

## Neurofibromatosis에서의 Skull Defect를 동반한 Melanotic Neurofibroma

연세대학교 의과대학 신경외과학, 병리학교실\*

안정용 · 장진우 · 조 준 · 정상섭 · 김태승\*

= Abstract =

### A Case of Melanotic Neurofibroma Associated with Skull Defect in Neurofibromatosis

Jung Yong Ahn M.D., Jin Woo Chang M.D., Joon Cho M.D.,  
Sang Sup Chung M.D., Tai Seung Kim M.D.\*

*Department of Neurosurgery, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

An unusual case of melanotic neurofibroma which involves subcutaneous tissue and dura in the occipital area is presented. The physical examination showed cutaneous pigmentation (cafe au lait spots) and multiple cutaneous tumors (fibroma molluscum). Magnetic resonance imaging showed plexiform neurofibroma and dural ectasia of typical finding of neurofibromatosis. The patient underwent surgical removal of the tumor as well as cranioplasty of the skull defect. The authors reviewed the literatures and discussed the pathogenesis of this extremely rare case.

**KEY WORDS :** Neurofibromatosis · Skull defect · Melanotic neurofibroma · Pigmented neurofibroma.

### 서 론

신경섬유종증(neurofibromatosis)은 상염색체 우성으로 유전되며, 외배엽과 중배엽의 이형성화(dysplasia)나 신생화(neoplasia)로 정의되는 질환군이다<sup>3)6)</sup>. 신경초종, 수막종등 중추신경계의 종양을 형성하기도 하며 중배엽의 이형성화로 인한 뇌경막의 확장증(dural ectasia)으로 두개골 결손 및 중뇌수도 협착증으로 인한 뇌수종을 유발하기도 한다<sup>5)</sup>. 이중 총상 신경섬유종

(plexiform neurofibroma)은 신경섬유종증 질병특유의 임상양상의 하나이다<sup>3)4)</sup>. 이의 조직학적 소견중 멜라닌성 신경섬유종(melanotic neurofibroma)은 매우 드물게 보고되고 있고, 최근까지 슈만세포(schwann cell)에서의 멜라닌(melanin)의 존재에 대한 여러가지 가설이 제시되고 있다<sup>1)2)8)11)12)14)15)16)18)20)22)23)</sup>.

연세대학교 의과대학 신경외과학 교실에서는 신경섬유종증의 환자에서 동반된 총상 신경섬유종과 뇌경막의 확장증으로 인한 두개골 결손과 병리조직학적으로 매우 드문 멜라닌성 신경섬유종으로 밝혀진 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

논문접수일 : 1994년 8월 31일

심사완료일 : 1994년 9월 27일

## 증 례

환 자 : 백○○, 26세 여자.

주 소 : 우측 후두부의 두개골 결손.

가족력 : 부모, 조부모에게는 특이 사항은 없었으며, 3남 1녀중 남동생에서 다발성 피부반점과 피부종양이 있었다.

기왕력 : 특이 사항은 없었으며 외상의 과거력도 없었다.

현병력 : 10년전부터 간헐적인 두통이 있었으며, 내원 1년전부터 두통이 심해져 타병원을 방문하며 뇌전산화 단층촬영 및 자기공명 촬영을 하였다. 검사상 우측 후두부에 10×10cm 정도의 두개골 결손과 두피하 종양이 있어 본원으로 전원되었다.

이학적 및 신경학적 소견 : 전신 이학적 소견상 우측 둔부에 각각 3×2cm, 5×3cm의 피부의 반점(cafe au lait spot)이 관찰되었으며, 우측 견갑부에 10×10cm의 반점이 있었다. 또한 우측 눈주위, 우측 팔, 우측 전완부 및 좌측 견갑부에 유동성의 연한 피부종양이 있었다. 우측 후두부에 10×10cm 정도의 두개골 결손이 촉진되었으며, 종양은 촉진되지 않았으며 외상의 흔적도

없었다. 의식은 명료하였으며 뇌신경에는 이상이 없었다. 시야 장애는 없었으며 최근에 시력 감퇴가 생겼으나 외부에서 시행한 안와부의 전산화 단층촬영상 특이소견은 없었다. 운동력과 감각 및 심부건반사는 정상이었다. 족간대성 경련 및 Babinski징후는 관찰되지 않았다.

임상 검사소견 : 혈청 검사, 전해질 검사, 혈액학적 검사, 뇨검사, 심전도, 흉부 방사선 촬영상 모두 정상이었다.

신경방사선학적 소견 : 단순 방사선 두부 촬영상 우측 후두부에 10×10cm 크기의 두개골 결손부위가 있었다(Fig. 1). 전이성 병변의 감별을 위하여 시행한 전신 골주사 검사(whole body bone scan)상 우측 후두부의 음영 결손외에는 타부위의 음영 증감은 없었다. 자기공명 촬영상 우측 후두부에 두개골 결손부위가 있었으며 이 결손부위를 통하여 우측 소뇌와 경막이 탈출되어있었다(Fig. 2). 이부위에 비대칭적으로 팽창된 우측 S상구(sigmoid sulcus)와 뇌경막 확장증이 있었다. T2 강조영상에서 총상 신경섬유종으로 생각되는 고신호 강도를 보이는 광범성, 총상 종물이 두개골 결손부위의 상연을 따라서 있었다(Fig. 3). 뇌실 크기는 정상 범주였으며, 우측 소뇌반구의 뇌연화(encephalo-

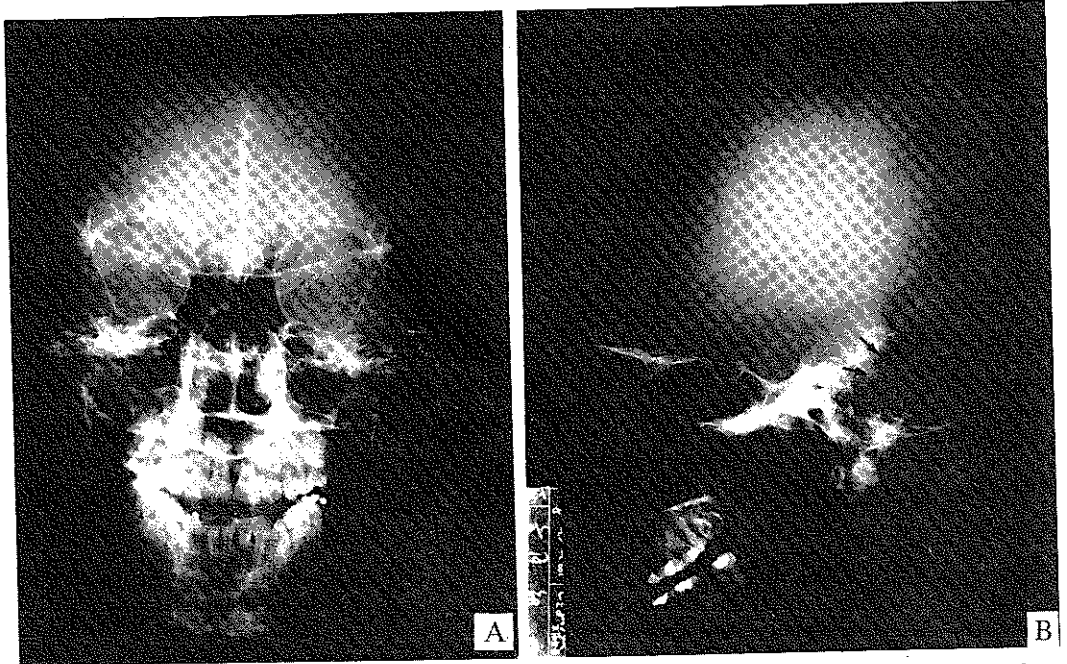


Fig. 1. The plain skull AP and lateral films show the skull defect on the Rt. occipital area, sized about 10×10cm (arrows : skull defect).

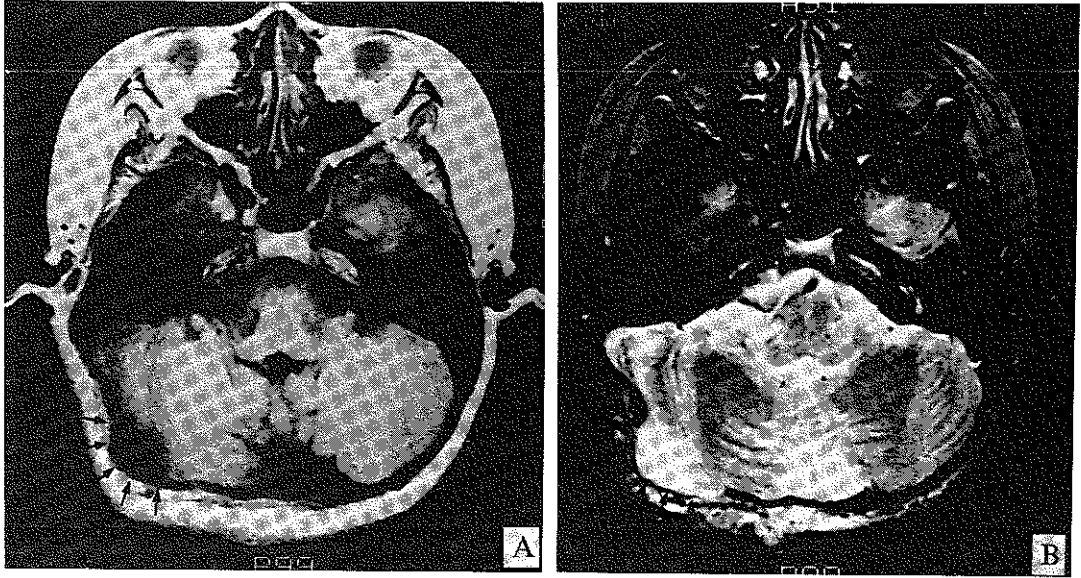


Fig. 2. T1WI and T2WI show the large defect of the Rt. occipital bone with herniation of Rt. cerebellum and meninges through the bony defect(arrow).

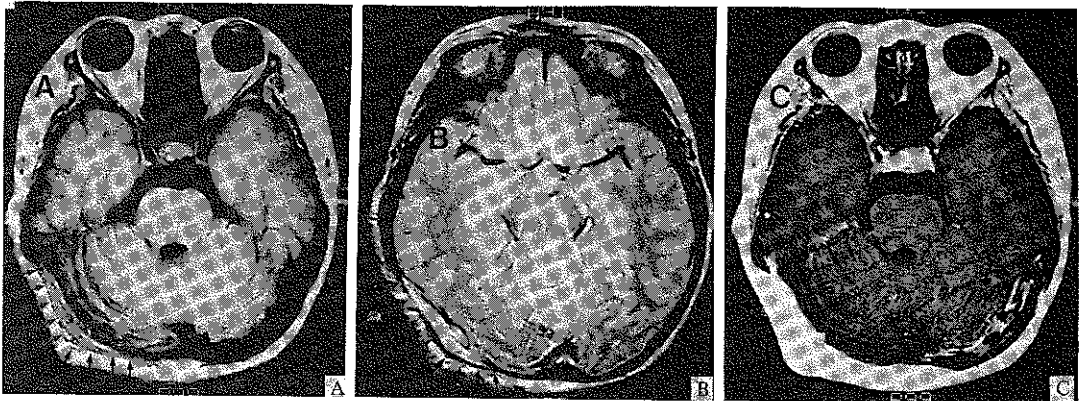
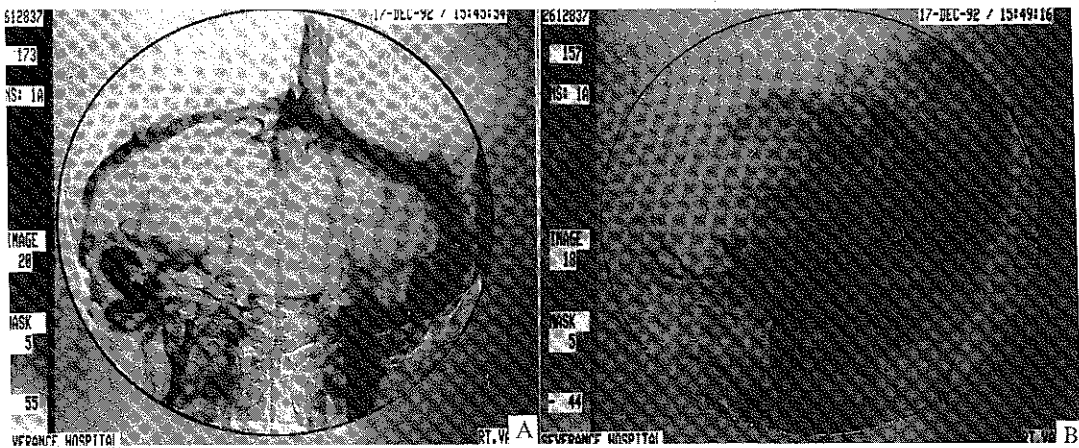


Fig. 3. (A).T1WI shows diffuse plexiform mass and intermediate signal intensity along the superior margin of bony defect(arrow).  
 (B). T2WI shows high signal intensity, suggestive of associated plexiform neurofibroma(arrow).  
 (C). Gd-T1WI shows well enhancement of plexiform neurofibroma.

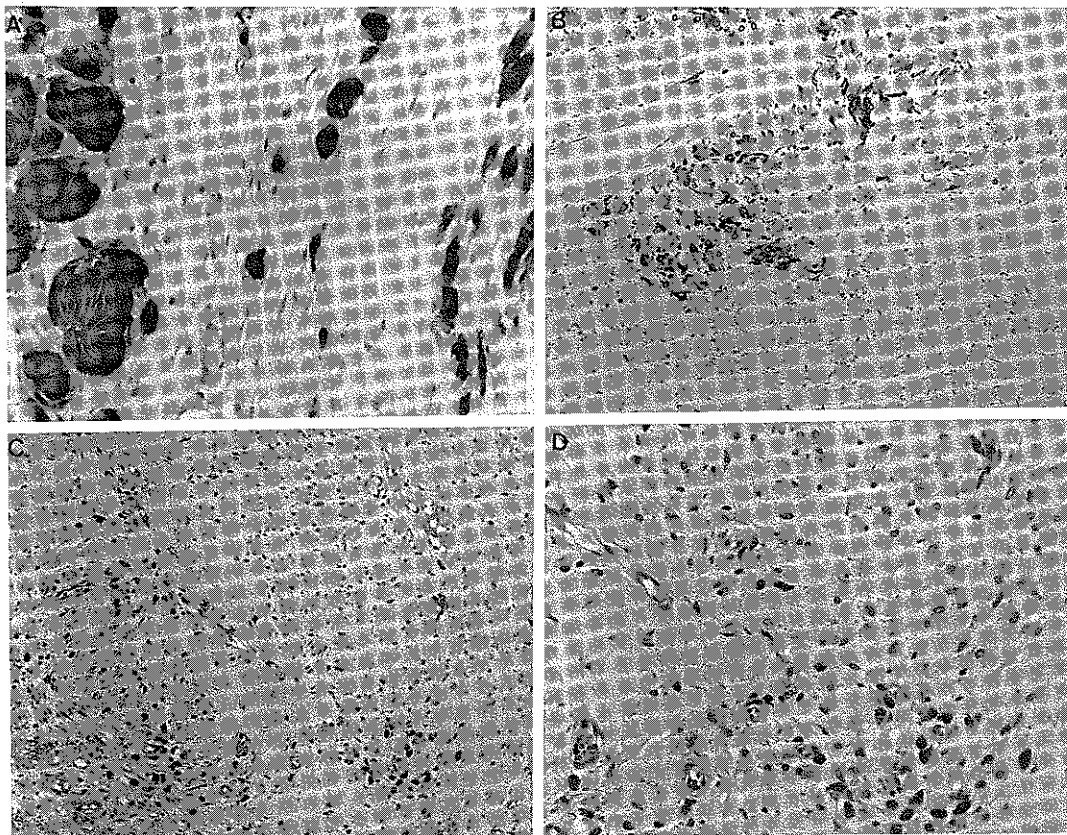
malatic) 소견을 제외하고는 뇌실질의 비정상적 신호 강도는 없었다. 뇌혈관촬영상 우측 후두부 두개결손을 통한 소뇌의 탈출과 일치하는 후하소뇌동맥(posterior inferior cerebellar artery)의 반구 분지(hemispheric branch)의 후측방 전위를 보였으며, 우측 S상정맥동과 경정맥구(jugular bulb)가 발달되어 있었다(Fig. 4).

수술소견 : 좌측와위에서 수술을 시행하였다. 두개골 결손부위를 따라서 피부 절개를 하였으며, 피하 조직 및 근육을 뇌경막과 분리하였다. 근육층과 경막이 비

후되어 있었으며, 정상 근육에 비해 검게 착색되어 있었다. 두개골 결손연은 얇아져 있어 골겸자(rongeur)로 쉽게 두개골 국부 절제술을 시행하였다. 측정맥동 바로 아래부위의 경막을 십자모양으로 절개하여 뇌척수액을 일부 배출시킨후 경막 절개를 확장하였다. 지주막은 비정상적으로 비후되어 있었고, 비정상적 지주막을 제거하였다. Lyodura로 경막을 대체한후 수지(resin)로 두개골 결손을 보강하였다. 비정상적 근육을 제거한후 각층별로 상처를 봉합하였다.



**Fig. 4.** Cerebral angiography shows slight stretching at only posterolateral displacement of hemispheric branch of Rt. posterior inferior cerebellar artery, compatible to herniation of brain through the Rt. occipital bony defect.



**Fig. 5.** (A). The pigmented cell was located below the muscle layer.  
 (B). The majority was uniform and spindle-shaped cell.  
 The minor cells were dark pigmented cell.  
 (C). The spindle cells were arranged in intertwining fascicles.  
 (D). The polygonal pigmented cells were contained with perikarial cytoplasm and long dendritic process.

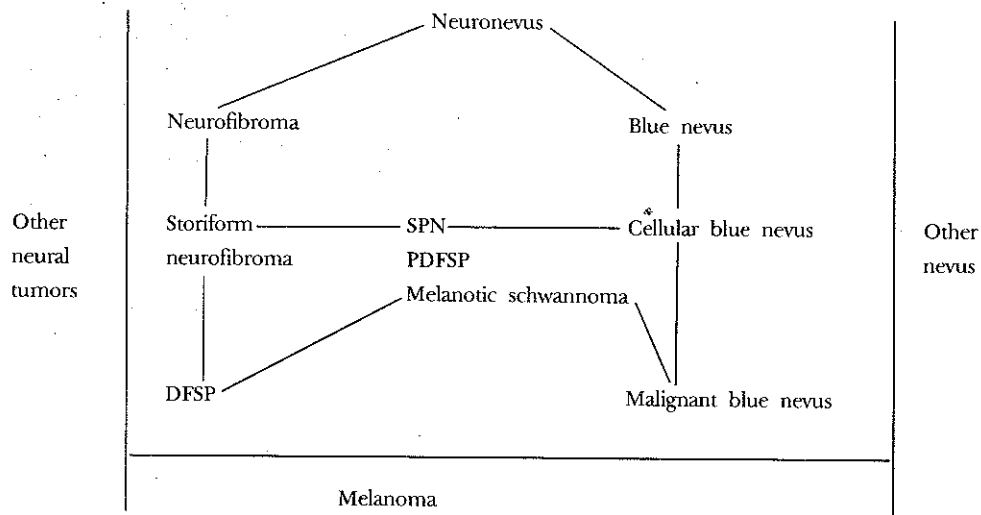


Fig. 6. The figure shows the possible interrelationship of the various tumors. The group on the left is assumed to arise from the Schwann cell and that on the right from the melanocyte. The group in the center shows combined features.

Abbreviation : DFSP : Dermatofibrosarcoma Protuberans  
 PDFSP : Pigmented Dermatofibrosarcoma Protuberans  
 SPN : Storiform Pigmented Neurofibroma

병리적 소견 : 종양은 주로 근육 하부에 있고 확실한 섬유 피막은 없었다. 종양은 주로 방추형의 세포로 구성되었고 종양의 중앙 부위에는 세포밀도가 높고 주변부에는 세포밀도가 낮다. 방추형의 종양세포는 불규칙하게 엮혀있는 다발모양(fascicle)으로 배열하고 있다(Fig. 5). 이 방추형의 종양세포들은 S-100 단백질에 양성인어서 신경섬유종으로 확인하였다. 종양세포의 핵은 다형성이 없고 세포분열을 찾을 수 없어 양성 종양으로 생각하였다. 흑색 색소가 종양세포사이와 세포내에 존재하고 종괴의 중앙보다는 주변부에 더 많은 흑색 색소가 있었다. 색소세포는 비교적 긴 수상돌기를 가지고 있다. 이 흑색소는 철염색에 음성이어서 혈색소 기원의 색소가 아니고 Fontana-Masson 염색에 양성인어서 멜라닌 색소임을 확인할 수 있었다.

수술후 경과 : 수술후 의식은 명료하였으며 수술후 시행한 뇌전산화 단층촬영상 특별한 출혈이나 이상은 발견되지 않았다. 상처부위는 깨끗하였으며 별 문제 없이 수술 12일경에 퇴원하였다. 현재 1년간 경과관찰에서 재발이나 다른 이상은 없었다.

## 고 찰

Tilesius가 1793년에 처음으로 섬유성 연속종(mollu-

scum fibrosum)의 피부종양으로 신경섬유종증(neurofibromatosis)을 기술한 이래 Von Recklinghausen은 피부종양은 신경 요소를 포함하며 다른 부위에서도 신경성 종양이 생길 수 있다고 하였다<sup>3)</sup>. 신경섬유종증은 상염색체 우성으로 유전되는 질병군으로 중배엽과 외배엽의 이형성화(dysplasia)나 신생화(neoplasia)로 정의된다<sup>3)6)</sup>. 신경섬유종증은 중추성(central neurofibromatosis)과 말초성(peripheral neurofibromatosis)으로 나뉘며 이중 중추성 신경섬유종증은 뇌, 척수, 경막, 뇌신경 및 척수 신경의 종양이나 이형성으로 정의되며, 신경초종, 수막종, 신경교종등의 신생물등이 동반된다<sup>3)</sup>. 또한 중추신경계의 이형성화에는 뇌경막의 확장증(dural ectasia), 증뇌수도 협착증, 대두증(macrocephaly), 경뇌회중(pachygyria), 다소회뇌증(polymicrogyria), 수막류(meningocele) 및 척수공동증(syringomyelia)등이 있다<sup>3)</sup>. 총상 신경섬유종(Plexiform neurofibroma)은 신경섬유종증 질병특유의 종양으로 슈반세포와 교원질로 구성된다<sup>3)4)</sup>. 본 증례에서도 신경섬유종증의 섬유성 연속종과 피부 반점(cafe au lait spots)이 있었으며, 후두부의 뇌경막 확장증및 두개골 결손이 동반되어 있었다. 그리고 총상 신경섬유종이 피하조직, 근육층 및 경막에 분포되어 있었다.

신경섬유종증에서 두개골의 골용해성(osteolytic) 변

화는 드물게 보고되고 있다<sup>6)7)19)</sup>. 이의 대부분은 본 증례와 마찬가지로 증배염성 이형성화나 신경섬유종에 의한 미란(erosion)때문으로 생각되어져 왔다<sup>6)</sup>. 두개골 침범 양상은 국소적 낭성 변화나 미란성 변화, 두개골(foramina)의 미란 및 확장, 두개골의 난원성 결손이 있고, 주로 후두골이나 삼각봉합(lambdoid suture) 근처에서 관찰된다<sup>6)7)</sup>. 일반적으로 두개골 결손은 뇌와 뇌척수액의 반복성 맥박으로 인한 주위 두개골의 미란으로 발생된다고 하며, 이 결손부위를 통하여 뇌와 경막의 탈출이 일어난다<sup>17)</sup>. 이와 유사한 기전으로 뇌 실질의 신경교종에서의 두개골 결손이 보고되고 있다<sup>10)</sup>.

신경섬유종증에서의 총상신경섬유종은 자기공명촬영의 T<sub>1</sub> 강조영상에서 근육보다 약간 고신호강도이며, T<sub>2</sub> 강조영상에서 근육보다 아주 고신호강도로 나타난다<sup>4)</sup>. 종종 T<sub>2</sub> 강조영상에서 저신호강도를 보이는 영역은 점액성 기질의 섬유성 성분때문이다. 총상신경섬유종증 조직학적으로 멜라닌성 신경섬유종<sup>2)18)20)</sup> 및 멜라닌성 신경초종<sup>5)9)13)21)</sup>은 매우 드물게 보고되고 있다. 여자에서 약간 많으며, 20대나 30대에 주로 호발한다. 대부분 단발성이며 발생부위는 피하 조직, 척추내 경막외의 신경섬유종 및 식도벽의 신경섬유종등 다양하게 보고되고 있다<sup>18)</sup>. 또한 신경섬유종증의 양성 병변에서의 멜라닌 색소침착은 매우 드물며 현재 광범위한 경막의 흑색증(melanosis)에서 피부의 신경총(plexus)의 멜라닌 색소침착 1례가 보고되어 있다<sup>2)</sup>. 신경섬유종에서의 멜라닌의 존재에 대한 가설은 여러가지가 제시되고 있다. 발생학적으로 신경능(neural crest)에서 생성되는 세포는 슈반 세포와 모반-멜라닌 세포이다<sup>20)</sup>. 전자는 신경초종, 신경섬유종을, 후자는 모반, 청모반(blue nevi), 세포성 청모반(cellular blue nevi) 및 악성 흑색종을 유발한다. 공통적인 신경능에서 기원한 종양으로 멜라닌성 신경초종, 색소성 신경섬유종(멜라닌성 신경섬유종) 및 신경모반(neuronevus) 등이 있다(Fig. 6). 이는 같은 기원의 세포로서 슈반 세포가 멜라닌을 형성할 수 있다는 가능성을 암시해 준다<sup>2)</sup>. 멜라닌성 신경섬유종의 슈반 세포에 대한 전자현미경을 통한 연구에서 슈반 세포에 멜라닌소체(melanosome), 전구멜라닌소체(premelanosome) 및 최종생산물인 멜라닌등 전단계의 멜라닌의 존재로 슈반 세포에 멜라닌 형성을 실험적으로 증명하고 있다<sup>1)2)8)12)15)16)18)22)23)</sup>. 중추 신경계에서의 원발성 멜라닌성

병변으로 연수막의 흑색증, 멜라닌성 신경초종 및 신경섬유종, 멜라닌성 수막종, 원발성 악성 흑색종이 있다<sup>11)</sup>. 중추신경계에서 멜라닌 모세포(melanoblast)는 정상적으로 연막(pia mater)에 존재하며 이세포로부터 중추신경계의 여러가지 색소성 병변을 형성한다는 가설도 있다<sup>11)</sup>. 즉 슈반 세포의 멜라닌에 대한 식작용(phagocytosis)이나 슈반 세포와 멜라닌 세포의 각각에서 기원한 종양으로도 설명되고 있다. Masson은 멜라닌 세포에서 직접 슈반 세포의 세포질로 멜라닌 과립이 이동한다는 cytokine activity의 가설을 주장했다<sup>14)</sup>.

병리조직학적으로 섬유막은 없으며, 두가지 종류의 세포가 종양을 형성하고 있다. 대부분은 방추형의 세포로 storiform양상으로 얽혀있는 다발모양으로 배열하고 있으며, 일부 세포는 긴 수상돌기와 세포질을 갖는 세포로 Fontana-Masson염색에 양성인 검은 색소를 가지고 있다<sup>2)18)</sup>. 이들은 종양의 주변부에서 주로 발견되며 방추형의 세포의 다발사이에 분포한다. 이들 모든 세포에서 유사 분열은 발견되지 않으며, 종종 멜라닌을 포함하는 조직구가 존재한다. 종양이 어느 정도 진행되면 교원질은 점액성 변성(mucoïd degeneration)을 나타내며 세포핵은 이러한 동질의 기질속에 묻힌다. 치료는 완전 적출이 가장 좋으며 재발이나 전이는 매우 드물다<sup>18)</sup>.

## 결 론

연세대학교 신경외과학교실과 병리학 교실에서는 Neurofibromatosis에서 두개골 결손을 동반한 매우 드문 멜라닌성 신경섬유종 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

- 1) Bagnara JT, Matsumoto J, Feris W, Frost SK, Turner WA, Tchen TT, Taylor JD : *Common origin of pigment cells. Science* 203 : 410-415, 1979
- 2) Bird CC, Willis RA : *The histogenesis of pigmented neurofibromas. J Path* 97 : 631-637, 1969
- 3) Brafman BH, Bilanuk LT, Zimmerman RA : *The central nervous system manifestations of the phakomatoses on MR. Radiol Clin North Am* 26 : 773-800, 1988
- 4) Burk DL, Brunberg JA, Kanal E, et al : *Spinal and*

- paraspinal neurofibromatosis : surface coil MR imaging at 1.5T. Radiology 162 : 797-801, 1987*
- 5) Burns DK, Silva FG, Forde KA, Mount PM, Clark BC : *Primary melanocytic schwannoma of the stomach : Evidence of dual melanocytic and schwannian differentiation in an extra-axial site in a patient without neurofibromatosis. Cancer 52 : 1432-1441, 1983*
  - 6) Dalal R : *Lacunar like skull in neurofibromatosis. AJNR 11(6) : 1253, 1990*
  - 7) Davidson KC : *Cranial and intracranial lesions in neurofibromatosis. AJR 98 : 550-556, 1966*
  - 8) Font RI, Truong LD : *Melanotic schwannoma of soft tissues : Electronmicroscopic observations and review of literature. Am J Surg Pathol 8 : 129-138, 1984*
  - 9) Gregorios JB, Chou SM, Bay J : *Melanotic schwannoma of the spinal cord. Neurosurg 11 : 57-60, 1982*
  - 10) Jeffree MA, Molyneux AJ, Lee T, Adams C : *Calvarial thinning in low grade intracerebral gliomas presenting with epilepsy. Clinical Radiology 44 : 406-409, 1991*
  - 11) Lowman RM, Livolsi VA : *Pigmented (Melanotic) schwannomas of the spinal canal. Cancer 46 : 391-397, 1980*
  - 12) Mandybur TI : *Melanotic nerve sheath tumors. J Neurosurg 41 : 187-192, 1974*
  - 13) Marchese MJ, McDonald JV : *Intramedullary melanotic schwannoma of the cervical spinal cord : Report of a case. Surg Neurol 33 : 353-355, 1990*
  - 14) Masson P : *Experimental and spontaneous schwannomas (peripheral gliomas). Am J Pathol 8 : 367-416, 1932*
  - 15) Mennemeyer RP, Hammar SP, Tytus JS, Hallman KO, Rasis JE, Bockus D : *Melanotic schwannoma. Am J Surg Pathol 3 : 3, 1979*
  - 16) Nakai T, Rappaport H : *A study of the histogenesis of experimental melanotic tumors resembling cellular blue naevi : The evidence in support of their neurogenic origin. Am J Pathol 43 : 175-199, 1963*
  - 17) Numerow LM, Kreck JP, Wallace CJ, Tranmer BI, Auer RN, Fong TC : *Growing skull fracture simulating a rounded lytic calvarial lesion. AJNR 12 : 783-784, 1991*
  - 18) Payan MJ, Ganibarelli D, Keller P, Lachard A, Garcin M, Vigouroux C, Toga M : *Melanotic neurofibroma : A case report with ultrastructural study. Acta Neuropathol (Berl) 69 : 148-152, 1986*
  - 19) Saha MM, Agarwal KN, Bhardwaj OP : *Calvarial bone defects in neurofibromatosis : A case report. AJR 105 : 319-321, 1969*
  - 20) Santa Cruz DJ, Yates AJ : *Pigmented storiform neurofibroma. J Cutan Pathol 14 : 9-13, 1977*
  - 21) Shillitoe AJ : *Melanotic schwannoma. J Pathol Bacteriol 90 : 667-668, 1965*
  - 22) Solomon RA, Handler MS, Sedelli RV, Stein BM : *Intramedullary melanotic schwannoma of the cervicomedullary junction. Neurosurg 20 : 36-38, 1987*
  - 23) Spence AM, Rubinstein LJ, Conley FK, Herman MM : *Studies on experimental malignant nerve sheath tumors maintained in tissue and organ culture systems (III). Acta Neuropathol (Berl) 35 : 27-45, 1976*