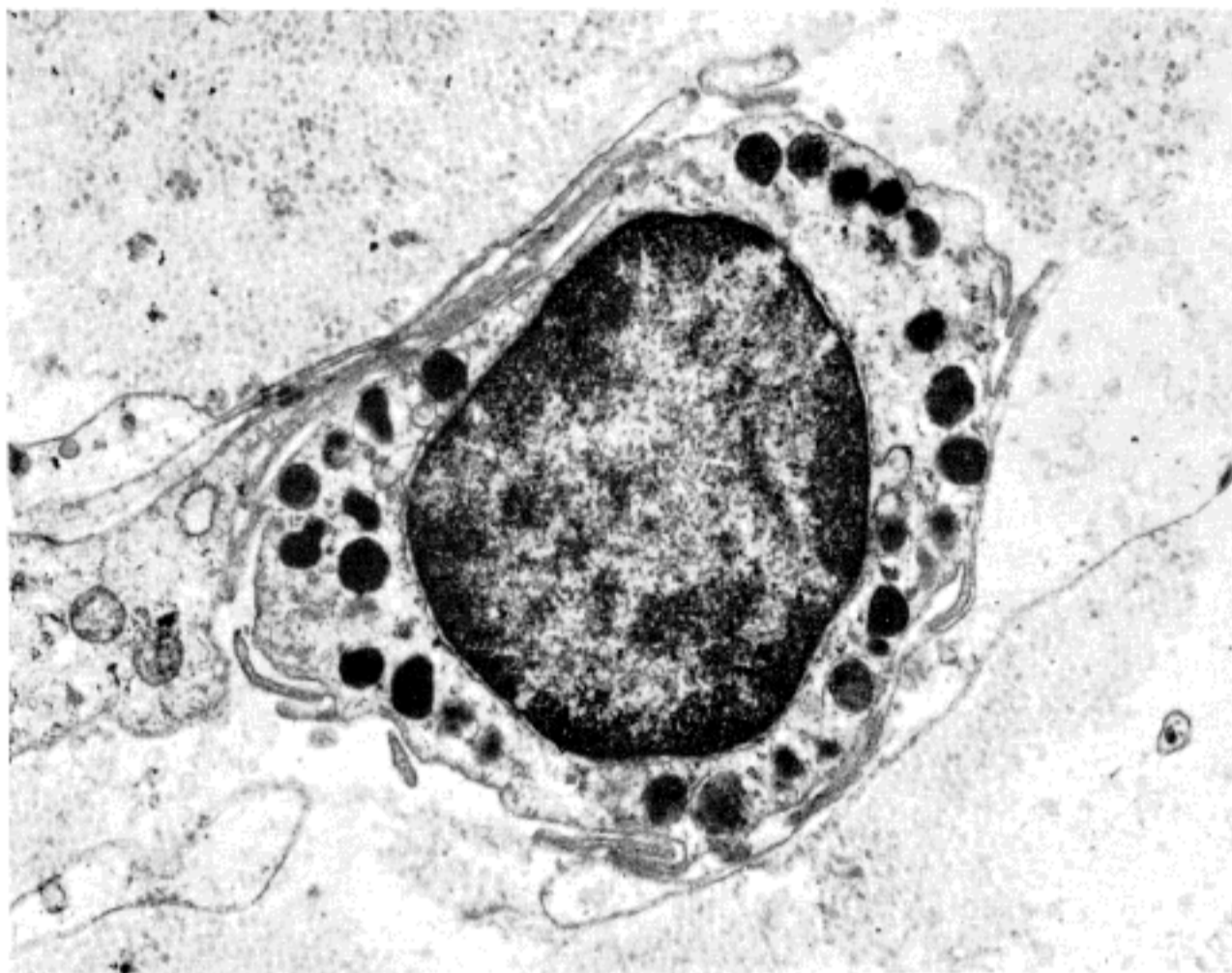


Fig. 9. Abundant cytoplasmic processes are long and slender and melanosomes are in various stages of its maturation. Uranyl acetate and lead citrate. (x20,500)

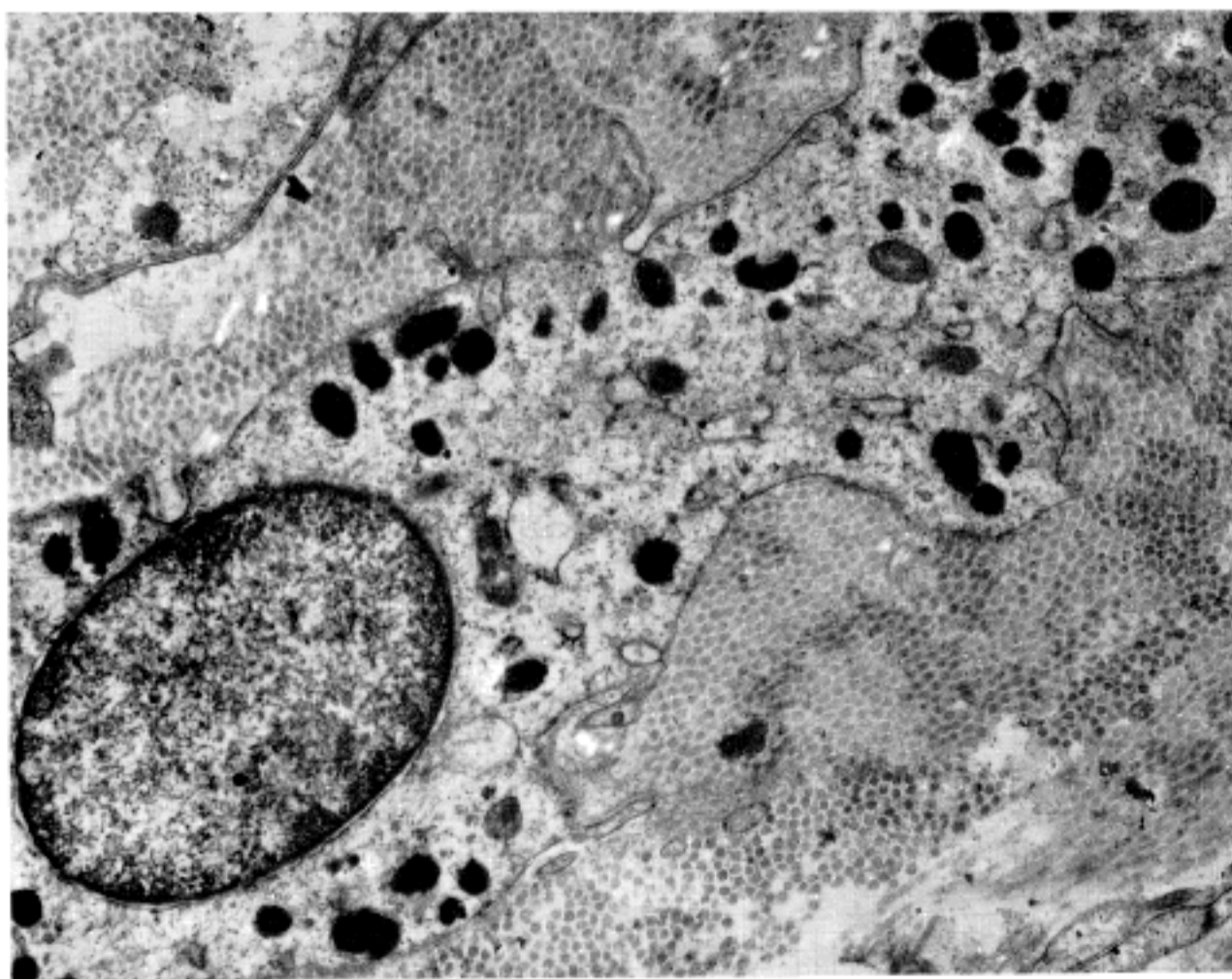


Fig. 10. Collagen fibers are abundant and basal lamina is prominent in cellular membrane. Melanosomes are also in various stages of its maturation. Uranyl acetate and lead citrate. (x22,500)

선천성 또는 후천성 모반과 흑색종 등에서 볼 수 있고 신경계 종양 중에서는 흑색 세포성 수막종<sup>13)</sup>, 수막 흑색종<sup>14)</sup>, 수막의 악성 흑색종<sup>15)</sup>, 흑색 세포성 신경초종이나 신경섬유종 등<sup>7,9,11,16,17)</sup>에서 볼 수 있다.

일반적으로 신경초세포와 흑색세포는 신경등(neural crest) 조직으로부터 기시하는 것으로 알려져 있고<sup>18,19,20)</sup>, 신경초세포와 흑색세포사이의 배형성(embryogenesis)에 있어서 그 유사성이 많이 검토되고 있으며<sup>12,21~24)</sup> 피부 종양에서 두 세포의 형태학적 특징에도 유사성이 있다고 하였다<sup>22,23)</sup>. 말초 신경계의 흑색 세포성 신경초종에서 melanin 색소의 기원에 대하여는 논쟁이 많으나<sup>9,10,12,16,17,25,26,27)</sup> 여러 가지 가설을 요약하면 첫째로는 종양내에 이소성 흑아세포가 있다는 설<sup>9)</sup>, 둘째로는 종양 내의 신경초세포가 흑색세포로 변형된다는 설<sup>27)</sup>, 셋째로는 조직학적으로 기원이 같은 두 종류의 세포가 혼재되어 종양을 형성한다는 설<sup>9)</sup>, 넷째로는 신경초세포가 melanin 색소를 탐식한다는 설<sup>10)</sup> 등이 있다. 본 예의 전자현미경적 검색에서 기저판으로 싸인 신경초종 내에 성숙의 여러 단계에 있는 melanosome들이 관찰되

어 탐식에 의한 흑색 세포성 신경초종 보다는 신경초세포가 흑색세포의 특징을 갖는 것으로 추측되어 두번째 가설인 종양 내의 신경초세포가 흑색세포로 변형되었다는 가설<sup>27)</sup>이 더 합리적이라고 생각되었다.

종양 세포막에서 관찰되는 기저판은 신경초종양의 진단에 도움을 주는 특징적인 소견이라고 하였고<sup>12,24)</sup>, 교원 섬유에서 일정한 주기성(periodicity)을 발견하는 것도 의의가 있다고 하였으며, 이를 Luse body (fibrous long spacing collagen)라고 하였다<sup>28)</sup>. 본 예에서 교원 섬유는 매우 풍부하였으며 그 주기성은 대부분 150 nm 이어서 신경초 세포 종양에 부합된다고 할 수 있다.

본 증례와 감별대상이 되는 질환으로는 색소성 신경섬유종, 선천성 모반, 청색 모반 등이 있다. 색소성 신경섬유종은 육안적으로 잘 경계되어 있지 않고 구성세포가 다양한 반면 흑색 세포성 신경초종은 신경초세포로만 구성되어 있고 전자현미경적 검색에서 섬유아세포 등이 발견되지 않는 점으로 미루어 감별될 수 있다. 선천성 모반과 청색모반 역시 육안상 각이 있는 종괴로 관찰되기는 힘들고 광학현미경상 물결 형태의 세포, 고형 세포성

Table 1. Reported cases of melanotic nerve sheath tumor

Tumor location	Authors	Age (yr)	Sex	Site	Diagnosis	Treatment	Follow-up
Peripheral	Bjerneboe	37	M	Skin	N*	Biopsy	Died of melanosarcoma
	Hodson	27	M	Mandible	S*	Total excision	—
	Dible	9	M	Scalp	N	Total excision	—
	Shillitoe	20	F	Buttock	S	Total excision	No recurrence at 1 yr
	Bird & Willis	22	F	Eyelid	N	Subtotal excision	Recurred at 1 & 6 yr ; well at 9 yr
	Bird & Willis	25	M	Neck	N	Subtotal excision	Died 2 days postoperatively
	Bird & Willis	66	F	Foot	N	Total excision	No recurrence at 2 yr
	Bird & Willis	38	M	Perineum	N	Total excision	No recurrence
	Bird & Willis	29	F	Wrist	N	Total excision	No recurrence at 12 yr
	Bird & Willis	47	F	Nose	N	Total excision	—
	Theodossiou & Segditsas	34	F	Intra-abdominal ganglia	S	Total excision	Well at discharge
Central	Dastur et al.	38	M	8th cranial nerve	S	Subtotal excision	Recurred at 8 mo ; patient died **
	Mandybur	59	M	T-7 root, extradural	N	Subtotal excision	Recurred at 4 mo ; well at 20 mo
	Bagchi et al.	40	M	T-7 root, intradural	S	Total excision	—
	McGavran et al.	12	M	T-7 root, intradural	N	Total excision	No recurrence at 2 yr
	McGavran et al.	49	F	C-8 root, intradural	S	Total excision	No recurrence at 18 mo

\* N, neurofibroma ; S, schwannoma

\*\* Death followed a second operation, at which time brain stem compression by recurrent tumor was seen.

부위와 조성 점액성 부위의 혼합 등이 없으며 망상섬유가 빈약하여 본 예와 감별될 수 있다. 또한 전자현미경적 검색에서 기저판으로 싸인 신경초세포를 발견함으로써 확실히 구분되리라 생각된다.

따라서 본 예는 육안소견, 광학현미경적 소견 및 전자현미경적 검색에서 흑색 세포성 신경초종에 부합된다고 할 수 있다.

문헌상 보고(Table 1)된 신경초 세포 기원의 흑색 세포성 종양 환자의 평균 연령은 34세(9세부터 66세)였고 여자보다는 남자에서 더 호발하였다. 그러나 중추신경계 종양의 80%는 남자에게서 발생하였다. 신경초종으로 진단된 6예 중 5예에서 종괴를 완전히 적출하였고 2개월에서 12년까지 예후 추적조사가 가능하였으며 재발이나 원격 전이는 없었다. 불완전하게 적출된 경우에는 가끔 재발하였으나 원격 전이는 없었다.

Mennemeyer<sup>6)</sup>은 흑색세포성 신경초종 3예를 보고하여 1예가 5년 후에 재발 하였으나 원격 전이가 없어서 본 종양의 악성도를 결정하기가 힘들다고 하였고, AFIP<sup>7)</sup>에서 보고한 예는 재발과 전이가 없어서 양성 종양일 것으로 생각되나 추적조사가 필요할 것이라고 하였다. 본 예에서는 핵분열세포가 많아서 조직학적으로 악성종양일 것으로 생각하였으나 원격 전이가 없었던 점으로 보아 예후가 좋을 것으로 추측하였으며, 15개월만에 재발한 것은 처음 종양적출이 불완전하였기 때문으로 생각된다. 그러나 이 종양의 악성도를 결정하기 위해서는 더 많은 예를 검색하고 예후 추적조사가 계속 되어져야 할 것이다.

### 결 론

선천적으로 발생된 족관절의 흑색 세포성 신경초종은 보고된 바 없으며 매우 흥미있는 증례라고 생각되었다. 본 종양을 광학 및 전자현미경적으로 검색하였으며 조직학적으로 악성 종양일 것으로 생각되었고 15개월동안 예후를 추적하여 재발되었음을 알았으나 악성도를 정확히 알기 위해서는 더 오랜기간 예후를 추적해야 될 것으로 추측된다.

### 참 고 문 헌

1) Stout AP: Tumors of the Peripheral Nervous Sys-

tem. Atlas of Tumor Pathology, series I, Washington DC, AFIP, 1949

2) Fisher ER, Wechsler H: Granular cell myoblastoma. A misnomer. Electron microscopic and histochemical evidence concerning its schwann cell derivation and nature (granular cell schwannoma). *Cancer* 19:936, 1962

3) Millar WG: A malignant melanotic tumor of ganglion cells arising from thoracic sympathetic ganglion. *J Pathol Bacteriol* 35:351, 1932

4) Fu YS, Kaye GI, Lattes R: Primary malignant melanocytic tumors of the sympathetic ganglia with an ultrastructural study of one. *Cancer* 36:2029, 1975

5) Lowman RM, LiVolsi VA: Pigmented (melanotic) schwannomas of the spinal canal. *Cancer* 46:391, 1980

6) Mennemeyer RP, Hammer SP, Tytus JS, Hallman KD, Rasis JE, Bockus D: Melanotic schwannomas: Clinical and ultrastructural studies of three cases with evidence of intracellular melanin synthesis. *Am J Surg Pathol* 3:3, 1979

8) Bjorneboe M: Primares Melanosarkom des Gehirns massenhaftenaevi pigmentosi der Haut, ausgedehnte Neurofibromatose der Hauthnerven, *Frank Z Pathol* 47:363, 1934

9) Hodson JJ: An inter-osseous tumor combination of biological importance-invasion of melanotic schwannoma by an adamantinoma. *J Pathol Bacteriol* 82:257, 1961

10) Dastur DK, Sinh G, Pandya SK: Melanotic tumor of the acoustic nerve. *J Neurosurg* 27:166, 1967

11) Theodssiou A, Segditsas T: Uber ein intra-abdominal gelegenes melanofisches Schwannom. *Zentralblc Allg Pathol*, 114:168-172, 1971

12) McGarvan WL, Sybert GW, Ballinger WE: Melanotic schwannoma. *Neurosurg* 2:47, 1978

13) Boldney E: The meningiomas, in Minkler J (ed): Pathology of the Nervous System, New York, McGraw-Hill, 2:2140, 1971

14) Seitelberger F: Pigmentary disorders, in Minkler J (ed) Pathology of the Nervous System. New York, McGraw-Hill 2:1324, 1971

15) Mulligan RM: Distal neurogenic tumors, in Minkler J (ed): Pathology of the Nervous System, New York, McGraw-Hill, 2:2114, 1971

16) Bird CC, Willis RA: The histogenesis of pigmented neurofibromas. *J Pathol* 97:631, 1968



- 17) **Shillitoe AJ:** *Melanotic schwannoma. J Pathol Bacteriol* 90:667, 1965
- 18) **Harrison RG:** *Neuroblast versus sheath cell in the development of peripheral nerves. J Comp Neurol* 37:123, 1924
- 19) **DuShane GP:** *An experimental study of the origin of pigment cells in amphibia. J Exp Zool* 72:1, 1935
- 20) **Rawels ME:** *Origin of pigment cells from the neural crest in the mouse embryo. Physiol Zool*, 20:248, 1947
- 21) **Masson P:** *Neuro nevi "blue". Arch De Vecch: Anat Patol* 14:1, 1950
- 22) **Masson P:** *My conception of cellular nevi. Cancer* 4:9, 1951
- 23) **Masson P:** *Melanogenic system: Nevi and melanomas. Pathol Ann* 2:351, 1967
- 24) **Spence AM, Rubinstein LJ, Conley FK, Herman MM:** *Studies on experimental malignant nerve sheath tumors maintained in tissue and organ culture systems. III Melanin pigment and melanogenesis in experimental neurogenic tumors: a reappraisal of the histogenesis of pigmented nerve sheath tumors. Acta Neuropathol (Berl)* 35:27, 1976
- 25) **Bagchi AK, Sarkar SK, Chakraborti DP, Roy CK:** *Melanotic spinal schwannoma. Surg Neurol* 3:79, 1975
- 26) **Graham DI, Paterson A, McQueen A, Milne JA, Urich H:** *Melanotic tumors (blue naevi) of spinal nerve roots. J Pathol* 118:83, 1976
- 27) **Mandybur TI:** *Melanotic nerve sheath tumors. J Neurosurg* 41:187, 1974
- 28) **Ghadially FN:** *Diagnostic electron microscopy of tumors p 140, 1 st ed. London, Boston 1980*

- 29) **Dible JH:** *Verocay bodies and pseudo-meissnerian corpuscles. J Pathol Bacteriol* 85:425, 1963

— Abstract —

### **Congenital Melanocytic Schwannoma in Ankle Joint Potentially Malignant**

—A case report—

**Jong-Tae Park, M.D., Chang-Soo Park, M.D., Sang-Woo Juhng, M.D. and Kyu-Hyuk Cho, M.D.**

*Department of Pathology, Chonnam National University Medical School*

Congenital malignant melanocytic schwannoma in ankle joint was not reported on literature and it was a very interesting case. Light microscopically, melanin-laden cells were mixed in abundant wavy spindle cells, some mitotic cells were also observed. Ultrastructurally, melanosomes in variable stages of development were scattered in the cytoplasm which had basal lamina. Collagen bundles were abundant in the intercellular connective tissue.

It was histologically malignant tumor and clinically recurred. But in non-congenital potentially malignant melanocytic schwannoma which had been reported, recurrence or distant metastasis were not noted.

So, further clinical survey may be necessary for evaluation of the malignant behavior of this neoplasm.

**Key Words:** Schwannoma, Congenital, Melanocytic, Ankle.