

다발성 전이를 가지고 태어난 선천성 신경모세포종

- 1 부검례 보고 -

서울대학교 의과대학 병리학교실

명 나 혜 · 송 상 용 · 지 제 근

Congenital Neuroblastoma of the Adrenal with Metastasis to Liver, Contralateral Adrenal and Pituitary

- Report of an autopsy case -

Na Hye Myong, M.D., Sang Yong Song, M.D. and Je G. Chi, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University College of Medicine

Neoplasms presenting at birth or within the first month of life are defined as congenital tumors. The principal components of this congenital tumors are neuroblastoma, leukemia, brain tumors and sarcomas. The neuroblastoma is the most common accounting for 15~50% of all tumors in this group. It most often presents with an abdominal mass due to adrenal-retroperitoneal primary or hepatomegaly resulting from extensive metastasis. Most often the primary site is adrenal but other loci include the retroperitoneum, mediastinum, pelvis, etc.

This 2-day-old female presented with hepatomegaly and a left adrenal mass at birth, first detected by ultrasonography. On the first day, she suffered from hematemesis and bradycardia. She died on the second day. Postmortem examination revealed massive metastatic tumor nodules in the liver and a well-demarcated round mass, 4 cm, in the left adrenal, with necrosis and hemorrhage. Microscopic findings revealed largely undifferentiated neuroblastoma with focal neuronal differentiation and areas of necrosis and calcification in the background of fine fibrovascular stroma. Other metastatic foci were detected in the right adrenal and pituitary gland. (**Korean J Pathol 1993; 27: 169~174**)

Key Words: Congenital neuroblastoma, Liver, Metastasis, Adrenal

서 론

신경모세포종은 선천성 악성종양 중 가장 흔하며 약 15~50%를 차지한다¹⁾. 임상적으로는 대개 복부 종괴를 가지고 태어나는데 이는 부신이나 후복막에 존재하는 원발성 종양 또는 간으로 전이된 결과일 수 있다. 이 종양에서는 특이한 전이 형태로 주로 영아기에 나

타나는 소위 '제 4S기'가 있는데 이는 원발 종양은 작고 주로 부신 또는 후복막에 있으면서 간, 피부, 골수 등으로 전격적인 전이를 일으킨 경우를 말한다. 특히 영아기에 올때 전격적인 전이를 우선적으로 함에도 불구하고 예후가 좋은 것으로 되어 있다. 이 경우 원발 부위로는 부신이 가장 흔하며 이외에 후복막, 종격동, 골반등에 단독 또는 다발성으로 생길 수 있고 간혹 특별한 원발 부위가 없을 수도 있다. 또한 부신에 종양이 있을때 양측성으로 오는 경우는 비교적 드물 것으로 알려져 있다. 사망의 원인은 종양 자체보다는 치료나 간비대로 인한 이차적인 효과로 호흡 곤란, 대정맥 및 신혈관의 압박, 위압축등에 기인한다²⁾.

접 수: 1992년 8월 10일, 게재승인: 1992 11월 21일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근

본 예는 재태기간 40주의 여아로 태어날 때부터 신경모세포종이 간을 비롯하여 반대편 부신, 뇌하수체등에 광범위한 전이를 일으켜 심한 간비대로 인한 호흡곤란때문에 사망하였으며, 원발 종양은 좌측 부신에 비교적 적은 크기로 위치하였던 선천성 신경모세포종 환자였다. 선천성 신경모세포종의 전이 장소로서 뇌를 침범했던 예는 아직 보고가 없으며, 원발 종양에 비해 전격적으로 파급된 전이성 종양을 첫 증세로 보였던 선천성 신경모세포종의 예로 그 부검 소견을 보고하고 이 종양의 발생기원 및 전이의 기전등을 논의하고자 한다.

증 례 보 고

환아는 재태 기간 40주 1일만에 정상 분만된 여아로 출생 체중은 2.95 kg였다. 출생 당시 복부가 매우 팽만되어 있어서 복부 초음파를 실시한 결과 간 비대와 좌측 부신의 종괴가 발견되었다. 환자는 생후 1일째 심한 위 장관 출혈이 있었고 이틀째 심박동수가 줄어들면서 심폐 소생술에도 불구하고 사망하였다.

부검을 시행한 결과, 외견상 얼굴 및 사지에서 특별한 기형 및 피부의 이상소견은 발견되지 않았지만, 복부 둘레가 34 cm로 복부가 심하게 팽만되어 있었고, 가슴 둘레가 31 cm, 머리 둘레가 30.5 cm이었다. 복강을 열었을때 간 비대가 심하여 복강을 거의 다 차지하고 있었으며 적출된 간의 무게는 435 gm이었고 표면에 5 mm에서 10 cm에 이르는 다양한 크기의 결절들이 미만성으로 흩어져 있었다. 절단면상 종양은 황백색의 고형성으로 출혈 부위가 많은 반면 괴사는 보이지 않았다(Fig. 1). 좌측 부신은 4×3.5×2 cm으로 커져 있었고, 대부분은 둥근 모양의 종양성 종괴에 의해 대체되어 있으면서 그위에 일부의 정상 조직이 모

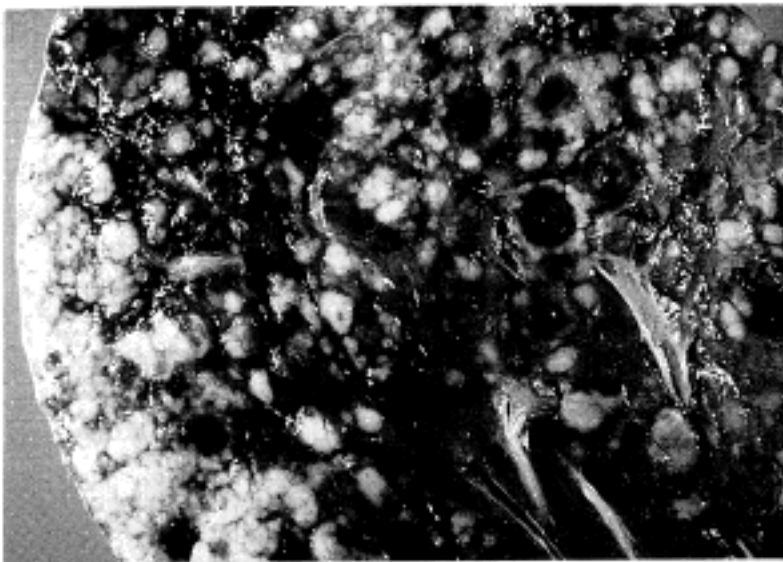


Fig. 1. Disseminated metastatic neuroblastoma showing numerous variable-sized and shaped whitish nodules elevated on the cut surface of the liver.

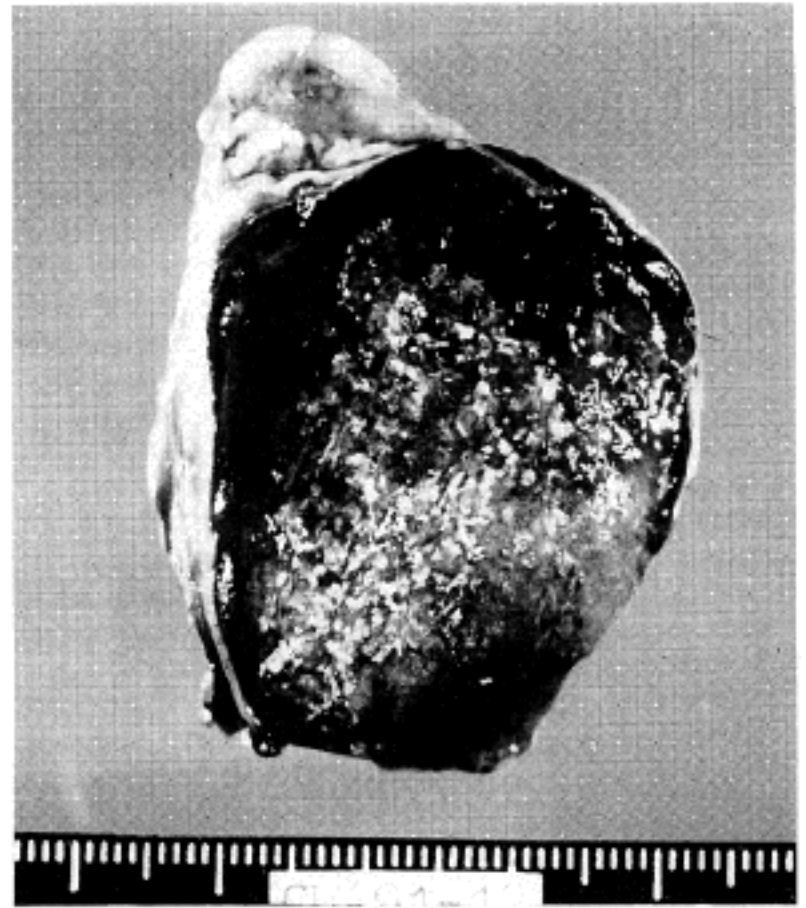


Fig. 2. Left adrenal gland shows an ovoid hemorrhagic soft tumor with massive calcification, and a peripherally displaced residual cone-shaped adrenal.

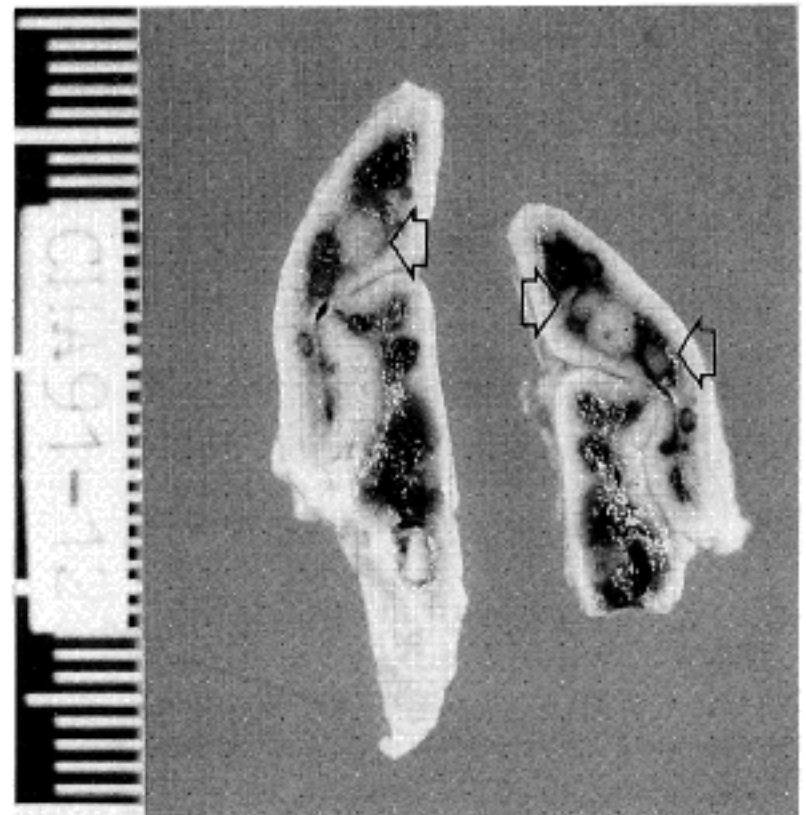


Fig. 3. Relatively normal-sized right adrenal showing multifocal metastatic nodules(arrows).

자 모양으로 남아있었다. 종괴의 단면은 주로 출혈성으로 황색의 석회화 과립들이 흩어져 있었다(Fig. 2). 우측 부신은 크기는 정상범위에 속하였지만, 절개시 0.7 cm 크기의 결절성 종괴 두개를 비롯하여 경계가 불분명한 회백색의 점소성 병변들이 다수 관찰되었다(Fig. 3). 양측 폐는 늑막에 다발성으로 회백색의 섬유성 비후가 판상으로 관찰되었으며 그 아래의 폐실질에는 경계가 비교적 분명한 경결성 부위들이 흩어져 있었다. 심장에는 비교적 큰 동맥관 개존증이 있었고, 비

장 근처에서 부비가 한개 발견되었으며 심막과 양눈의 공막에서 점상 출혈이 관찰되었다. 위장관중 하부 식도의 점막에서 출혈 병소가 발견되었고 위는 피로 가득차 있었다. 뇌는 육안적으로 특별한 기형이나 수두 증은 관찰되지 않았으며 뇌실 주변의 일부 심부 백질에 허혈성 병변이 있었다. 뼈의 방사선 촬영 결과, 종양의 전이 병변은 발견되지 않았다.

현미경적 관찰상 간의 침범이 가장 현저하였는데 군데 군데 신경모세포종 세포들이 집단으로 모여 크고

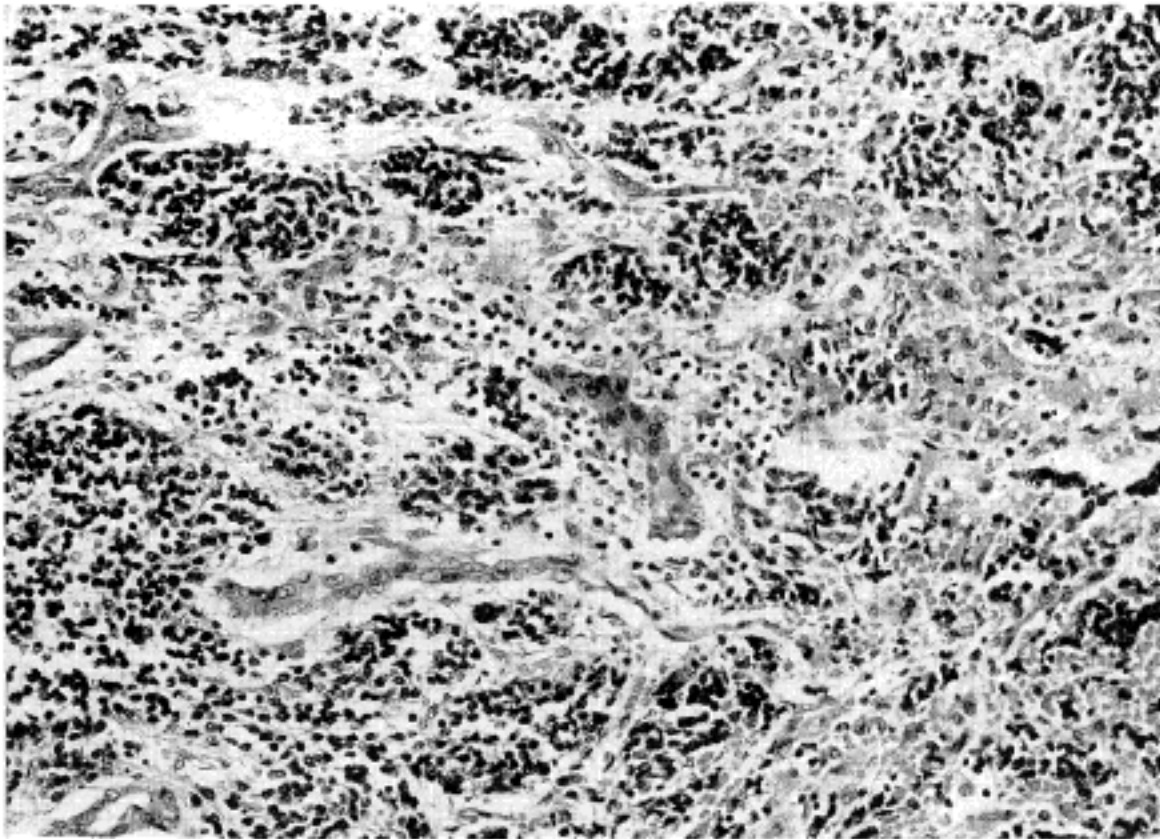


Fig. 4. Metastatic neuroblastoma revealed small dark round tumor cells massively infiltrating into liver with rare neuronal differentiation.

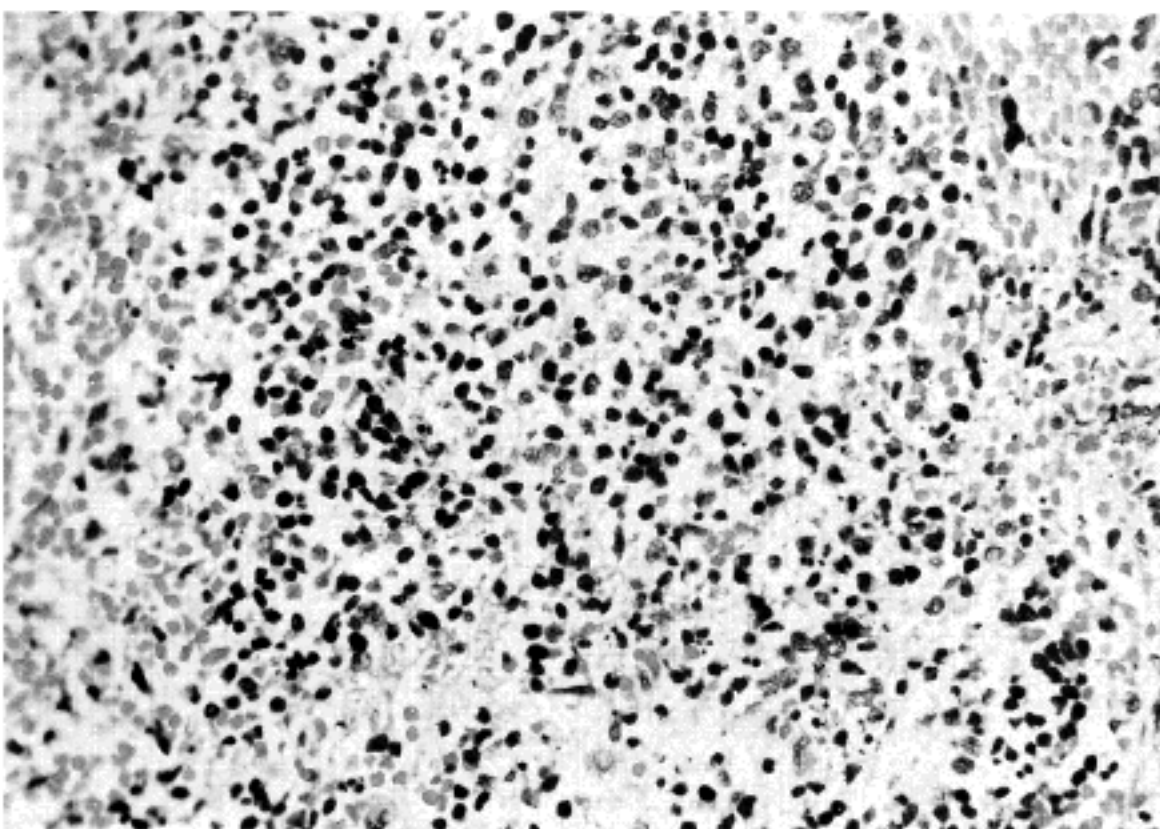


Fig. 5. Undifferentiated neuroblastoma cells with marked necrosis in the left adrenal.

작은 결절들을 형성함에 따라 간세포들이 파괴되거나 괴사에 빠져 있었으며, 남아있는 간세포 삭 사이의 유동에도 미만성으로 종양 세포의 침윤이 관찰되었다 (Fig. 4). 이러한 종양 세포들은 간 세포를 대체하여 큰 결절을 만든 곳에서는 담관만을 남겨놓고 정상 간 조직을 거의 다 파괴하였으며, 섬유화나 염증의 소견은 미약하였다. 종양 세포들은 주로 성숙의 증거를 거의 보이지 않은 미분화된 소구형 세포들로서 진한 염색질을 갖는 핵과 세포질이 매우 적은 양상을 보였지만, 일부에서는 장미꽃양 구조를 보이는 부위들이 관

찰되었다. 간실질은 세포들이 지방성 변화가 현저하였고 유동내 골수의 조혈현상이 현저하였다. 좌측 부신내 종양은 두꺼운 피막으로 잘 싸여 있었고, 종양 세포들은 중심부에 괴사를 일으키면서 간에서와 마찬가지로 주로 미분화 세포들로 구성되어 있었으며 농염성의 작은 핵들과 (Fig. 5), 일부에서만 신경원성 분화의 증거로 섬유원성 세포질과 로젯트 구조를 보였다. 육안적으로 정상으로 보였던 나머지 부신의 피질에도 신경모세포종 세포들이 미만성으로 침윤되어 있었다. 우측 부신은 종괴 형성과 미만성 침윤이 함께 관찰되었

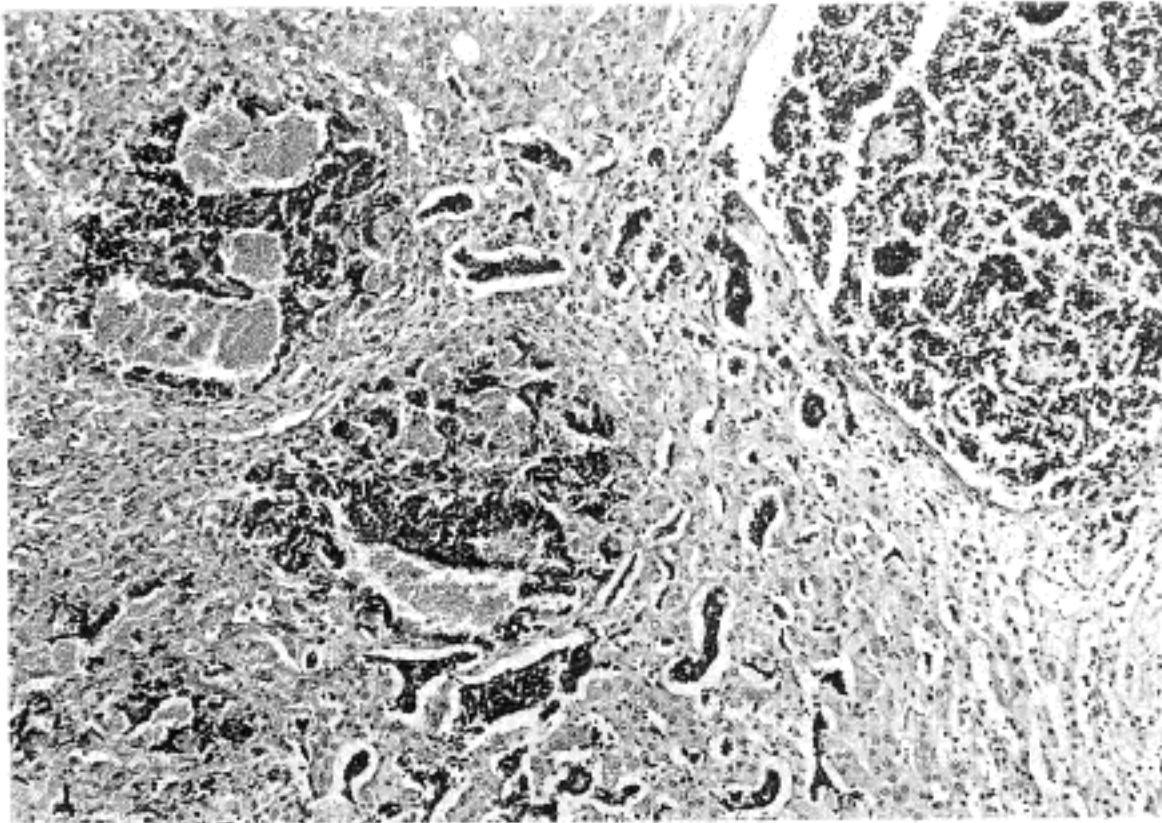


Fig. 6. Right adrenal gland showed multiple foci of metastatic nodules.

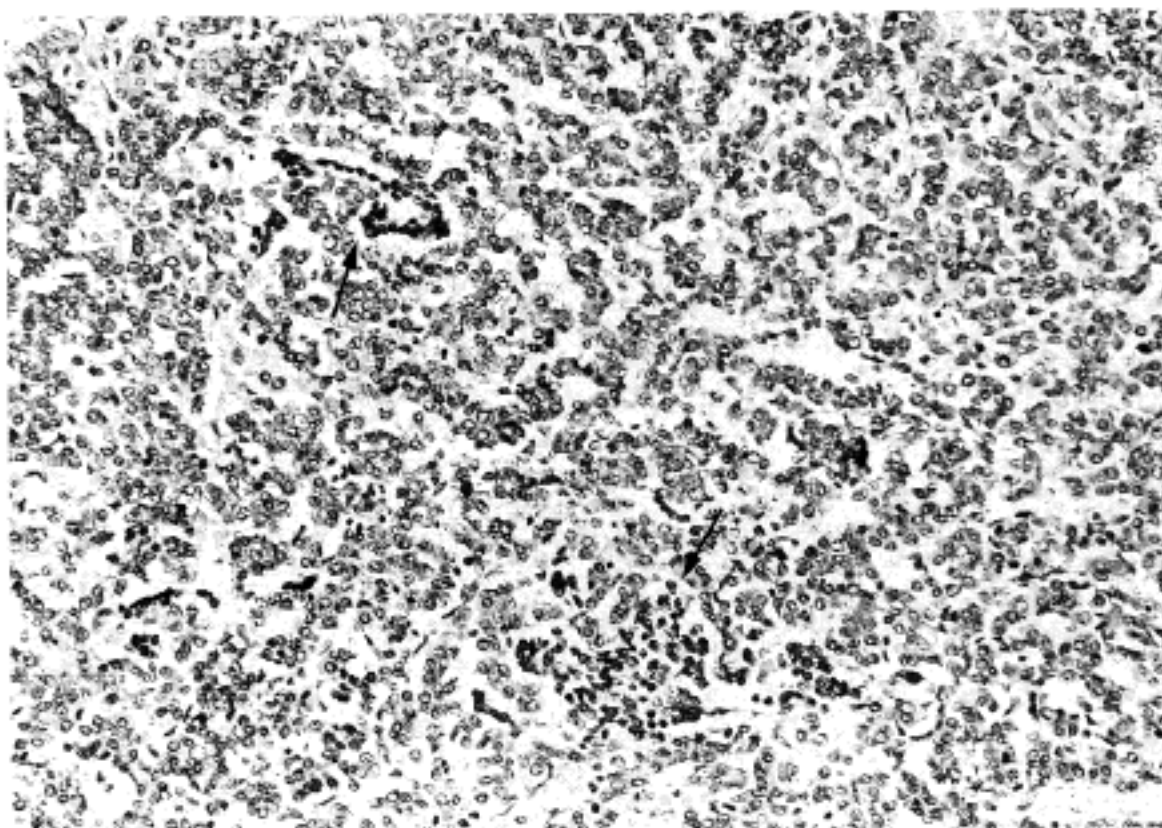


Fig. 7. The pituitary gland is partly involved by a few groups of the metastatic tumor cells (arrows).

고 종괴의 중심부에는 출혈, 괴사, 낭성 변화 등을 보였다(Fig. 6). 뇌하수체 근처의 수막 뿐 아니라 그 실질내에서도 한곳에서 종양 세포들의 침윤이 발견되었다(Fig. 7). 이들은 NSE(Neuron Specific Enolase)에 대한 면역조직화학 염색에서 양성을 나타냈다. 이밖에 폐에서는 양수 흡인과 경한 기관지 폐렴의 소견이 동반되어 있었을뿐, 육안 소견상 비후를 보였던 양측 늑막과 폐실질내의 경결성 부위에서는 종양 세포의 침윤은 관찰되지 않았다. 골수내로도 종양 세포들이 침윤되어 있지는 않았다. 이외에 식도 하부의 점막에 궤양 및 출혈이 있었지만 혈관내 혈전형성등의 패혈증의 증거는 찾을 수 없었다. 태반내 전이의 유무는 태반 검사가 이루어지지 않아 확인이 불가능하였다.

고 찰

신생아의 선천성 종양은 생후 1개월 이내에 발견되는 종양을 말하며, 소아나 어른에서와 다른 유형, 빈도 및 임상적인 양상을 보인다¹⁾. 뿐만 아니라 생물학적인 경과와 치료에 대한 반응도 다르며 특히 조직학적으로 악성으로 보이는 종양이라 할지라도 임상적으로는 양성 진행을 하는 것이 있는데 유아기 섬유육종, 제 4S 기 신경모세포종, 윌름스 종양 등이 그것이다. 이중 제 4S 기 신경모세포종은 광범위한 전이를 일으키에도 불구하고 예후가 좋아 특히 1세 이하에서는 퇴행성 변화를 잘 하여서 70%의 생존율을 보이는 것으로 알려져 있다²⁾. 퇴행성 변화의 기전은 면역과 관련이 있을 가능성이 있으나 확실치 않고, 조직학적으로 보면 신경절 세포로의 성숙 또는 괴사를 보인다 그후에 섬유화 및 석회화를 보이거나, 종양 세포의 용해로 인한 소멸을 보이는 특징이 있다³⁾. 제 4S 기 신경모세포종의 원발성 종양은 대개 경계가 좋으며 크기가 작은 것이 보통이며 전이는 간, 피부, 또는 골수등에 호발하고 특징적으로 뼈에는 잘 가지 않는다. 원발 부위로는 부신이 가장 흔하고 후복막, 종격동등이 호발 부위인데 양측성으로 부신에 생기는 경우는 한 보고에 의하면 6.4% 정도라고 하며 그 기전은 경우에 따라 달리 설명되어 있다⁴⁾. 즉 광범위한 전이성 전이를 한 상태에서는 한쪽 부신의 종양도 전이로 설명하고 있고, 양측 부신에 비슷한 크기의 종양이 있을 때는 원발성으로 동시에 또는 다른 시기에 생긴 것으로 설명하고 있다. 원발성 양측성 부신 신경모세포종은 대부분이 신생아기에 발견되는 것으로 보아 태아에서 흔히 관찰되는 신경모세포종 결절 또는 in situ 병변이 있다가 다중심성 성장을 했을 것으로 설명하고 있다⁵⁾. 따라서 본 예는 광범위한 전이성 전이를 한 상태로서 좌측 부신에 경계가 좋은 4cm의 원발성 종괴가 있고 우측 부신은 작은 종괴를 형성하거나 미만성 침윤을 보인 것으로 보아 신경모세포종이 간과 더불어 반대편 부신으로 전이된 것으로 생각된다. 신경모세포종의 전이 양상을

보면 영아기에는 주로 간으로, 그리고 어린이 후반기에는 두개골 또는 골의 전이가 좀 더 흔하며 뇌 전이는 거의 일어나지 않는다고 한다⁶⁾. 본 예는 태어난지 2일째 선천성 신경모세포종의 광범위한 전이를 보인 예로 간에 무수한 결절성 성장을 하여 매우 심한 간 비대 때문에 사망하였다. 신경모세포종의 간 전이는 다른 종양이 간에 전이된 때와는 매우 다른 양상으로 경계가 분명한 결절을 형성하기 보다는 정맥동이나 문맥 부위를 통해 미만성으로 일어난다⁷⁾. 본 예는 간 전이의 조직학적 소견이 미만성 침윤을 통해 정상 조직을 파괴하면서 정맥동을 통해 퍼져 나가는 양상이었으므로 이와 부합되는 소견을 보여주었다. 이와같이 선천성 신경모세포종은 본 예와 같이 원발 부위보다는 전이된 간 비대에 의한 복부 팽만을 일으키는 경우가 매우 흔한 것으로 생각된다. 한편 뇌는 전이가 거의 안되는 곳으로 알려져 있지만 본 예는 뇌하수체 근처의 수막 및 그 실질내 한 곳에서 분명한 종양 세포들의 집단을 관찰할 수 있어서 특이한 곳으로 전이성 전이를 일으킨 예로 생각하였다.

신경모세포 결절은 부신의 정상 형태 발생 과정중의 필수적인 부분으로서 출생시는 물론 심지어 영아기 초반까지 정상적으로도 보일 수 있다. 신경모세포 결절은 발생학적으로 정상 태아에서 태령 17~19주까지 거의 모든 예에서 관찰되다가 그 이후에는 줄어들고 3개월 이후에는 거의 관찰되지 않는다⁸⁾. 신경모세포 결절이 현미경으로만 관찰이 가능한 크기이고 형태학적으로는 악성 신경모세포종과 같으면서 전이는 일으키지 않은 경우를 in situ 신경모세포종이라고 하는데, 현재 신생아 또는 영아기 초기에는 비교적 흔한 소견이며 대개는 악성 신경모세포종의 시초 병변을 의미하는 것으로 생각하고 있지만, 실제로 소아기에 발생하는 신경모세포종의 빈도는 훨씬 낮은 것을 보면 이들의 대부분은 자연 소멸되거나 크롬친화세포로 분화하는 것으로 생각된다⁹⁾. 양성 신경모세포종 결절과의 감별은 결절내의 세포의 크기를 비교해보았을 때 in situ 신경모세포종 세포가 더 크다는 것과 양성 결절내에는 신경원성 분화를 보인 세포들이 존재하는 것이 감별에 도움을 준다고 한다¹⁰⁾. 신경모세포종에서는 세포들의 분화 정도에 따른 조직병리학적 유형과 예후간에 상호관계가 있다는 보고들이 있는데¹¹⁾, 본 예도 종양을 이루는 세포질이 거의 없는 난원형의 세포들로 염색질이 짙고 굵었으며 신경원성 분화는 거의 보이지 않은 미분화성 신경모세포종으로서 전이성 전이와 2일 이내의 사망은 현미경적 소견이 이 환자의 악성경과를 반영해준다고 볼수 있다.

이들이 종양성 성장을 하는 기전으로는 신경 용기의 배아 세포에 돌연변이가 생겼을 가능성과 접합후 이상에 의해 산발적으로 기형을 만들었을 가능성등이 있다. 후자의 가능성은 선천성 신경모세포종에서 발생학적인 결함인 선천성 심장 기형, 부신낭 등이 동반되는

것으로 짐작 할 수 있지만 현재는 이는 우연의 일치일 것으로 생각하고 종양 발생의 기전을 배아세포설로 설명하는 추세이다⁷⁾. 본 예에서는 특별한 가족력은 없었으며, 염색체 검사도 시행되지 않아서 이 사실을 뒷받침해주지는 못하였다.

결론적으로 본 예는 피부나 골수 전이의 증거가 없이 간을 비롯하여 뇌하수체, 반대편 부신 등 드물게 알려져 있는 전이 장소에 주로 전격 전이를 했고 뼈로의 전이는 일으키지 않은 비교적 특수한 선천성 신경모세포종 증례라고 생각된다. 또한 피부, 골수, 간 등의 전이를 주로 하는 IVS기 환자들의 일반적인 좋은 경과에 비해 뼈로의 전이는 없었을지라도, 반대편 부신과 함께 중추신경계 등의 침범은 좋지 않은 예후를 나타내는 소견이라고 생각되었다.

참 고 문 헌

1) Issacs H Jr. *Congenital Malignant tumors. In: Reed*

GB, Claireaux AE, Bain AD eds. Disease of the fetus and newborn: Pathology, radiology and genetics. London: Mosby, 1989; 131-4.

- 2) Uchino J, Hata Y, Kasai Y: *Stage IVS neuroblastoma. J Ped Surg 1978; 13: 167-72.*
- 3) Suzuki H, Honzum M, Funada M, Tomioyama H: *Metachronous bilateral adrenal neuroblastoma. Cancer 1985; 56: 1940-2.*
- 4) Stowens D, *Pediatric Pathology, Baltimore: Williams & Wilkins. 1966: 412-23.*
- 5) Turkel SB, Itabashi HH: *The natural history of neuroblastic cells fetal adrenal gland. Am J Pathol 1974; 76: 225-44.*
- 6) Ikeda Y, Lister J, Bouton JM, Buyukpamukcu M: *Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, and the normal fetal development of the adrenal. J Ped Surg 1981; 16: 636-44.*
- 7) Wilfrido MS, Edmonson JH: *The developmental defects associated with neuroblastoma-etiological implications. Cancer 1968; 22: 234-8.*