

# 유아의 흑색소성 신경외배엽성 종양

- 1증례보고 -

인하대학교 의과대학 부속 인하병원 해부병리과, 병리학교실\*, 치과학교실\*\*

주영채 · 김준미 · 황태숙\* · 김일규\*\*

## Melanotic Neuroectodermal Tumor of Infancy

- A case report -

Young Chae Chu, M.D., Joon Mee Kim, M.D., Tae Sook Hwang, M.D.\* and Il Kyu Kim, D.D.S., M.D.\*\*

Department of Anatomical Pathology, Pathology\* & Dentistry\*\* Inha Hospital, Inha University

The melanotic neuroectodermal tumor of infancy(MNTI) is a rare, usually benign, pigmented lesion which most frequently involves the maxilla. Skull, brain, and mandible are other craniofacial sites; this anatomic region accounts for 87% of all cases. The vast majority of MNTI, nearly 95%, present in infants of both sexes within the first year of life. Most cases of MNTI follow a benign course, with a 15% propensity for local recurrence. MNTI is regarded as a primitive neuroectodermal tumor with polyphenotypic differentiation.

We report a classical MNTI which occurred in left lower maxilla in 6-month old female infant. She developed an ill defined, firm swelling on the left alveolar ridge and gum during 3 weeks. Mass excision reveals ill defined, grayish-tan hard mass, measuring 2.0×1.6 cm. Microscopically, the tumor reveals irregular alveolar pattern of melanin-containing cuboidal cells and nests of small round cells. The immunohistochemical staining for melanoma-associated antigen, neuron-specific enolase and cytokeratin show positive reactions. Ultrastructural examination showed intracytoplasmic melanosome, tonofilament and desmosome. (**Korean J Pathol 1992; 26: 490~495**)

**Key Words:** Melanotic neuroectodermal tumor of infancy, Retinal anlage tumor

### 서 론

흑색소성 신경외배엽성 종양은 주로 1세 미만의 유아에서 두부에 발생하며 특히 상악골에 잘 오고 대부분 양성 경과를 보인다<sup>1-4)</sup>. 그러나 일부에서 부고환, 종격동, 허벅지, 어깨, 견갑골, 난소, 자궁, 말, 대퇴골 등에 발생한 예들도 있다<sup>3,4)</sup>. 약 15%에서 국소적으로 재발하고 드물게 원격전이도 하기도 한다<sup>4)</sup>. 이 종양은 주로 유아에 발생하고 임신 5주의 태아 망막과 그 형

태학적 소견이 유사하기 때문에 태아형성이상으로 인해 신경외배엽에서 유래한 종양으로 여겨지고 있다<sup>3)</sup>. 저자들은 최근 생후 6개월된 여아의 상악골에서 흑색소성 신경외배엽성 종양으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증 례 보 고

환자는 생후 6개월된 여아로서 입원 약 3주 전부터 발생한 좌측상부 치육의 용기를 주소로 내원하였다. 과거력과 가족력상 특이한 사항은 없었다. 이학적 소견상 전신 상태는 비교적 양호하였고, 좌측상부 치육의 용기로 얼굴의 좌우가 비대칭인 것외에는 모두 정상범위이었다. 환아는 입원 전 부분 생검을 하여 흑색

접 수: 1992년 3월 10일, 게재승인: 1992년 6월 8일  
주 소: 경기도 성남시 수정구 태평동 3309-327, 우편번호 461-192, 인하대학교 인하병원 해부병리과, 주영채

소성 신경외배엽성 종양으로 진단되어 수술받기위해 입원하였다.

입원당시 시행한 혈액 검사, 뇨 검사, 생화학 검사 소견은 모두 정상 범위였다. 방사선학적 검사에서, 안면 단층촬영 소견상 좌측 상악골 하부에 유치의 중절치, 측절치, 견치 및 유구치의 치근위에 골 파괴를 동반한 비교적 경계가 지워지는 구형의 연조직 밀도를 보이는 골 팽창성 병변이 인지되어(Fig. 1) 입원 제2일에 근치적 좌측 상악골 부분 절제술을 시행하였다.

병리학적 검사에서 부분 절제된 좌측 상악골의 크기

는 2.5×2.4×2.3 cm이었고, 절단면에서 경계가 불분명한 회갈색의 단단한 종양이 관찰되었으며 종양의 크기는 2.0×1.6 cm였다(Fig. 2). 광학 현미경학적 소견상

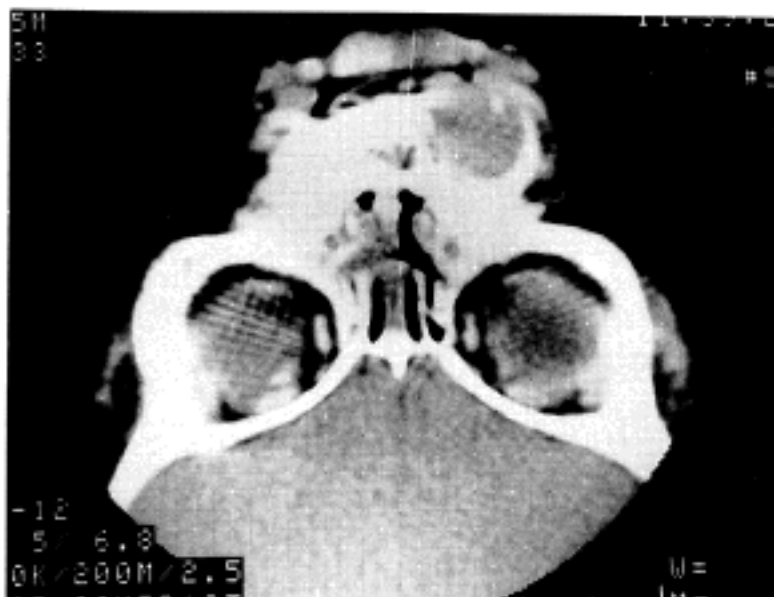


Fig. 1. Facial CT scan reveals an expansile soft tissue density with bone destruction in left anterior lower maxilla.

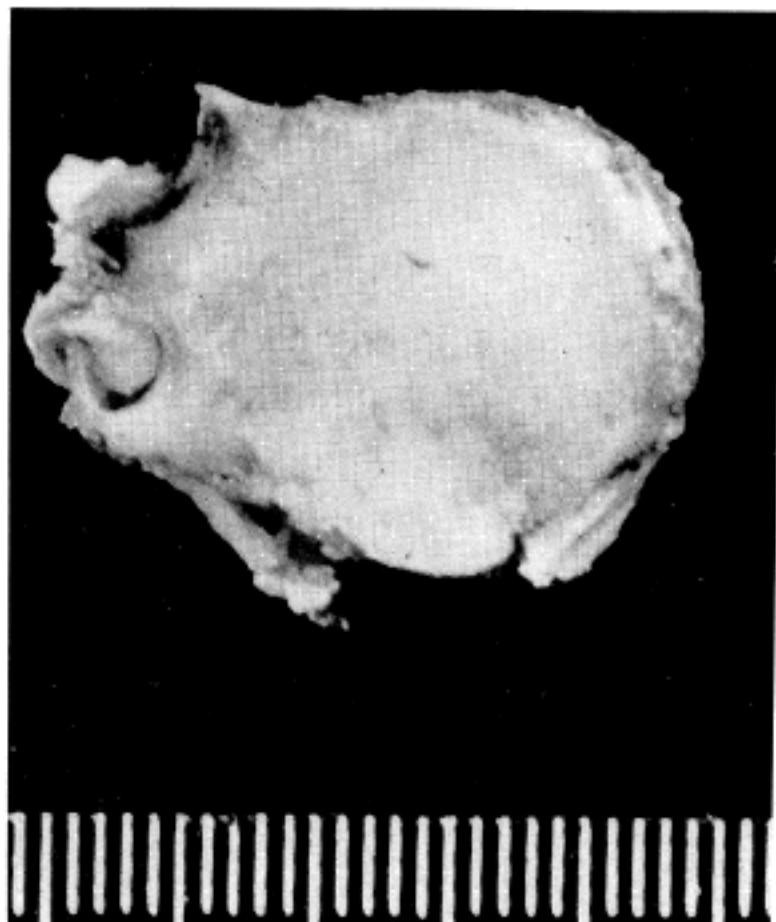


Fig. 2. A portion of maxilla shows ill-defined, gray-tan hard mass, measuring 2.0×1.6 cm.

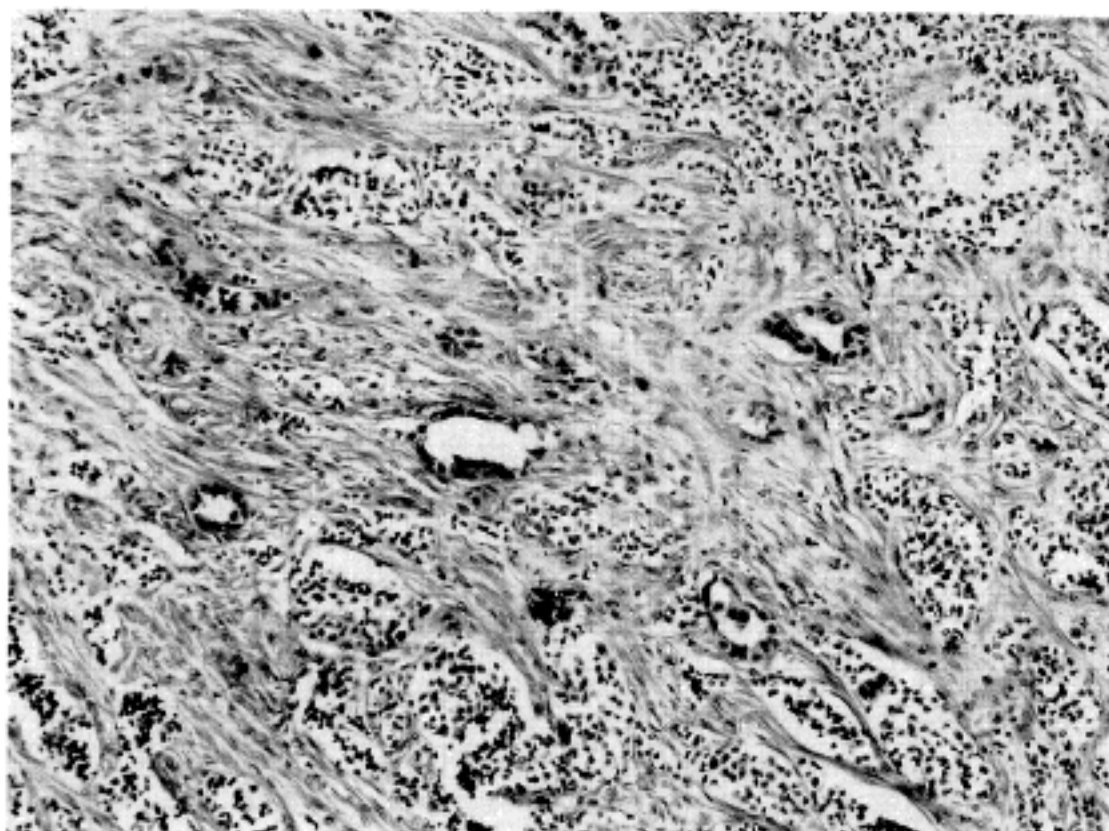


Fig. 3. The tumor infiltrates into the maxillary bone and shows alveolar and tubular structures, separated by a dense collagenous stroma.

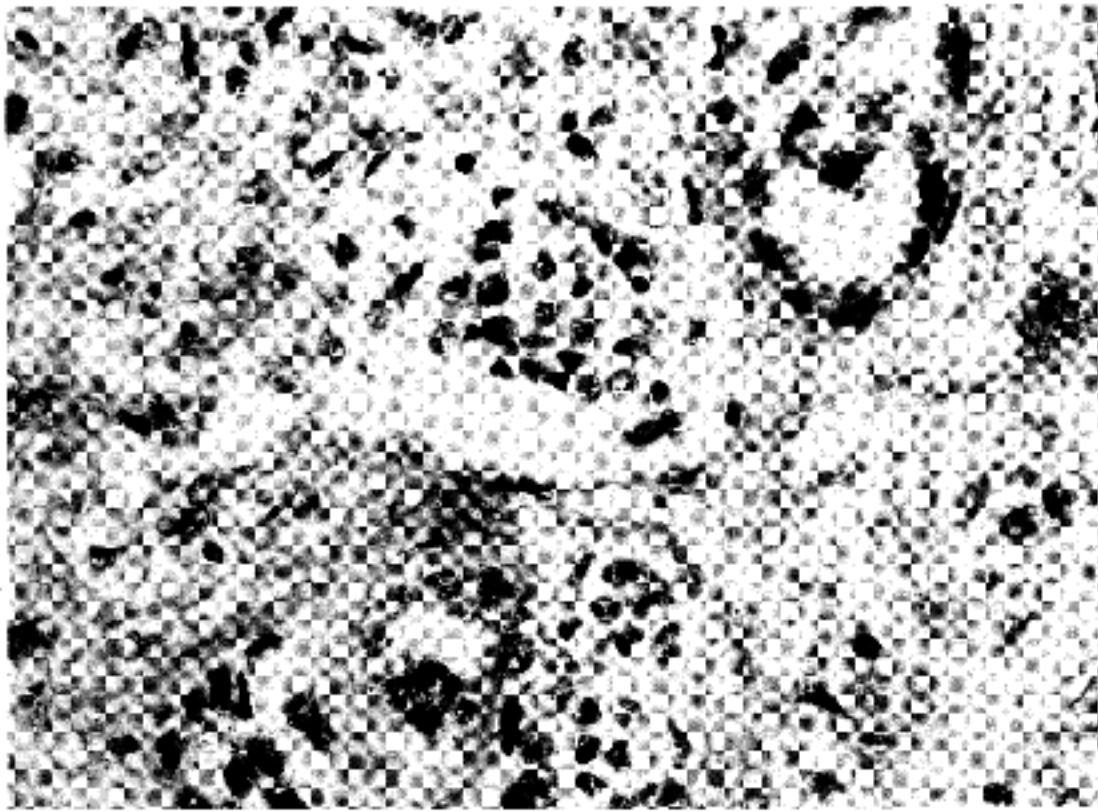


Fig. 4. The tumor is composed of two cell components: small neuroblast-like cells and larger melanin pigment containing cells.

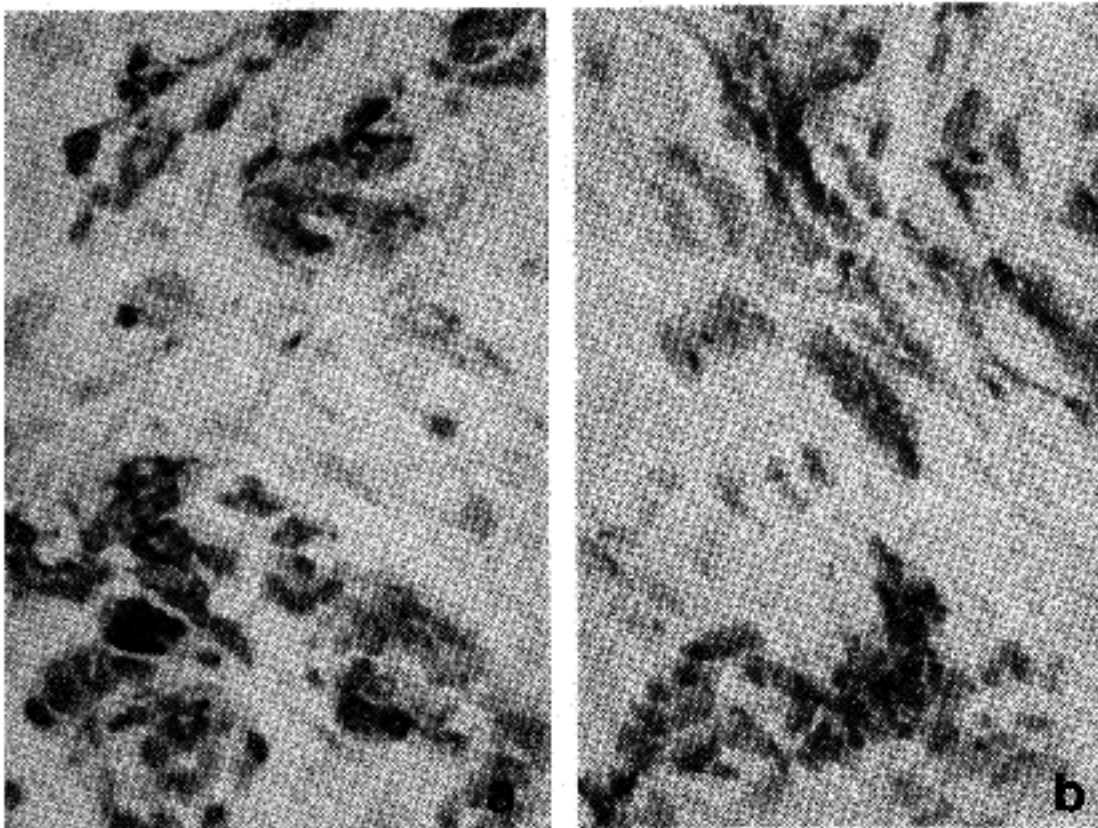


Fig. 5. Immunohistochemical stains for melanoma associated antigen(Fig. 5a) and neuron specific enolase(Fig. 5b) reveal positive reactions(ABC method).

종양은 두종류의 세포들이 불규칙한 포상 또는 가성 선구조로 배열되어 있었고 치밀한 교원성 기질에 의해 나뉘어져 있었다(Fig. 3 & 4). 두 종류의 세포 중 비교적 큰 상피모양의 입방형 세포는 포상구조의 가장자리에 위치하며, 이 세포는 소포성 핵과 뚜렷한 핵인, 질은 흑갈색 과립을 갖는 호산성 세포질을 보였다. 이 흑갈색 과립은 크기가 크고 철염색에는 음성이었다. 멜라닌색소를 보기 위한 Fontana-Masson 염색에 강한 양성을 나타내었다. 면역조직화학적 염색으로 이 종양

세포의 세포질은 melanoma-associated antigen에 양성이었다(Fig. 5a) neuron-specific enolase와 cytokeratin이 양성이었으며 S-100 단백질에는 음성이었다. 또한 10% 중성 포르말린에 고정한후 피라핀에 포매한 조직을 이용하여 시행한 전자현미경적 검사상 이 종양세포의 세포질에서 여러개의 멜라닌소체(melanosome)와 장원섬유(tonofilament) 및 교소체(desmosome)가 관찰되었다(Fig. 6). 두종류의 세포 중 다른 한 세포는 크기가 작은 원형 또는 난원형의

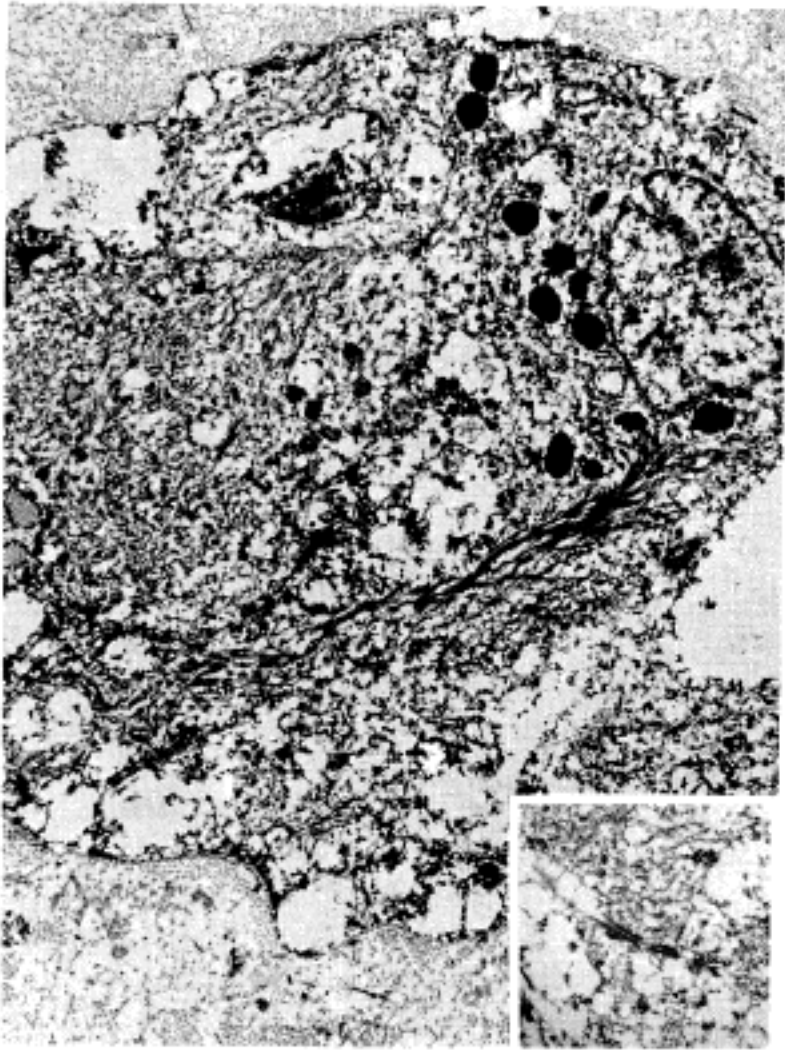


Fig. 6. Electron microscopic finding of the melanin containing cell shows intracytoplasmic tonofilaments, desmosome(Inset) and melanosomes ( $\times 9,200$ ).

세포로 과염색질 핵과 소량의 엷은 색의 세포질을 갖고, 이 세포들은 성글게 모여 작은 소(nest)를 이루고, 종종 큰 입방형 세포들에 의해 둘러싸여 포상구조의 중심부위에 위치하였다. 이 작은 세포들은 면역조직화학적 염색으로 neuron-specific enolase에 양성 반응을 보였고(Fig. 5b) 부분적으로 melanoma-associated antigen에 양성이었다. 종양세포들은 주위 골조직으로 침윤하는 소견을 보였다.

### 고 찰

흑색소성 신경외배엽성 종양은 1918년 Krompecher<sup>3)</sup>가 처음 선천성 흑색소성 암종으로 기술하여 보고한 이후 지금까지 세계적으로 약 195예가 문헌에 보고되어 있고<sup>3)</sup>, 국내문헌에는 1예의 보고가 있다<sup>6)</sup>. 이 종양은 약 95%에서 생후 1년 이내의 유아에 발생하며, 남녀 같은 빈도로 온다<sup>1-4)</sup>. 주로 상악골에 호발하고 그 외에 두개골, 뇌 및 하악골에도 오는데 이와 같이 머리와 얼굴에 발생한 예가 170예로 전체의 87%를 차지하며 이 중 상악골이 71%를 차지한다. 그

밖에 부고환에 14예, 허벅지에 3예, 종격동에 2예 그리고 어깨, 견갑골, 난소, 자궁, 발과 대퇴골에 각각 1예의 보고가 있다<sup>3)</sup>.

이 종양은 육안적으로 비교적 경계가 좋으며 단단하고 크기는 대개 1.5~4.0 cm이다. 현미경학적으로 두 종류의 세포가 불규칙한 포상 또는 가성 선구조로 배열되어 있고 조밀한 교원성 기질에 의해 나뉘어져 있다. 두 종류의 세포 중 비교적 큰 상피모양의 입방형 세포는 포상구조의 가장자리에 위치하며 이 세포는 소포성 핵과 뚜렷한 핵인, 짙은 갈색의 과립성 색소를 함유한 호산성 세포질을 보인다. 이 갈색 색소는 Fontana-Masson염색에 양성이고 철염색이나 periodic acid-Schiff염색에는 음성이다. 전자현미경적으로 이 멜라닌 과립은 크기가 크고 길쭉한 모양이 특징적이다. 또 다른 세포는 작고 둥근 세포로 과염색성 핵과 소량의 엷게 염색되는 세포질을 갖는다. 이 세포들은 성글게 모여 작은 소(nest)를 이루고 종종 큰 입방형 세포들에 의해 둘러 싸인다. 때때로 섬세한 호산성의 원섬유성 망상구조가 작은 세포들 사이에서 관찰되기도 하고 멜라닌 과립이 이 작은 세포에서도 관찰되어 분화되는 양상을 나타내며 세포분열은 거의 볼 수 없다.

이 종양의 기원에 대하여 과거에는 치골기원(odontogenic), 원시의 배세포(primordial germ cell) 기원 및 신경외배엽(neural crest) 기원의 3가지 설이 있었으나 이 종양의 임상 소견과 면역조직화학적, 전자현미경적 연구를 통하여 신경외배엽에서 유래하였음이 밝혀졌다. 그 근거로는 첫째 이 종양이 있는 환자의 일부에서 소변에 Vanil mandelic acid가 많이 나오고 종양을 제거한 후에는 정상으로 돌아오는 예들이 있으며<sup>3,4,7)</sup>, 둘째로 육안적으로 치신경에서 기원하였음을 확인한 예가 있고<sup>8)</sup>, 세째로 광학 현미경적 소견으로 신경세포로의 분화를 보이며 멜라닌색소를 갖고 있고<sup>2-4,8,9)</sup>, 네째로 catecholamine과 그 대사 산물에 대한 생화학적 분석에서 이 종양조직과 배양된 세포들이 dopamine과 tyrosine hydroxylase 활성을 나타내었다<sup>9,10)</sup>. 다섯째로 면역조직화학적 연구에 의하면 신경아세포들과 큰 세포들이 neuron specific enolase, synaptophysin, HMB-45, dopamine hydroxylase 및 microtubule associated protein에 양성반응을 보이고 큰 세포들과 일부 작은 세포들이 cytokeratin과 vimentin에 양성이었다. 일부 예에서는 종양의 큰 세포들은 epithelial membrane antigen에 양성을 나타내었다. 또 멜라닌을 함유한 세포가 S-100단백에 음성인 점이 특이한 소견이라고 하였다<sup>3,11)</sup>. 여섯째로 전자현미경적 연구에 의하면 작은 신경아세포와 멜라닌을 함유한 세포사이에 이행하는 소견과 대부분의 분화된 세포들이 멜라닌소체나 멜라닌 전구체를 만드는 소견을 보였고 또 이 멜라닌을 함유한 세포가 교소체와 장원섬유를 갖고 있어서 상피

세포로의 분화를 보였다. 작은 세포들은 진한 신경분비성 과립, 미세관과 수지상 돌기의 세포질을 보여 신경아세포로의 분화를 잘 나타내고 일부에서는 신경원섬유성 기질, 신경근연접과 유사한 구조, 풍부한 신경망(neuropil) 및 성숙한 신경세포와 같은 좀 더 진행된 신경세포로의 분화도 보인다고 하였다<sup>3,4,7-10,12,13</sup>. 본 예에서는 환아 소변의 vanil mandelic acid를 측정하지 못하였으나 종양세포들이 melanoma-associated antigen, neuron-specific enolase와 cytokeratin에 양성되었고, 멜라닌을 함유한 세포가 S-100단백에 음성이어서 이들의 주장과 일치하였다. 또한 전자현미경적으로 멜라닌소체를 함유한 세포에서 교소체와 장원섬유를 함께 관찰할 수 있었다. 과거에는 retinal anlage tumor를 동의어로 사용하였는데 실제로 임신 5주의 태아망막과 이 종양이 형태학적으로 아주 유사하여 색소성 상피세포가 신경세포를 둘러싸며 가장자리에 위치하고 멜라닌을 만들면서 동시에 상피세포로 분화하는 소견과 멜라닌소체가 아주 크고 길쭉한 점이 공통적으로 관찰되는 소견이다. 단지 망막의 신경세포가 신경절세포와 광수용기(photoreceptor)로 분화하는데 반해 이 종양에서는 신경절세포는 아주 드물게 관찰되고 광수용기로의 분화는 전혀 없다는 점이 다른 점이다. 또 이 종양이 생후 몇달 이내의 유아 및 신생아에 발생하고 사산아에서도 발견되기 때문에 이 종양이 대부분 선천적으로 발생한 것으로 여겨진다. 따라서 Pettinato등<sup>3)</sup>은 이 종양이 발생하는 나이와 형태학적으로 태아 망막형성의 초기소견과 유사한 점을 근거로 신경외배엽에서 태아형성이상으로 선천적으로 발생하는 종양이라고 하였다. Dehner<sup>14)</sup>는 이 종양이 신경아세포종, 말초 신경상피종, Askin's tumor 및 Ewing's sarcoma와 같이 유아에 발생하는 원시형 신경외배엽성 종양의 범주에 속한다고 하였다. 그러나 다른 저자들은 원시형 신경외배엽성 종양이 악성경과를 나타내고 또 대부분의 소아 신경아세포종이 교감신경계나 부신수질 및 방신경절(paragan-glia)에 생기는데 반하여 유아의 흑색소성 신경외배엽성 종양은 대부분 양성이고 교감신경계나 부신수질 및 방신경절에는 생기지 않으며, 주로 상악골, 하악골 및 소뇌나 부고환에 발생하는 점이 다르다고 하였다<sup>3)</sup>.

이 종양은 국소적으로 넓게 절제하면 대개 치료가 가능하지만 약 15%에서 재발하고 보고된 문헌에 의하면 13예(6.6%)에서 악성경과를 보였다<sup>3)</sup>. 악성경과를 보인 종양은 4예가 상악골(상악골 병변의 2.4%), 4예는 소뇌(뇌 병변의 33.3%) 그리고 하악골, 대퇴골, 부고환, 자궁 및 난소에 각각 1예씩 발생하였다. 따라서 소뇌에 발생할 경우 악성일 가능성이 높다. 이 종양이 악성 경과를 보이는 경우에 조직학적으로 신경아세포종과 유사하게 주로 단상의(monophasic) 분화가 나쁜 소견을 보이기도 하나 이런 소견이 양성 경과를 보이는 경우에도 관찰되기 때문에 조직학적으로 악성을

예측할 수 있는 소견은 없다<sup>3,8,10,11,15</sup>. 최근에는 유세포 측정기로 세포내 DNA함량을 분석하여 초기 재발을 예견하기도 하나 정상적인 DNA함량을 가진 경우에도 재발하기 때문에 이 방법도 예후를 결정하는데 한계가 있다<sup>3)</sup>. 따라서 종양이 발생한 부위에 따라 예후를 추정하고 종양이 남아 있지 않도록 넓게 절제한 후 추적 관찰이 필요하다.

저자들은 최근 6개월된 여아의 상악골에 발생한 매우 전형적인 임상 및 조직학적인 특성을 보이는 유아의 흑색소성 신경외배엽성 종양 1예를 경험하고 국내 보고가 드물어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Koudstaal J, Oldhoff J, Panders AK, Hardonk MJ. *melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Cancer* 1968; 22: 151-61.
- 2) Crockett DM, McGill TJ, Healy GB, Friedman EM. *Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 96: 194-7.
- 3) Pettinato G, Manivel JC, Amore ESG, Jaszcz W, Gorlin RJ. *Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: A reexamination of a histogenetic problem based on immunohistochemical, flow cytometric, and ultrastructural study of 10 cases. Am J Surg Pathol* 1991; 15(3): 233-45.
- 4) Cutler LS, Chaudry AP, Topazian R. *Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: an ultrastructural study, literature review and re-evaluation. Cancer* 1981; 48: 257-70.
- 5) Krompecher E. *Zur Histogenese und Morphologie der Adamantinome und Sonstiger Kiefergeschwulste. Beitr Pathol Anat* 1918; 64: 165-97.
- 6) 김명진, 김규식, 진기열. 유아에 발생한 흑색 신경외배엽성 종양. *대한구강외과학회지* 1984; (10)1: 55-60.
- 7) Borello ED, Gorlin RJ. *Melanotic neuroectodermal tumor of infancy-a neoplasm of neural crest origin. Report of a case associated with high urinary excretion of vanil-mandelic acid. Cancer* 1966; 19: 196-206.
- 8) Navas palacios JJ. *Malignant melanotic neuroectodermal tumor: Light and electron microscopic study. Cancer* 1980; 46: 529-36.
- 9) John RE, Scheithauer BW, Dahlin DC. *Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a review of 7 cases. Cancer* 1983; 52: 661-6.
- 10) Dehner LP, Sibley RK, Sauk J Jr, Vickers RA, Nesbit ME, Leonard AS, Watte DE, Neeley JE, Ophoven J. *Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A clinical, pathologic, ultrastructural and tissue culture study. Cancer* 1979; 43: 1389-410.

- 11) Stirling RW, Powell G, Fletcher CDM. *Pigmented neuroectodermal tumor of infancy: an immunohistochemical study. Histopathology* 1988; 12: 425-35.
  - 12) Misugi K, Okajima H, Newton W A Jr, Kmetz DR, DeLorimier AA. *Mediastinal origin of a melanotic progonoma or retinal anlage tumor: Ultrastructural evidence of neural crest origin. Cancer* 1965; 18: 477-84.
  - 13) Nikai H, Ijuhin N, Yamasaki A, Niitani K, Imai K. *Ultrastructural evidence for neural crest origin of the melanotic neuroectodermal tumor of infancy. J Oral Pathol* 1977; 6: 221-32.
  - 14) Dehner LP. *Peripheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus. Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 997-1005.
  - 15) Shokry A, Briner J, Makek M. *Malignant melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report. Pediatr Pathol* 1986; 5: 217-23.
-