

신생아에서 연부 조직 종괴로 진단된 선천성 전신성 파종성 악성 횡문근종양 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원
박영아 · 김정은 · 남궁란 · 박민수 · 박국인 · 이 철

A Case of Congenital Disseminated Malignant Rhabdoid Tumor of the Soft Tissue in Neonate

Young A Park, M.D., Jeong Eun Kim, M.D., Ran Namgung, M.D.,
Min Soo Park, M.D., Kook In Park, M.D., and Chul Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Malignant rhabdoid tumor (MRT) was first described as a “rhabdomyosarcomatoid” variant of Wilms tumor, but was later identified as a distinct entity. MRTs are extremely rare and highly aggressive neoplasm with poor outcome, occurring mostly in kidneys and central nervous system, less frequently in extrarenal sites. MRTs are referred to as “congenital” when it is diagnosed at or immediately after birth. There are few reports about congenital disseminated MRT at birth. We report a case of congenital malignant rhabdoid tumor presenting as a soft tissue mass in the right arm at birth although the autopsy revealed the systemic disseminated tumors through the whole body with typical microscopic findings.

Key Words : Newborn, Rhabdoid tumor, Congenital

악성 횡문근 종양은 1978년에 Beckwith와 Palmer가 신장에서 발생한 예를 처음 보고하면서 종양 세포의 조직학적 소견 상 윌름 종양과 유사한 소견을 보여, 횡문근육종 형태의 윌름 종양 변이형으로 소개하였다.¹ 그러나 면역 조직학적 소견 상에서 윌름 종양과 연관성이 없고, 임상적 양상이 명백히 다른 소견을 보이고 근육 분화가 되지 않은 점을 구분하여 1981년 Haas 등²에 의해 악성 횡문근 종양으로 명명되었다. 악성 횡문근 종양은 주로 신장과 중추신경계에서 발생하나, 그 외 모든 장기에서 발생 가능하며, 원발 병소에 따라 신장 침범형, 중추신경계 침범형, 비중추신경계/신장 외 침범형으로 분류할 수 있다.³ 또한 출생 시 또는 출생 직후 진단되는 경우(생후 1개월 미만)에 국한하여 선

천성 악성 횡문근 종양으로 임의로 명명하기도 한다.⁴

악성 횡문근 종양은 소아암 중에서 발생 빈도가 매우 드물며, 성장이 빠르고 쉽게 전이가 일어나 매우 침습적인 질병으로 알려져 있다. 발생 연령은 다양하며, 치료와 상관 없이 전반적인 사망률은 80% 이상으로 높고, 특히 생후 1개월 미만에 진단된 경우는 평균 생존 기간이 6주 미만으로 불량한 예후를 보인다.⁴ 전신에 파종된 연부 조직 종괴의 형태로 발견되어 악성 횡문근 종양으로 진단된 국내 보고는 아직 없으며, 국외 보고에서는 전체 악성 횡문근 환자의 4-5%로 빈도가 매우 적다.⁵ 본 저자들은 산전에 연부 조직 종괴로 발견되어 급격한 임상적 악화를 보이고 사망 후 부검을 통해 선천성 악성 횡문근 종양으로 진단된 1례를 보고하고자 한다.

접수 : 2010년 8월 18일, 수정 : 2010년 9월 2일

승인 : 2010년 9월 13일

주관책임자 : 박국인, 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 소아과학교실

전화 : 02)2228-2059, 전송 : 02)393-9118

E-mail : kipark@yuhs.ac

증 례

환아: 허○○아기, 남아

주소: 출혈을 동반한 우측 상완의 종물

출생력 및 현병력: 재태기간 35주 4일, 출생 체중 1,847 g으로 출생한 남아로, 정기적 산전 검사상 특이 이상 소견 없었으나 임신 35주째 시행한 산전 초음파상 우측 상완에 10×6×6 cm 크기의 종괴가 발견되었고, 비수축 검사(non-stress test) 상 무반응성과 후기 심 박동수 감소를 보여 응급 제왕절개 분만되었다. Apgar 점수는 1분 1점, 5분 2점, 10분 3점이었다.

산모병력: 임신 중 감염이나 약물 복용 등의 특이 병력은 없었다.

가족력: 가족 내 유전 질환 등의 특이 사항은 없었다.

진찰 소견: 출생 시 우측 상완 전체를 차지하는 연부 조직 종괴와 다발성 피하 결절이 관찰되었고, 종양 내부에서는 출혈이 지속되었다.

검사 소견: 입원 당시 환아는 급성 실험로 인한 쇼크, 빈혈, 과중성 혈관 내 응고증, 반복되는 심 정지 소견을 보였다. 입원 당시 말초혈액 검사에서는 혈색소는 0.7 g/dL, 백혈구는 12,440/mm³, 혈소판은 50,000/mm³ 이었고, 프로트롬빈 시간 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 모두 지연된 소견을 보였다. 염색체 검사상 핵형은 46, XY 이었다.

치료 및 경과: 생후 1일째 시행한 두부 및 복부 초음파 검사상 특이소견은 관찰 되지 않았으며, 환아의 전신적 상태가 위중하여 추가적인 영상의학 검사는 진행하지 않았다. 종양 내부의 출혈이 지속되고 쇼크가 병발하여, 출생

직후 종양의 근위부를 임시적으로 지혈대로 묶었고, 수혈 등 응급 치료 후 출생 24시간째 우측 어깨 관절의 절단술을 시행하였으며, 육안상 종양의 크기는 9×7 cm였으며, 피사가 심하게 진행된 상태였고, 조직 검사상 태생기성 횡문근육종으로 상완골의 결절과 골수까지 침범해 있었다. 수술 후 활력 징후가 회복되고, 생후 4일째 인공호흡기를 이탈하고, 지속적인 치료 계획을 수립 중이었으나, 생후 5일경부터 원발 종양이 제거된 부위와 전흉부, 귀 주변부, 양측 대퇴부 등에 전이성 병변으로 의심되는 피하 결절이 새롭게 생겼고 크기가 급격히 증가했으며(Fig. 1), 생후 7일째 뇌초음파 검사에서 우측 두정 부위에 전이성 종양이 의심되는 병변과 뇌실 내 출혈이 관찰되었다. 이후에도 매일 다른 부위에 전이성 피하 결절이 다발성으로 생겼으며, 크기도 급격히 증가하였고, 보존적 치료에도 불구하고, 과중성 혈관 내 응고증, 급성 신부전, 위장관 출혈, 뇌실내 출혈, 다발성 장기부전으로 진행하여 생후 13일에 사망하였다. 태생기성 횡문근육종의 임상 경과를 고려할 때, 환아의 급격한 악화 소견을 설명할 수 없다고 판단되어, 사망 후 보호자 동의 하에 부검을 시행하였다.

부검 결과: 육안 소견상 흉벽, 양측 부신, 폐, 고환 등 전신에 과중된 종양이 관찰되었고(Fig. 2), 조직학적 소견은 세포질 내 호산성 붕입체를 함유하며 크고 선명한 핵을 가진 다각형 세포형태를 띄고, 면역조직화학 염색검사에서 비멘틴과 크레아틴키나아제에 양성, INI1에 음성 소견을 나타내어 악성 횡문근 종양으로 확진 되었다(Fig. 3). 또한 종양 조직으로부터 염색체를 추출하여 array CGH (comparative genomic hybridization) 검사를 시행하였으나, 악성 횡문근 종양에서 잘 알려진 22번 염색체 장완의



Fig.1. Multiple metastatic subcutaneous nodules appeared in the back, shoulder, periauricular regions (A), both legs and inguinal regions at birth (B).

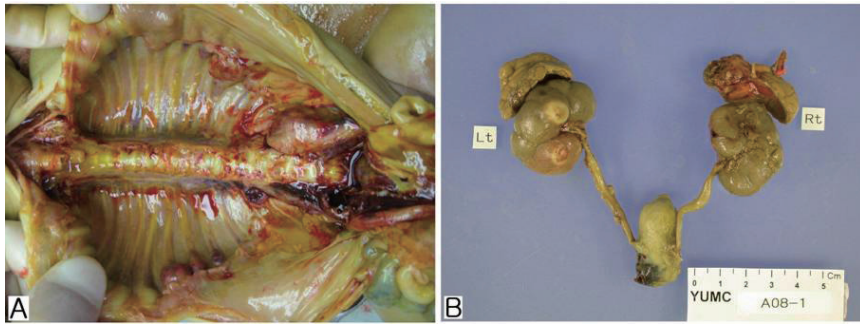


Fig. 2. The autopsy revealed multiple malignant rhabdoid tumors of the chest wall (A) with involvement of both kidneys and adrenal glands (B).

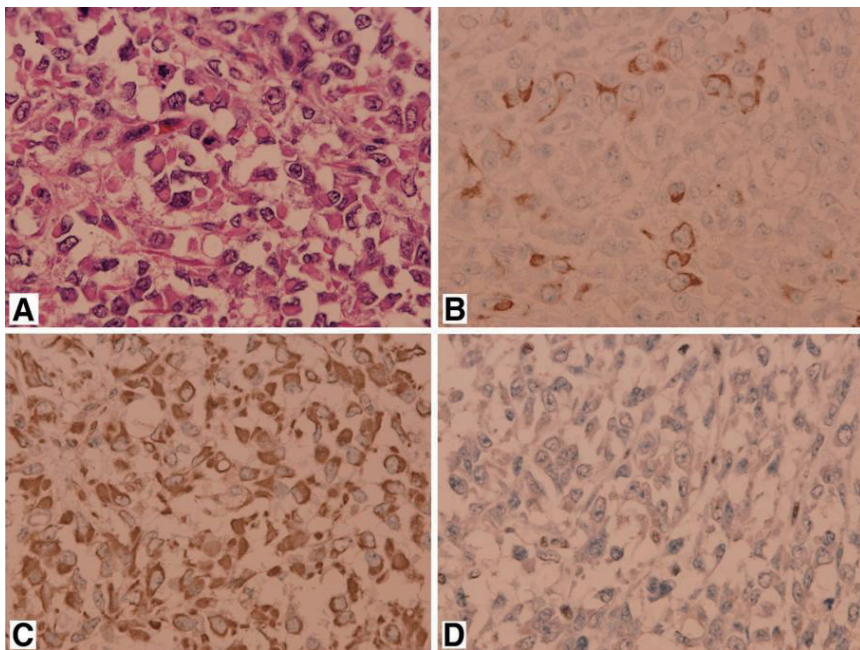


Fig. 3. Microscopically, large cells with sizable nuclei, prominent nucleoli, and frequently eccentric cytoplasmic filament were present (A). Tumor cells show immunoreactivity to creatine kinase (B), vimentin (C). The cells were stained negative for INI1 (D).

hSNF5/INI1 유전자의 뚜렷한 변이는 발견되지 않았다.

고 찰

악성 횡문근 종양의 조직학적 발생 기원은 아직 불명확하지만, 조직학적 검사상 비교적 크고 둥근 핵과 뚜렷한 핵소체를 가진 다각형 형태의 세포 모양을 보이고, 세포질 내에 호산성 봉입체를 가지고 있는 특징이 있어 윌름 종양과는 명백하게 구별 된다.⁶ 임상적 양상에서도 윌름 종양과

차이를 보이는데, 모든 연령에서 발병 가능하며, 발병 위치에 따라 임상 증상이 다르게 나타난다. 발생 부위는 신장 외에도 심장, 전립선, 흉선, 골반, 척추 주위 연부 조직, 중추 신경계, 간, 팔, 다리 등 인체 모든 장기에서 발견될 수 있다.⁷⁻¹¹

전체적인 사망률은 치료와 관계 없이 거의 80%에 이르며, 진단시의 나이가 어린 경우, 진단 시 병기가 높거나 전이가 동반된 경우, 중추 신경계 침범이 동반된 경우에 불량한 예후와 연관됨을 보고하였다. White 등¹²은 생후 3개월이

전에 진단된 경우, 평균 생존 기간이 6주에 불과하다고 보고 하였다. Tomlinson 등⁵은 0-5개월 사이에 진단된 소아에서의 생존률은 8.8% 이나, 24개월 이상에서 처음 진단된 경우는 41%로 현저한 생존율의 차이를 보임을 기술하였다.

악성 횡문근 종양은 빠르게 성장하여, 초기부터 전이가 일어나는 특징이 있어서 신경모세포종, 횡문근육종과 같이 출생 시부터 전이된 상태로 진단되는 경우도 있다.^{13, 14} Sajedi 등⁴은 1983년에서 1999년 사이에 선천성 신장 외 횡문근 종양으로 진단된 21명의 환자 증례에 대해 문헌 고찰한 결과, 환자의 90%에서 진단 시 전이를 보였고, 평균 생존 기간은 2개월이었으며, 전이가 동반된 경우는 모두 사망하였다고 보고하였다. 그리고 일부 보고에 따르면 출생 시 진단된 선천성 횡문근 종양의 경우, 신장이나 중추신경계에 확인되는 원발성 종양이 없이, 출생 시 전신에 다발적으로 파종된 형태로 발견되는 경향을 가지며, 이러한 환자군은 급성으로 악화되어 생후 초기에 주산기 사망에 이르는 임상 양상을 보인다고 하였다.^{12, 14} 또한 최근에는 산과적 영상 기법의 발전으로 산전에 발견된 예가 있는데, 본 증례를 포함한 4예가 모두 신장 외 악성 횡문근 종양으로 진단되었고, 출생 당시 이미 다발성 전이가 발견되었고, 수일 안에 모두 사망한 결과를 보였다.¹⁵⁻¹⁸

악성 횡문근 종양의 병리 기전은 질환 자체가 드물어서 분명하게 밝혀 있지 않으나, 산발적 발생의 예가 보고되었으며, 발생 위치와 상관없이 약 85%의 악성 횡문근 종양에서 공통적으로 염색체 22번 장완의 종양 억제 유전자인 hSNF5/INI1의 결실 또는 변이를 보고 하였다.¹⁹ 진단은 수술로 절제된 조직의 병리학적 진단이 원칙이며, 면역염색 상 대부분의 경우에서 중간엽 표지자인 비멘틴, 상피막 항원 및 세포자살 항원에 양성을 보이지만, 데스민, 액틴, 미오글로빈, S100 단백, INI 1에는 대개 음성을 보인다.^{8, 11} 하지만 횡문근양 형태를 동반한 기타 다른 연부 조직 종양과 조직 형태학적 감별 진단이 어려운 면이 있어, 최근에는 FISH, LOH (loss-of-heterozygosity)와 같은 분자 유전학적인 검사 방법을 통해 종양 억제 유전자인 hSNF5/INI1의 유전적 변이를 증명하여 조기 진단 및 감별 진단에 이용하기도 한다.^{3, 19}

본 환자의 경우 오른팔의 원발 병소를 근치적 수술로 절제하고 확진을 위하여 조직 병리학 검사를 시행하였으나 종양 조직의 괴사가 심하여 정확한 진단이 어려웠다. 그러나, 수술 후 5일 이내에 급격히 진행하여 전신에 파종되는 악화되는 경과를 고려하여, 사망 후 보호자 동의 하에 부검을 시행한 결과 최종 진단이 확정 되었다. 악성 횡문근 종양에서 잘 알려진 22번 염색체 장완의 hSNF5/INI1를 포함한 다양한 종양 연관 유전자 이상을 확인하고자 추가로 종양 조직으로부터 염색체를 추출하여 array CGH (comparative genomic hybridization) 검사를 시행하였으나, 뚜렷한 변이는 발견되지 않았다.

표준적인 치료 지침이나, 효과적인 항암 요법은 악성 횡문근 종양이 소아에서 매우 드물며, 사망률이 높아 아직까지 정립되어 있지 않지만, 현재는 항암 화학 요법, 방사선 치료와 수술을 병행하는 복합 방식 치료를 시행하는 경우가 많다. 특히 선천성 횡문근 종양의 경우, 전이가 동반되지 않고, 국소적으로 침범된 경우에 한해, 수술적 완전 절제를 포함해 항암 화학 요법 및 방사선 치료가 가능했던 환자에서만 생존기간 연장을 기대할 수 있다고 보고되었으나,⁶ 진단 당시부터 전이가 있는 경우가 많기 때문에, 수술적 적용증이 되는 경우도 드물다. 처음에 사용된 항암 화학 요법은 빈크리스틴, 닥티노마이신, 독소루비신, 사이클로포스파마이드를 포함하는 윌름 종양 치료 프로토콜을 적용하였으나 사망률을 약 10% 호전시키는 정도에 그쳤다.²⁰ Madigen 등³은 신장 외 악성 횡문근 종양으로 진단받은 14명의 소아 환자 중 진행된 병기를 보인 2명의 환자에서 보조 항암 화학 요법 후 원발 병소의 수술적 절제 및 고용량 항암 화학요법과 자가 조혈모세포 이식술을 시행한 경우 장기적 생존률 향상에 도움이 될 수 있다고 보고 하였으나, 자가 조혈모세포 이식술에 효과가 없는 다른 증례도 보고된 바 있어¹² 아직 선천성 악성 횡문근 종양을 치료하는 것은 임상 의사에게 난제로 남아있다. 보조 방사선 요법은 성장하는 소아에서 제한적이고, 아직까지는 치료 효과도 불명확하다.³

본 저자들은 산전에 연부 조직 종괴로 발견되어 부검을 통해 선천성 악성 횡문근 종양으로 진단된 1례를 경험하였다. 선천성 횡문근 종양의 경우, 출생 시 전신에 다발적으

로 파종된 형태로 발견되는 경향을 가지며, 급성으로 악화되어 생후 초기에 주산기 사망에 이르는 임상 양상을 보였다. 앞으로 많은 경험과 연구를 통해 생존율을 높일 수 있는 진단 방법 및 치료 지침을 찾으려는 노력이 필요할 것이다. 또한 환자의 임상 경과가 진단된 질병과 상이한 차이를 보일 때 사후 부검은 중요한 진단 도구로 고려될 필요가 있다고 사료된다.

References

- 1) Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978;41:1937-48.
- 2) Haas JE, Palmer NF, Weinberg AG, Beckwith JB. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. *Hum Pathol* 1981;12:646-57.
- 3) Madigan CE, Armenian SH, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Extracranial malignant rhabdoid tumors in childhood: the Childrens Hospital Los Angeles experience. *Cancer* 2007;110:2061-6.
- 4) Sajedi M, Wolff JE, Egeler RM, Pinto A, Hughes R, Anderson RA, et al. Congenital extrarenal non-central nervous system malignant rhabdoid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:316-20.
- 5) Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, Guthrie KA, Norkool P, Li S, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23:7641-5.
- 6) Bourdeaut F, Freneaux P, Thuille B, Bergeron C, Laurence V, Brugieres L, et al. Extra-renal non-cerebral rhabdoid tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:363-8.
- 7) Small EJ, Gordon GJ, Dahms BB. Malignant rhabdoid tumor of the heart in an infant. *Cancer* 1985;55:2850-3.
- 8) Ekfors TO, Aho HJ, Kekomaki M. Malignant rhabdoid tumor of the prostatic region. Immunohistological and ultrastructural evidence for epithelial origin. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985;406:381-8.
- 9) Lemos LB, Hamoudi AB. Malignant thymic tumor in an infant (malignant histiocytoma). *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:84-9.
- 10) Frierson HF, Jr., Mills SE, Innes DJ, Jr. Malignant rhabdoid tumor of the pelvis. *Cancer* 1985;55:1963-7.
- 11) Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, deMello D, Vogler C, Gooch WM, 3rd, Gale G, et al. Renal and extrarenal rhabdoid tumors in children: a clinicopathologic study of 14 patients. *Semin Diagn Pathol* 1986;3:151-63.
- 12) White FV, Dehner LP, Belchis DA, Conard K, Davis MM, Stocker JT, et al. Congenital disseminated malignant rhabdoid tumor: a distinct clinicopathologic entity demonstrating abnormalities of chromosome 22q11. *Am J Surg Pathol* 1999;23:249-56.
- 13) Kodet R, Newton WA, Jr., Sachs N, Hamoudi AB, Raney RB, Asmar L, et al. Rhabdoid tumors of soft tissues: a clinicopathologic study of 26 cases enrolled on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Hum Pathol* 1991;22:674-84.
- 14) Yurdakul Z, Berrak SG, Bilgen H, Altuncu E, Akman I, Canpolat C, et al. Congenital disseminated malignant rhabdoid tumor of the soft tissue. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:364-5.
- 15) Waldron PE, Rodgers BM, Kelly MD, Womer RB. Successful treatment of a patient with stage IV rhabdoid tumor of the kidney: case report and review. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:53-7.
- 16) Hosli I, Holzgreve W, Danzer E, Tercanli S. Two case reports of rare fetal tumors: an indication for surface rendering? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:522-6.
- 17) Leader J, Carlan SJ, Blum J. Congenital malignant extrarenal rhabdoid tumor: prenatal ultrasound findings. *Obstet Gynecol* 2002;99:949-51.
- 18) Kwon JY, Park KI, Lee KS, Yang WI, Kim YH. Prenatal detection of congenital malignant extrarenal rhabdoid tumor primarily involving the right upper extremity that ruptured in utero. *Prenat Diagn* 2009;29:819-21.
- 19) Bourdeaut F, Dufour C, Delattre O. [Rhabdoid tumours: hSNF/INI1 deficient cancers of early childhood with aggressive behaviour]. *Bull Cancer* 2010;97:37-45.
- 20) Gururangan S, Bowman LC, Parham DM, Wilimas JA, Rao B, Pratt CB, et al. Primary extracranial rhabdoid tumors. Clinicopathologic features and response to ifosfamide. *Cancer* 1993;71:2653-9.

= 국 문 초 록 =

악성 횡문근 종양은 소아암중에서 발생 빈도가 매우 드물며, 원발 병소에 따라 신장 침범형, 중추신경계 침범형, 비중추신경계 신장외 침범형으로 분류한다. 치료와 상관없이 전반적인 사망률은 80% 이상으로, 생후 1개월 미만에서 진단된 선천성 악성 횡문근 종양은 평균 생존기간이 6주 미만으로 예후가 매우 불량하다. 본 저자들은 산전에 연부 조직 종괴로 발견되어 부검을 통해 선천성 전신성 파종성 악성 횡문근 종양으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 신생아, 횡문근종양, 선천성