

흉부질환을 병발한 Von-Recklinghausen's Disease

이 선 희* · 한 영 숙* · 김 병 석* · 김 철 훈* · 강 정 수*

- Abstract -

Von Recklinghausen's Disease Involving the Chest

Sun-Hee Lee, M.D.*, Young-Sook Han, M.D.*, Byung-Seuk Kim, M.D.*
Chul-Hoon Kim, M.D.*, Jung-Soo Kang, M.D.*

Von Recklinghausen's neurofibromatosis, tuberous sclerosis and encephalotrigeminal angiomatosis(Sturge-Kalischer-Weber syndrome) are frequently classified under the heading of organic neurocutaneous syndromes. Both neurofibromatosis and tuberous sclerosis are believed to represent instances of simple autosomal dominant heredity.

Multiple neurofibroma and cafe'au-lait spots are the hallmarks of the von-Recklinghausen's disease.

The characteristic features of the fully developed syndrome are (1) pigmentation of the skin, including cafe'au-lait spots, pigmented freckles and moles, and occasionally a generalized darkening of the skin; (2) subcutaneous nodules and deep neurofibromatous tumors and diffuse plexiform growths of neural tissue; (3) skeletal anomalies, especially scoliosis; and (4) predilection to malignancy.

In recent years cystic lung disease, usually of the so-called honeycomb lung variety, has been reported on several occasions in patients with tuberous sclerosis.

This association has been shown to our sporadically as well as in members of a single family.

Little attention has been paid to the presence of cystic lung disease in association with neurofibromatosis. Currently, most think of thoracic involvement in neurofibromatosis in terms of posterior mediastinal neuroma, pheochromocytoma, meningocele or, less commonly, parenchymal pulmonary neurofibromatosis.

Author have experienced a case of von Recklinghausen's disease. This case developed a huge neurofibroma in the both side thorax and invaded to the Lt. 7th rib.

머 리 말

다발성 신경 섬유종 질환은 상염색체성 우성유전과 자연변이로 발생하는 비교적 드문 질환으로, 외배엽

과 중배엽세포의 한국성 증식으로 인한 여러 병변이 피부, 신경계, 심장, 신장 등에 발생할 수 있으며 안면혈관섬유종, 간질발작, 지능결함이 특징이나 각종 불완전형도 존재한다. Adams에 의하면 본 질환은 1882년 Von-Recklinghausen이 처음으로 기술하였으나 Bourneville가 처음으로 결절성경화증이라 명명하였으며, Vogot는 안면피지선종, 정신박약, 간질발작이 3대 증상이라 하였고, Scherlock은 Epiloia란 말

* 부산메리놀병원 흉부외과학교실
* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery,
Maryknoll Hospital, Pusan
1988년 8월 5일 접수

을 사용하였다. 1945년 McNairy가 신경초 안에서 유래되는 특징적 질환임을 입증하였다. 발생빈도는 3000명 출생아중 1명꼴로 발생한다. 이와같은 양성의 다발성 신경섬유종의 악성화 빈도는 대략 15% 정도이고, 가장 흔한 부위로는 대퇴신경, 경골신경 그리고 늑간신경이며 두개신경 혹은 척수에도 흔히 병발한다.

다발성 신경 섬유종은 신경초종과 동반하는 경우가 많으며 대개 자각증상이 없는 것이 보통이지만 동통, 압통 및 방사통이 동반될 수 있으므로 동통성 피부 종양군의 하나로 간주된다. 흉부 병발로는 종격동내의 신경종, 호크롬성세포종(Pheochromocytoma), 수막류(Meningocele) 등을 일으키며 드물게 폐 실질내에 낭포성 변화를 일으켜 기흉을 일으키기도 한다.

저자는 최근에 선천성 Von-Recklinghausen's 질환 환자에서 신경섬유종이 흉부에 병발하여 좌 흉부 종양 절제술을 시행한 1예를 치험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 28세된 남자 환자로 약 2년 전부터 좌측 하 흉부에 간헐적인 동통 및 호흡곤란을 주소로 입원하였으며 어린시절부터 목, 흉배부, 복부 및 사지(특히 수상박부)에 다발성 피부결절이 관찰되었다(Fig. 1).

가족력상 2남 3녀의 세째로 양친 및 누이에게는 별 특별한 이상이 없었지만 형에게도 환자와 같은 피부에 다발성 결절이 있었다.



Fig. 1. Neurofibromatosis in posterior surface, arm Rt.(6×7 cm)

입원 당시의 이학적 소견상 체격 및 영양상태는 양호하였으며 경부 및 복부, 측흉부 등에 손톱크기의 다발성 결절이 있었고 우측 경부에 결절을 적출한 반흔이 관찰되었다. 흉부소견상 호흡음, 심음은 모두 정상이었으나 Von-Recklinghausen's 질환의 특징적인 소견인 Café-au-lait spot와 주근깨 같은 점이 피부 전반에 관찰되었으며 좌측 흉부에 약간 돌출된 동통성 덩어리가 촉지되었다(Fig. 2).



Fig. 2. Cafe au lait spots in the back

검사소견으로는 일반 혈액검사상 WBC; 7000/mm³, RBC; 450만/mm³, Hgb; 14.4 g/dl, Ca; 9.0 mg/dl, P; 3.6 mg/dl, Na; 146 mg/dl, K; 4.3 mM/L, Cl; 108 mM/L였으며 소변검사에서도 이상이 없었고 혈청면역검사에서 HBS Ag; (+)였으며, 간기능검사에서 SGOT; 10 IU/L, SGPT; 10 IU/L, Alk. phos; 75 IU/L, LDH; 88 IU/L, Bilirubin; 0.6 mg/dl, Protein; 6.7 gm/dl로 이상을 발견할 수 없었고 심전도 검사도 정상이었다.

입원 당시의 단순 흉부 X-선 소견에서는 경계가 분명한 둥근 종괴음영이 좌측 흉곽 내면에 보였으며 종양자체가 폐 실질을 향하게 convex하여 폐외종양임을 시사하였고 좌측 제 7 늑골을 따라서 늑골의 erosion 및 thinning을 보였다(Fig. 3).

이어서 흉부 컴퓨터 단층 촬영을 시행하여 경계가

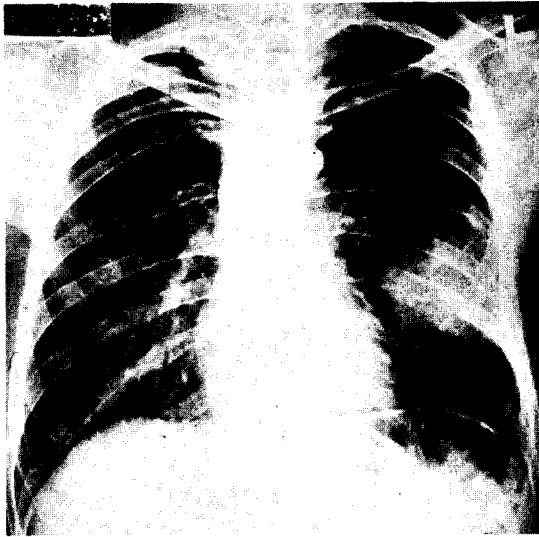


Fig. 3. Chest PA; smoth well demarcated lobulated soft tissue mass like shadow on posterolateral aspect of lower lobe of left lung, attachment it to pleural wall with smooth tapering and erosion and thinning of left 7th rib. Soft tissue mass shadow with convexity into lung and wannut size on medial aspect of right apex.

분명한 덩어리 음영이 우측 상·후부 종격동에 보이고 직경은 8.43 cm이었으며, 주위 척추(T₃) 및 늑골의 침식이 관찰되었다.

수술은 좌측 제 7늑골을 부분 절제한 후 제 6늑간을 따라 개흉하였다. 개흉시 늑막간 유착이나 늑막강내 삼출액은 없었으며, 벽측 흉막에 싸인 직경 12×8×6 cm 정도의 큰 종괴가 있었고 제 7늑골의 경한 파괴와 더불어 약간의 유착이 관찰되어 제 7늑골을 부분 절단한 뒤 종괴를 노출시킨 다음 제 7늑간이 비후 양상을 보이고 있어 신경의 최단 근위부 절단후 완전히 적출할 수 있었다.

흉부 X-선상 보이던 우상 종격동부위의 종괴는 본 질환의 성격상 환자의 특별한 동통 등의 호소가 없었고 컴퓨터단층 X-선 촬영상 주위조직의 침윤이 없었으므로 좌흉부 종괴만 절제후 수술을 마쳤다(Fig. 4, 5).

종괴의 육안적 소견은 제 7늑골 침윤 부위 이외에는 비교적 smooth한 황백색의 피막으로 덮혀 있으며 절개면은 좀더 백색 빛을 띠며 섬유조직처럼 단단하고 부분적인 핵화괴사와 출혈상을 보였으며 적출후 결손 부위는 Layer by layer로 복합하였으며 근육 및 인접 조직의 침윤은 보이지 않았다.

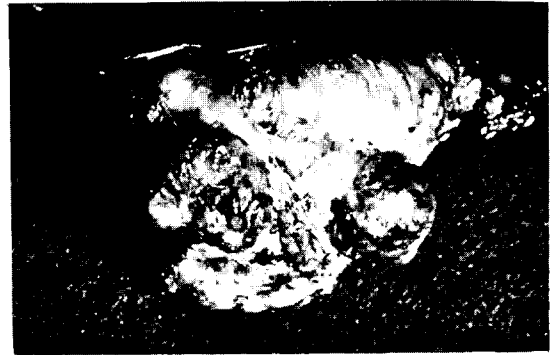


Fig. 4. Resected huge mass(12×9×8 cm)



Fig. 5. Resected specimens cut surface area with eroded 7th rib.

병리조직학적 소견은 현미경 소견상 Interlacing하는 neurofibril과 spindle cell을 보이며 이 세포들은 hyperchromatic and elongated nuclei 소견을 보였으며 이외에도 점액상 변화를 일으킨 부분이 있었다. Hypercellular portion에서는 hyperchromatic, bizzare nuclei와 scanty mitotic figure를 보이는 giant cell이 관찰되었다. 늑골은 비특이 소견은 보이지 않았다(Fig. 6,7).

환자는 술후 합병증 없이 잘 치유되었으며 특별한 증상을 호소하지 않았다(Fig. 8).

고 찰

Von Recklinghausen's 질환은 유전성 전신질환으로 1882년 Von Recklinghausen이 처음 기술하였고¹⁾, 1945년 McNairy가 신경초에서 유래되는 질환이라고 상세히 기록한 바 있고 Mendel 우성법칙으로 유전하며 발생빈도는 Adams²⁾에 의하면 100,000명에 5 내지

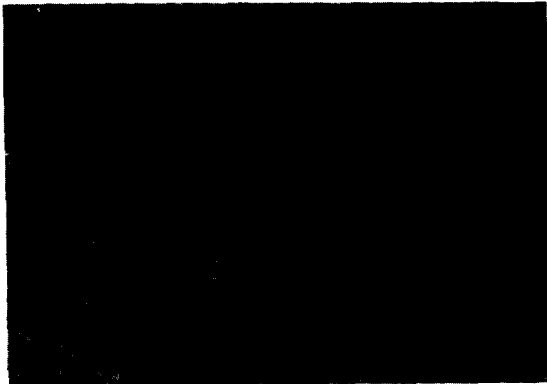


Fig. 6. Microscopic findings of huge mass; H & E staining, high power(x450) The specimen is composed of interlacing neurofibrils and spindle cells with hyperchromatic elongated nuclei. In hypercellular portion of tumor cell are giant tumor cell with hyperchromatic, bizzare nuclei. Mitotic figures are scanty.

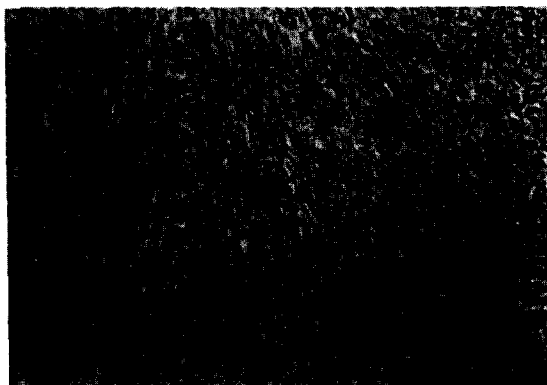


Fig. 7. Microscopic findings of huge mass; H & E staining, low power(x100) There are areas of mucinous degeneration.

7명, Butterworth³⁾ 등과 Critchely⁴⁾ 등은 0.1~0.6% 라고 하였으나 대체로 3,000명에 1명 정도라고 한다.

유전적 요인은 약 1/3에서 보이고²⁾, 나머지는 자연변이에 의해서 생긴다고 하였으며 Koblenzer⁵⁾는 50%에서 자연변이로 생긴다고 하였고 새로운 자연변이는 60,000 내지 120,000명에 1명씩 생긴다고 했다⁶⁾. 그리고 정신결함환자의 약 0.66%, 간질의 약 0.32%를 본증이 차지 한다고 한다⁶⁾.

본증이 유전적으로 발생할 시는 상염색체성 우성유전 인자에 의해서 이루어지나 유효한 수정률이 크게 떨어 지므로 3세대를 넘는 전수는 희귀하다고 했다⁶⁾.

1931년 Hosoi⁷⁾는 신경섬유종 환자의 13%에서 악

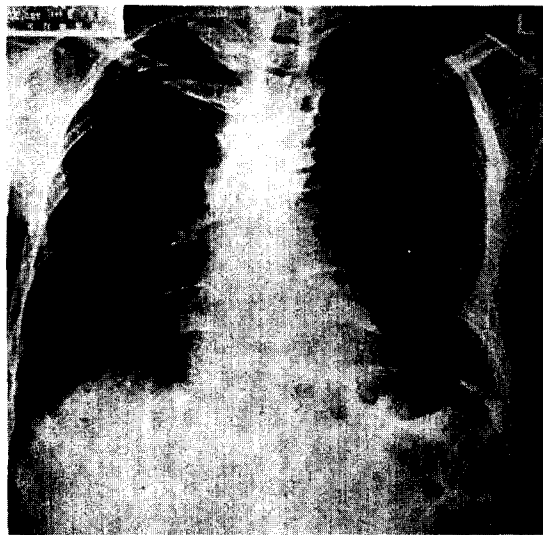


Fig. 8. Postop. Chest PA; with resection left 7th rib, removal of mass like shadow on left pleura. Minimal pleural reaction is suggested.

성으로 변화한다고 하였고 이것은 실제의 악성변화 빈도보다 약간 높은 것이라고 대부분의 학자들은 믿고있다. Stout⁸⁾는 1935년 신경섬유종의 악성변화를 섬유육종이라 하였으며 이것은 신경섬유종과 같이 발생할 수도 있지만 악성신경초종(Neurilemoma)과는 관계가 없다고 하였다^{9,10,11)}.

피부에 발생하는 양성신경초종양은 크게 신경섬유종(Neurofibroma), 신경섬유초종(Neurilemoma) 그리고 신경종(Neuroma)으로 구분되며 신경섬유종은 mollusoid neurofibroma, plexiform neuroma 그리고 elephantiasis neuromatosa로 나누어지며, 악성종양은 중배엽(mesoblastoma)에서 기원하는 것과 신경상피(neuroepithelium)에서 기원하는 2가지 형으로 나눌 수 있는데 악성신경섬유종(malignant neurofibroma)와 섬유육종(fibrosarcoma)으로 구성되어 있는 전자가 대부분을 차지하고 이중 섬유육종인 경우 20%에서 타부위로 전이된다고 한다¹²⁾.

신경섬유종은 남자에서 60%에서 발생하고, 악성신경초종도 남자에 약간 더 많이 발생한다고 하나^{13,14)}, 저자에 따라 성별에 관계없이 동일하게 혹은 여자에 더 많이 발생한다고 한다¹⁰⁾. 연령은 4세부터 80세에 이르는 분포를 보이나 40대에 가장 많고 30대 50대 등의 순으로 많이 발생한다.

이 질환의 pigmentation의 이상소견으로는 Café-au-lait spot이며 uniform한 갈색의 불규칙한 반

점으로, Crowe¹⁵⁾는 신경섬유종 환자 78%에서 직경 1.5 cm 이상의 점을 6개 이상 갖고있음을 발견하였다. 이러한 점들은 나이에 따라 숫적으로 증가한다. 이외에¹⁶⁾ freckle like한 점과 diffuse bronzed hyperpigmentation으로 나타나기도 한다.

또한 이질환의 전신증후로서는 피부이외의 병변으로 신경과 뼈조직을 침범하여 신경적인 결손이 국소적 혹은 전신적으로 나타나기도 한다. 두개신경에는 시신경과 청각신경을 침범하여 안구돌출증 시각감소 혹은 시신경교종(optic glioma) 및 난청 양측성 acoustic neuroma가 발생한다. 그 외에 척수(spinal cord)에 root tumor로 발생하며 뼈병변으로 매우 다양하여 척추측만증 장골의 이상 발육을 일으킨다²²⁾.

본 질환의 내분비계 이상으로는 선단거대증(acromegaly), 점액수종(Myxedema) 부신피질분비부전증(Addison's disease) 및 갈색세포종²⁴⁾(Pheochromocytoma)이 보고된 바 있으나¹⁹⁾ Crowe et al¹⁵⁾ (1956)은 이러한 것들이 특징적인 내분비질환 보다는 오히려 신경 섬유종의 비특이성증후라고 보고한 바 있다.

Saxena¹⁷⁾(1970)는 이 질환 환자에서 성장지연뿐만 아니라 남녀에서 Sexual precocity를 발표한 바 있으며, Gluschien et al(1953)은 갈색세포종 환자중 5~10%에서 신경섬유종이 보고된 바 있다²⁴⁾.

흉부병발의 발생은 매우 드무나 종격동 후방에 신경종 수막류 폐 실질내에 신경섬유종 및 후두 및 기관지 병발을 일으킨 예가 보고된 바 있고²⁰⁾, Donald Mas-saro et al²¹⁾(1965)은 신경섬유종환자에서 낭폐성 폐 질환을 가진 4명을 보고한 바 있다. 본 증례에서는 종격동 후방에 종양 및 흉부 늑간에 신경섬유종을 가지고 있었다.

본 질환의 조직학적 소견은 방추형세포-섬유육종과 아주 유사하며 초기에는 피막에 잘 싸여져 있는 수도 있지만 시간이 경과되면 주위조직에 잘 침윤된다^{22,23)}. 초기에는 긴 방추형 세포들이 bundle 이루고 세포수도 매우 증가되며 핵은 불룩하고 이상 핵 분열이 고배율에서 평균 1개 정도 보인다^{14,23)}. 후기에는 세포가 polygonal 및 epithelioid 양상으로 되며 거대세포를 비롯한 다형현상(polymorphism)이 있고 세포는 불규칙적으로 응집되어 trabeculae를 형성하지만²³⁾ 악성변성을 일으키기 전에는 핵도 비교적 드물게 나타난다.

본 질환의 특이한 치료는 없으나 근치적 외과수술로

써 종양을 제거하여야 하며, 만약 종양의 악성도가 낮고, 주위에 침윤이 없으면 특히 신경의 원위부에서 발견되는 경우엔 병소의 근위부 신경에서 5~10 cm 이상 제거하여 주어야 하고 종양의 악성도가 아주 높으면 해당부위의 절단술을 시행하여야 한다¹⁴⁾. 방사선 요법이나 항암제 등은 효과가 없으며 종양을 완전히 제거하였다 할지라도 예후는 아주 나쁘며^{13,14,18)}, 또한 재발이 많고 악성신경초종의 5년생존율은 30%이다¹⁴⁾.

맺 음 말

본 메리놀 병원 흉부외과에서는 Von-Recklinghausen's 질환을 선천적으로 갖고 있는 환자의 흉강내 신경섬유종이 병발한 예에서 외과적 적출술로 1례를 치험하였기에 증례보고와 아울러 관계문헌을 통하여 고찰하였다.

REFERENCES

1. Von Recklinhausen, F.: *Ober die multiplen fibrome der haut and ihre beziehung xuden multiplen neuromen. Festschrift für rudolf virchow, Hirschwald, berlin, 1882*
2. Adams, RD: *Neurocutaneous disease In Dermatolog-y in General Medicine, Fitzpatrick, TB., Eisen, AZ., Wolff, K., Frecoberg, IM, and Austen, KF.(eds) 2nd ad., McGraw Hill Book Co., New York, 1979, pp.1213~1217.*
3. Butterworth, T and Wilson, McG Jr: *Dermatologic aspects of tuberous sclerosis. Arch. Dermatol. Syph. 43:1, 1941.*
4. Critchely, M. and Earl, CJC: *Tuberous sclerosis and allied conditions. Brain 55:311, 1982*
5. Koblenzer, CS: *Tuberous sclerosis. In Clinical Dermatology, Demis, DJ., Dobson, RL, and McGuire, J., vol.4, Harper and Row Publ., York 1976, Unit 4~1.*
6. Rook, A: *Genetics in dermatology. In Textbook of Dermatology. Rook, A., Wilkinson, DS. and Ebling. FGJ(eds) 3rd ed., Blackwoll Scientific Publ., Oxford, 1979, pp.110~113.*
7. Hosoi K: *Multiple neurofibromatosis(von Reckling-hausen's disease). With special reference to malign-ant transformation. Arch. Surg., Chicago, 22:258,*

- 1931 cited from Cunes HM: Invasion of the spinal cord by malignant schwannoma. *J. Neurosurg.* 14:242, 1957
8. Stout AP: The peripheral manifestations of the specific nerve sheath tumor (neurilemmoma). *Am. J. Cancer* 24:751, 1935 cited from Ghosh L, Huvus AG, Fortner JG: Malignant schwannoma. *Cancer* 31:184, 1973
 9. Cunes HM: Invasion of the spinal cord by malignant schwannoma. *J. Neurosurg* 14:242-247, 1957
 10. Ghosh BG, Ghosh L, et al: Malignant schwannoma: A clinicopathological study. *Cancer* 31:181-190, 1973
 11. White HR: Survival in malignant schwannoma. *Cancer* 27:720-729, 1971
 12. Alpers BJ: Neurofibromatosis *Clinical Neurology* 5th ed. Phil FA Davis Co pp.270~271, 1963
 13. Chang ES: A malignant schwannoma in von Recklinghausen's disease. *Korean J Path* 8: 153-157, 1974
 14. Youmans JR: *Neurological surgery*. 1st ed, Saunders pp.537~539, 1973
 15. Crowe, F.W. and Schull, W.J.: Diagnostic importance of the Cafe-au-lait spot in neurofibromatosis. *Ann. Intern. Med.* 91:758, 1963
 16. Crowe, F.W.: Axillary freckling as a diagnostic aid in neurofibromatosis. *Ann. Intern. Med.* 61:1142, 1964
 17. Saxena, K.M.: endocrine manifestations of neurofibromatosis in children. *Am. J. Dis. Child*, 120:265, 1970
 18. Northfield DWC: *The surgery of the central nervous system*. 1st ed, Blackwell Scientific Publications pp.263~278, 1973
 19. Whitehouse, D.: Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children, *Arch. Dis Child.* 41:316, 1966.
 20. Gibbs, M.N., Taylor, M. and Young, A.: Von Recklinghausen's disease in the larynx and trachea of an infant. *J. laryng. & Otol.*, 71:626, 1957
 21. Donald Massaro, M.D. et al.: Von Recklinghausen's disease, Neurofibromatosis associated with cystic lung disease. *Am. J. Med.* 38:233-240, 1965
 22. D'Agostino, A.N., Soule, E.H. and Miller, R.H.: Sarcomas of the peripheral nerves and somatic soft tissues associated with multiple neurofibromatosis (Von Recklinghausen's disease). *Cancer* 16:1014.
 23. Russel DS, Rubinstein LJ: *Pathology of tumors of the nervous system*. 3rd ed, Edward Arnold LTD pp.281~291, 1972
 24. Glushien A.S., Mansuy, M.M. and Littman, D.S.: Pheochromocytoma. Its relationship to the neurocutaneous syndromes. *Am. J. Med.* 14:318, 1953.