

양측 고관절 및 복부의 통증으로 방문하여 신경모세포종으로 진단된 3세 남자 환자

권재현 · 김중헌¹ · 송인혜² · 류정민¹

울산대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ¹응급의학교실, ²병리학교실

Neuroblastoma in a 3-year-old boy presenting with pain in the bilateral hip and abdomen

Jae Hyun Kwon, Jung Heon Kim¹, In Hye Song², Jeong-Min Ryu¹

*Departments of Pediatrics, ¹Emergency Medicine, and ²Pathology,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

A 3-year-old boy presented to our emergency department with a 3-week history of pain in the bilateral hip and abdomen that had persisted through antibiotic therapy based on diagnosis of acute osteomyelitis. At presentation, he had fever, anemia, and increased concentration of lactate dehydrogenase. After the identification of a left adrenal mass indicating neuroblastoma on computed tomography scan, he was admitted to the hospital by a pediatric oncologist. Subsequently, positron emission tomography and bone scintigraphy showed disseminated metastasis to the bone and bone marrow, and neuroblastoma was pathologically confirmed. This case highlights the importance of differential diagnosis of non-traumatic hip pain in toddlers considering the protean manifestations of neuroblastoma.

Key words: Child; Diagnosis, Differential; Emergencies; Hip; Neuroblastoma; Pain

서 론

신경모세포종은 원시 신경능선세포에서 기원한 악성종양으로서, 조직학적으로 신경 분화도에 따라 신경모세포종, 신경절신경모세포종, 신경절신경종으로 분류된다¹⁾. 이 종양은 소아 고형암 중 뇌종양에 이어 두 번째로 흔하며, 5세 미만 소아에서 부신 종괴로 발현하는 경우가 가장 흔

하다²⁾. 하지만, 월발 및 전이 부위의 다양한 증상으로 인해 진단이 어려운 경우가 많으므로, 신경모세포종을 시사하는 다양한 임상증상에 대하여 감별 진단할 수 있어야 한다. 본 저자는 3주간 지속한 양측 고관절 및 복부의 통증으로 본원 응급실에 방문하여, 파종성 뼈 및 골수 전이를 동반한 신경모세포종으로 진단된 3세 남자 환자의 증례를 보고하고자 한다. 또한, 신경모세포종의 임상증상 및 유아기 비외상성 고관절 통증의 감별 진단을 중심으로 간략하게 고찰하고자 한다.

Received: Nov 14, 2016 Revised: Nov 28, 2016

Accepted: Nov 30, 2016

Corresponding author **Jeong-Min Ryu**

Department of Emergency Medicine, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3350 Fax: +82-2-3010-3360
E-mail: qweynerf@naver.com

증 례

3세 남자 환자가 3주간 지속된 양측 고관절 및 복부의 통증을 주소로 본원 응급실을 방문했다. 환자는 본원 방문

3주 전, 우측 고관절 및 복부 통증이 발생하여 외부병원에 입원했다. 당시 복부 컴퓨터단층촬영 판독 결과 특이소견이 없었지만, 골반 자기공명영상에서 양측 골반 및 대퇴골 근위부의 다발성 골병소를 근거로 급성 골수염으로 진단되었다. 이후 항생제 치료에도 불구하고 좌측 고관절의 통증과 발열이 동반하며 증상이 악화했다. 외부병원에서 다시 시행한 자기공명영상에서 우측 고관절의 활액(synovial fluid) 증가 및 활막의 조영증강 소견을 보였으며, 해당병원 의료진은 급성 골수염에 화농관절염이 동반한 것으로 진단했다. 환자의 부모는 악화하는 증상에 대한 추가적인 진료를 위해 본원을 방문했다.

본원 방문 당시 의식은 명료했고, 활력징후는 혈압 109/74 mmHg, 호흡수 40회/분, 심장박동수 149회/분, 체온 38.1°C, 산소포화도 100%였다. 외부병원 입원 당시보다 고관절 통증은 비슷한 정도였지만 복통은 악화된 상태였다. 신체검사서 복부 압통 및 간비장비대는 없었지만, 우측 넓적다리 압통과 양측 고관절의 운동 범위 제한이 관찰되었으며 체중부하는 불가능했다. 발적, 부종, 멍은 동반하지 않았으며, 호흡곤란 및 국소 신경학적 결손은 없었다.

혈액검사서 백혈구 7,300/ μ L, 혈색소 7.9 g/dL, 혈소판 310,000/ μ L, 적혈구침강속도 47 mm/h (참고치: 0-9 mm/h) 프로트롬빈시간 13.4초(참고치: 10-13초)였으며, 아스파르테이트아미노전달효소 44 IU/L, 알라닌아미노전달효소 24 IU/L, 크레아틴인산화효소 69 IU/L (참고치: 50-250 IU/L), 젓산탈수소효소 690 IU/L (참고치: 120-250 IU/L), C-반응단백질 18.3 mg/dL (참고치: 0-0.6 mg/dL)였다. 전해질, 혈당, 크레아티닌, 요검사는 정상이었다.

흉부, 복부 및 고관절 X선검사서 정상 소견을 보였다. 외부병원 자기공명영상에서 제기된 화농관절염 소견을 평가하고자 고관절 관절천자를 시행했고, 이를 통해 채취한 활액 분석검사 결과, 백혈구 450/ μ L (중성구 53%)였다.

영상의학과 의사가 외부병원 자기공명영상 및 컴퓨터단층촬영을 다시 판독한 결과, 전자에서 확인된 다발성 골병소가 급성 골수염보다 골수 전이암 또는 혈액암을 시사한다는 소견이, 후자에서는 외부병원 판독에서 확인되지 않은 좌측 부신 및 대중맥주위림프절과 융합된 종괴가 각각 확인되었다. 의료진은 조절되지 않는 다발성 통증과 빈혈,

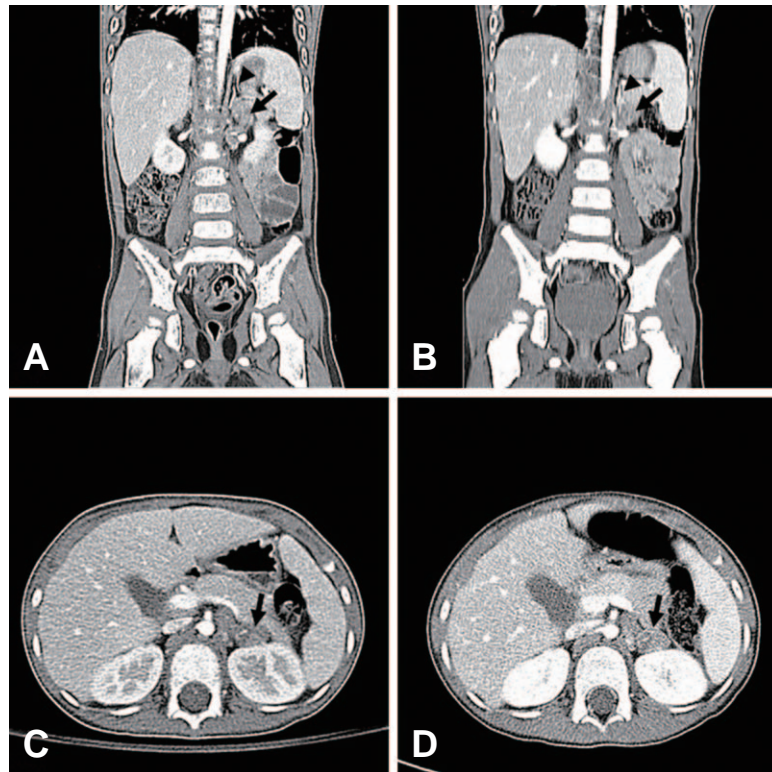


Fig. 1. The results of computed tomography scan performed at our emergency department (A and C) and at another hospital (B and D), showing a mass indicating neuroblastoma. A contrast-enhanced mass in the left para-aortic area, approximately 20×30 mm in size, is marked by the black arrows, and the size and location are comparable between the results from the two institutions. This mass abuts the left adrenal gland indicated by the black arrowheads in A and B.

젖산탈수소효소 증가, 비감염성 질환을 시사하는 활액 분석검사 결과, 외부병원 영상검사 재판독 결과를 근거로, 신경모세포종 또는 백혈병의 가능성을 의심했다. 이에 신경모세포종 가능성을 평가하고자 복부 컴퓨터단층촬영을

시행한 결과, 좌측 부신 및 대동맥주위림프절과 융합된 종괴가 재확인되었다(Fig. 1). 의료진은 이 종괴가 신경모세포종일 가능성이 높다고 보고, 소아청소년 중앙혈액과 입원치료를 결정했다.

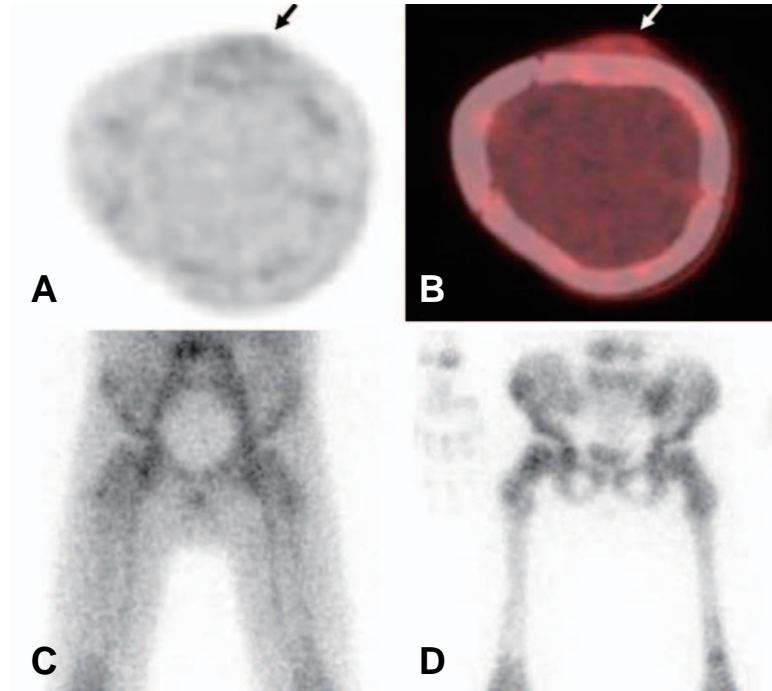


Fig. 2. Positron emission tomography (A), positron emission tomography/computed tomography (B), and bone scintigraphy (C: early; D: delayed) showing disseminated metastasis to the bone and bone marrow. Multifocal increased uptake is shown in the early images of the skull, and this finding is most apparent in the left parietal bone (arrows, A and B). Bone scintigraphy shows increased uptake in the bilateral pelvic bones and proximal femora.

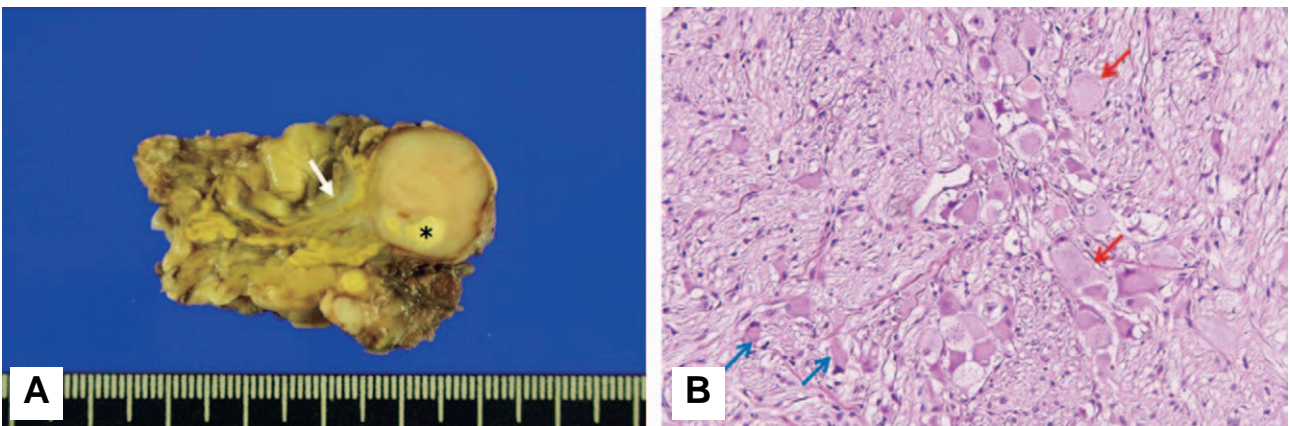


Fig. 3. (A) Gross and (B) microscopic findings of the excised tumor after neoadjuvant chemotherapy. The gross specimen shows a well-demarcated, 19 × 18 × 16 mm-sized, round solid mass with whitish yellow cut surface and focal necrosis (asterisk, A). This mass abuts the left adrenal gland (white arrow, A). Most of the tumor is composed of Schwann cells. Foci of mature (red arrows, B) and maturing (blue arrows, B) ganglion cells are occasionally observed. There is no definite residual malignant component. Considering the neoadjuvant chemotherapy, overall findings suggest the diagnosis of neuroblastoma with extensive differentiation (H&E, × 200).

입원 후, 24시간 소변검사서 homovanilic acid (HVA) 및 vanillylmandelic acid (VMA)는 각각 28.4 mg/d (참고치: 8.8 mg/d), 6.2 mg/d (참고치: 8.0 mg/d)로 확인되었고, 혈액검사서 페리틴 757.3 ng/mL (참고치: 20-320 ng/mL), 뉴런특이에놀라아제 (neuron-specific enolase) 98.5 ng/mL (참고치: 4.7-14.7 ng/mL)였으며, 응급실에서 시행한 혈액 및 활액 배양검사서 동정된 세균은 없었다. 양측 장골능선에서 시행한 골수생검에서, 신경모세포종이 진단되었다. 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-phenylalanine을 이용한 양전자방출단층촬영과 99 mTc-methylene diphosphonate을 이용한 골스캔에서 신경모세포종에 동반한 파종성 뼈 및 골수 전이 소견을 보였다(Fig. 2). 환자는 International Neuroblastoma Staging System에 따른 4기, Children's Oncology Group Neuroblastoma Risk Stratification에 따른 고위험군으로 분류되었다. 이후 신보강화화학요법에 이어서 복강경 부신절제술(좌측)을 시행했고, 생검을 통해 고분화도를 보이는 신경모세포종으로 확진되었다(Fig. 3). 현재, 환자는 화학요법 후 자가 조혈모세포 이식 예정이다.

고 찰

신경모세포종은 5세 미만(중앙값 23개월)에서 호발하고, 원발 및 전이 부위(뼈, 골수, 림프절, 간, 피부)의 다양한 임상증상을 나타낸다²⁾. 부신 종괴로 발현하는 경우가 가장 흔하지만(50%), 교감신경절을 따라 어느 부위에도 발생할 수 있다¹⁾. 종괴 위치에 따라, 호흡곤란, 상대정맥 증후군, 사지마비, 호너증후군이 유발될 수 있다. 특히, 골수에 전이된 경우 빈혈 및 혈소판감소증이 나타난다³⁾. 발열, 고혈압, 설사를 동반하는 경우에는 근골격 감염, 심혈관 또는 위장관 질환과의 감별이 어렵다. 드물지만 안구간대경련-근간대경련 증후군(opsoclonus-myoclonus syndrome)이 발생하기도 한다⁴⁾. 5세 미만 환자가 설명되지 않는 다양한 부위의 통증, 신경학적 증상, 호흡곤란, 발열 및 고혈압을 보일 경우, 감별 진단에 신경모세포종을 포함해야 한다.

본 증례와 같이 비외상성 고관절 통증을 보이는 유아기 환자에서는, 다양한 감별 진단을 고려해야 한다(Table 1). 일과성 고관절 활막염은 3-8세 환자에서 호발하고 대개 발열 없이 3주 이내에 호전되므로⁵⁾, 본 증례와 맞지 않는다. 레그-칼베-페르테스병(Legg-Calvé-Perthes disease)은 4-9세 환자에서 고관절 통증이 3주 이상 지

속하고 약 10%에서 양측성으로 나타날 수 있지만⁶⁾, 발열 및 다발성 통증을 동반하진 않는다. 골수염이나 화농관절염은 단일 부위를 침범하는 경우가 흔하며(>80%)⁷⁾, 활액 백혈구가 50,000/ μ L 이상인 경우가 대부분이다^{8,9)}. 본 증례에서는 체중부하가 불가능하였고 빠른 적혈구침강속도(47 mm/h) 및 높은 C-반응단백질(18.3 mg/dL)을 보였는데, 이는 Caird 등⁹⁾의 기준에 따르면 화농관절염 가능성이 약 83%에 해당하는 상황이었다. 이에 관절천자를 시행하였지만, 활액 백혈구는 450/ μ L (중성구 53%)였다. 검사 결과 해석에 검사 전 항생제 투여 사실을 고려해야 하겠지만, 결과적으로 활액 배양검사서 세균은 동정되지 않았다. 게다가, 복통 악화는 근골격 감염으로 설명하기 어렵다. 소아기 특발관절염(juvenile idiopathic

Table 1. Differential diagnosis of non-traumatic limp pain in children

Disease	Characteristic
Infection-related	
Septic arthritis	Fever
Osteomyelitis	Elevated ESR, CRP
Reactive arthritis	Microbiology
Acute rheumatic fever	-
Lyme disease	-
Toxic (transient) synovitis	-
Neoplastic	
Leukemia	CBC, blood cell morphology
Neuroblastoma	Organomegaly
Primary bone tumor	Imaging tests
Hematologic	
Hemophilia (hemarthrosis)	History
Sickle cell anemia	-
Rheumatologic	
Juvenile idiopathic arthritis	Typical nature of pain
Systemic lupus erythematosus	Patterns of systemic involvement
Henoch-Schönlein purpura	-
Orthopedic	
Slipped capital femoral epiphysis	Prevalent age, history
Legg-Calvé-Perthes disease	Imaging tests
Miscellaneous	
Growing pain	Diagnosis of exclusion
Fibromyalgia	-
Reflex sympathetic dystrophy	-
Conversion disorder	-

ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, CBC: complete blood count.

Modified from Lee JA. Korean J Pediatr 2008;51:792-6³⁾.

arthritis)은 대개 통증의 강도가 약하고 6주 이상에 걸쳐 서서히 발생하는 경우가 많다¹⁰⁾. 이 중 소수관절형은 2-4세 환자에서 4개 이하의 관절을 침범(주로 무릎 및 발목)하고 아침경직을 동반하는데¹¹⁾, 고관절 단독으로 발생하거나 체중부하가 불가능한 경우는 드물다¹⁰⁾. 설명되지 않는 다양한 부위의 통증에 빈혈 및 젖산탈수소효소 증가가 동반한 경우, 신경모세포종 및 백혈병과 같은 종양을 고려해야 한다³⁾. 골육종과 같은 원발골종양도 고려해야 하지만, 사춘기에 호발하므로³⁾, 가능성이 떨어진다.

신경모세포종의 진단 기법은 소변검사, 영상검사, 생검(원발종양, 골수)으로 나뉜다. 소변을 통하여 카테콜아민 대사 산물인 HVA 및 VMA를 검사할 수 있다. 컴퓨터단층촬영 및 자기공명영상을 통하여, 원발종양과 흉강 및 복강 내 전이를 확인할 수 있다. 종괴는 복부 중앙선을 넘거나 내부에 괴사 및 출혈을 동반하는 경우가 흔하다. 부신 외 또는 전이성 종괴가 의심되는 경우, ¹²³I-metiodobenzylguanidine을 이용한 섭광조영술 또는 양전자방출단층촬영과 같은 기능적 영상검사를 통하여 교감신경 활성도를 확인하는 것이 중요하다¹²⁾. 골수 검체에서 small round blue cell이 로제트(rosette)를 형성하는 것이 관찰되고 소변에서 HVA 및 VMA 농도가 증가한 경우에는 진단이 가능하다²⁾. 하지만, 확진, 예후 예측 및 치료 계획 결정에 있어서 원발종양의 생검은 필수적이다. 전암유전자 MYCN의 증폭은 높은 병기 및 불량한 예후와 연관되므로, 유전자검사를 통하여 이를 확인해야 한다¹⁾.

본 증례에서 진단이 지연된 이유를 다음과 같이 요약할 수 있다. 첫째, 외부병원 입원 당시 고관절 통증이 보통보다 심했기 때문에, 악성종양을 고려하지 못한 상태에서 복부 컴퓨터단층촬영을 시행했다는 점이다. 즉, 충수염과 같은 급성복증의 감별 진단이 촬영 목적이었기 때문에, 촬영 후에도 부신 주위를 확인하지 못했을 수 있다. 둘째, 당시 혈색소가 9.6-11.6 g/dL로 본원 검사 결과에 비해 높았던 것도, 악성종양을 고려하지 못한 것에 기여했을 수 있다. 셋째, 자기공명영상에서 나타난 다발성 골병소를 급성 골수염으로 단정했다는 점이다. 골수염은 대부분 단일 병소로 발생하고 환자가 항생제 치료에 반응하지 않았으므로, 악성종양의 뼈 및 골수 전이를 의심했어야 했다. 하지만, 골스캔과 같은 검사는 추가로 시행되지 않았다.

본 증례에서, 의료진은 조절되지 않는 다발성 통증과 혈액학적 이상 소견, 비감염성 질환을 시사하는 혈액 분석검사 결과, 신경모세포종 및 파종성 뼈 및 골수 전이를 시사하는 외부병원 영상검사 재판독 결과를 근거로 신경모세포종 가능성을 고려했다. 이후 컴퓨터단층촬영, 소변 HVA 및 VMA 검사를 통해 신경모세포종으로 잠정 진단했고, 원발종양 및 골수의 생검을 통해 진단을 확인했다. 신경모세포종은 다양한 임상증상을 나타낼 수 있다. 특히, 5세 미만 환자에서 설명되지 않는 다양한 부위의 통증에 빈혈 및 젖산탈수소효소 증가가 동반한 경우, 신경모세포종을 감별 진단으로 고려해야 한다.

References

1. Zage PE, Ater JL. Neuroblastoma. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW III, Schor NF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 2461-4.
2. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. Hematol Oncol Clin North Am 2010;24:65-86.
3. Lee JA. Malignancies in children who present with bone pain. Korean J Pediatr 2008;51:792-6. Korean.
4. Wu H, Mody AP. A toddler with uncontrollable shaking after a minor fall. Pediatr Emerg Care 2015 Oct 13 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1097/PEC.0000000000000580>.
5. Sankar WN, Horn BD, Wells L, Dormans JP. Transient monoarticular synovitis (toxic synovitis). In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW III, Schor NF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 3279.
6. Black KJ, Duffy C, Hopkins-Mann C, Ogunnaki-Joseph D, Moro-Sutherland D. Musculoskeletal disorders in children. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Cline DM, editors. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016. p. 915-33.
7. Kaplan SL. Osteomyelitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW III, Schor NF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 3322-6.
8. Herman MJ, Martinek M. The limping child. Pediatr Rev 2015;36:184-95.
9. Caird MS, Flynn JM, Leung YL, Millman JE, D'Italia JG, Dormans JP. Factors distinguishing septic arthritis from transient synovitis of the hip in children: a prospective study. J Bone Joint Surg Am 2006;88:1251-7.
10. Punaro M. Rheumatologic conditions in children who may present to the orthopaedic surgeon. J Am Acad Orthop Surg 2011;19:163-9.
11. Wu EY, Bryan AR, Rabinovich CE. Juvenile idiopathic arthritis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW III,

Schor NF, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2015. p. 1160-70.

12. Lopci E, Piccardo A, Nanni C, Altrinetti V, Garaventa A,

Pession A, et al. 18F-DOPA PET/CT in neuroblastoma: comparison of conventional imaging with CT/MR. Clin Nucl Med 2012;37:e73-8.