

# 신경박 연조직 신경다발막종

윤현지<sup>1</sup>, 김재왕<sup>2</sup>

<sup>1</sup>제주대학교 의학전문대학원, <sup>2</sup>제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received May 15, 2017; Revised May 22, 2017; Accepted May 29, 2017)

## Abstract

### Extraneural soft tissue perineurioma

Hyeon-Ji Yoon<sup>1</sup>, Jae-Wang Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jeju National University School of Medicine,

<sup>2</sup>Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Perineuriomas(tumors of perineurial cells) are relatively rare, benign peripheral nerve sheath-originated neoplasms, presenting extraneural or intraneural tumors. Extraneural perineuriomas seem to be more common than intraneural perineuriomas. Extraneural perineuriomas are found mainly in skin and soft tissues. Soft tissue perineurioma is a kind of extraneural perineuriomas, and it is the most common type of perineuriomas. Histopathologically, soft tissue perineurioma is characterized by well-circumscription, fibromyxoid stroma, and bland spindle cells representing the fascicles or whirling growth pattern, which is accentuated on the perivascular zones. Herein, we present one case of extraneural soft tissue perineurioma occurring on the lower back region. (*J Med Life Sci* 2017;6(1):13-17)

**Key Words** : Perineurioma, Soft tissue, Extraneural

## 서 론

신경다발막종(perineurioma, tumors of perineurial cells)은 말초신경집(peripheral nerve sheath)의 신경다발막세포(perineurial cells)에서 기원한 양성 종양으로 극히 드물며, 신경밖(extraneural) 혹은 신경안(intraneural) 종양으로 나타난다<sup>1,2)</sup>. 신경박 신경다발막종이 신경안 신경다발막종보다 흔하며, 신경박 신경다발막종의 대부분은 표재 연조직에서 발생한다<sup>3)</sup>. 신경박 신경다발막종의 하나인 연조직 신경다발막종(soft tissue perineurioma, storiform perineurial cell fibroma)은 전체 신경다발막종 중 가장 흔한 유형으로 경계가 명확하며, 섬유점액모양 간질(fibromyxoid stroma), 다발(fascicles) 혹은 소용돌이모양으로 배열되는 가는 방추세포가 특징으로 혈관 주변으로 이러한 나선 배열이 뚜렷하게 나타난다<sup>4)</sup>. 저자들은 등 아랫쪽의 무증상 종괴로 내원하여 피부병리조직검사를 통해 확진된 신경박 연조직 신경다발막종을 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

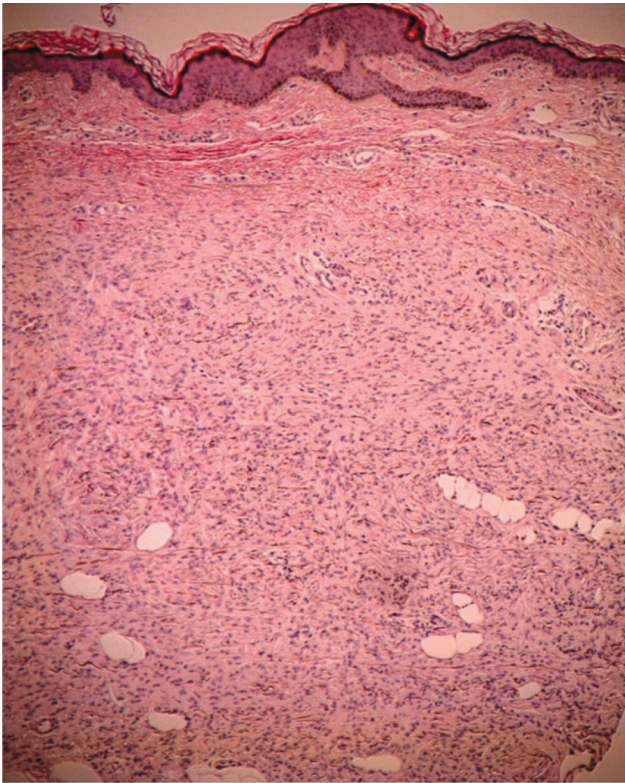
Correspondence to : Jae-Wang Kim  
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Aran 13gil 15, Jeju-si, Jeju Special Self-governing Province, 63241, Republic of Korea  
E-mail : rulid@jeju.ac.kr

## 증 례

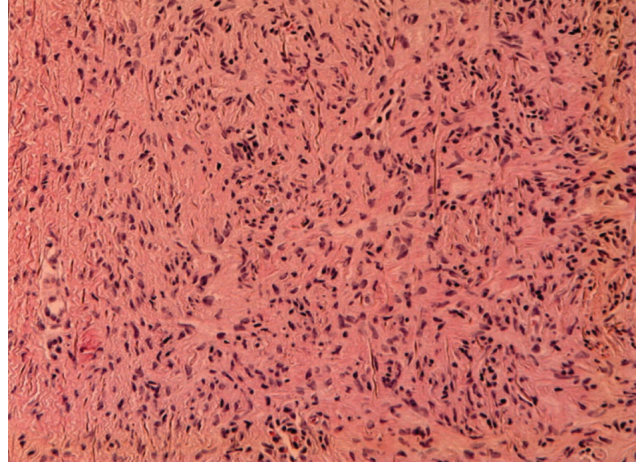
36세 여성이 1년 전부터 등 하부에 발생한 무증상의 병터로 내원하였다. 크기는 2x3 cm으로 경계가 비교적 명확하고, 연갈색을 띠며, 표면이 매끄럽고, 약간 융기된 비압통성, 비침윤성의 다각형 진피 종양이었다(Fig. 1). 진단을 위해 시행한 피부병리조직검사에서 표피에선 바닥층의 경미한 색소침착이 관찰되었으며, 상부 진피에서 피하지방에까지 피막은 없으나 잘 구획된 진피 종양으로 방추세포로 구성되어 있었다(Fig. 2A). 종양세포들은 얇은 아교질 섬유로 구성된 미세한 섬유 기질 안에서 나선모양의 다발로 불규칙적이고 성기게 배열되어 있었다(Fig. 2B). 고배율 시야에서 이들 방추세포들은 두각 혹은 세각세포들로 각지고 뽕뽕한 핵과 견고한 극성 세포질 돌기를 가져 신경다발막세포를 연상하게 하였다(Fig. 2C). 일부 현미경 시야에서는 종양세포들이 포획된 작은 신경다발 주변으로 군집하여 엷은 동심원 층을 형성하였다(Fig. 2D). 면역조직화학검사에서 침윤 세포들은 EMA와 vimentin에 양성을 나타냈던 반면, S-100, neurofilament, smooth muscle actin, desmin 등에는 음성이었다. 이에 연조직 신경다발막종으로 진단하고, 환자는 외과로 의뢰되어 외과적 절제술을 시행 받았으며, 6개월이 경과한 현재까지 재발 소견은 보이고 있지 않다.



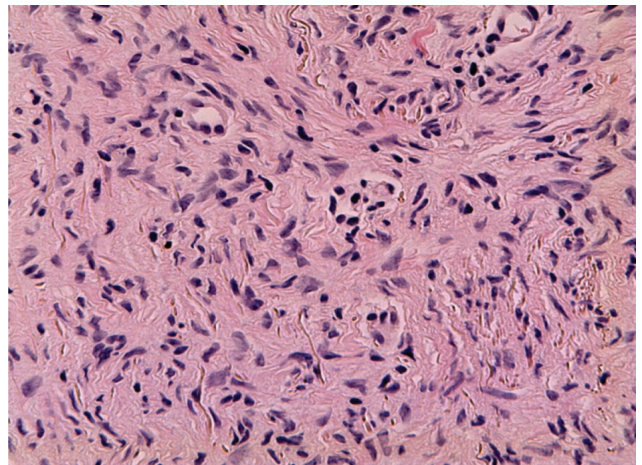
**Figure 1.** Solitary, well-delimited, expansile, light-brown hued, non-tender, soft, non-infiltrative polygonal dermal tumor on her lower back region.



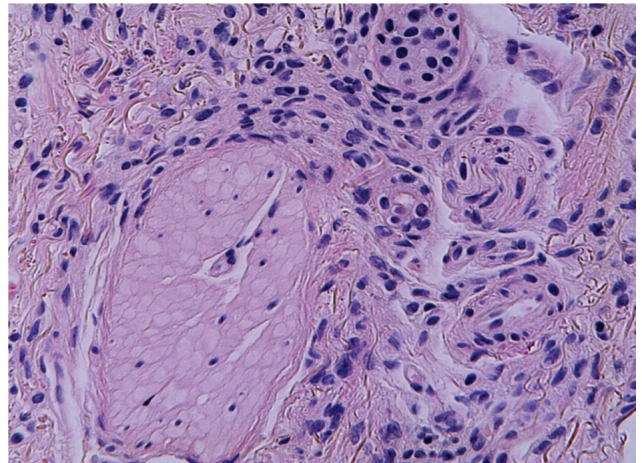
**Figure 2. (A)** Well-circumscribed, non-encapsulated, dermal tumor composed of spindle cells (H & E, ×50).



**Figure 2. (B)** Loosely spaced spindle cells arranged in storiform fascicles within a delicate fibrous matrix of thin collagen fibers (H & E, ×100).



**Figure 2. (C)** Bipolar or tripolar tumor cells with plump, angulated nuclei & rigid polar cytoplasmic extensions, reminiscent of perineurial cells (H & E, ×200).



**Figure 2. (D)** Tumor cells forming thin concentric layers around entrapped small nerve bundle (H & E, ×200).



## 고 찰

신경다발막종의 기원인 신경다발막(perineurium)은 해부조직학적으로 정상인에서 각 말초신경을 싸는 관모양 섬유초인데 신경바깥막(epineurium)과 신경섬유막(endoneurium) 사이에 존재하면서 신경을 보호하는 불침투성 방어벽으로서 중추신경계의 연질막-거미막(pia-arachnoid)에서 시작하여 각 신경말단이나 특수감각수용체까지 연결된다<sup>3,9</sup>. 신경다발막을 구성하는 신경다발막세포는 동심원모양 섬유층판(fibrous lamella) 사이에 가는 두극(bipolar) 혹은 세극(tripolar) 세포로 존재하며, 미세구조학적으로 불연속적 바닥막, 많은 세포흡수소포(pinocytotic vesicles), 치밀한 세포간결합을 가지고 있다<sup>11</sup>.

신경다발막종은 임상조직학적으로 1) 연조직 신경다발막종(storiform perineurial cell fibroma, storiform perineurial fibroma, storiform periureurial cell nerve sheath tumor, extraneural soft tissue perineurioma, soft tissue type perineurioma), 2) 파치니신경섬유종(Pacinian neurofibroma), 3) 신경안 신경다발막종(intraneural perineurioma, intraneural symmetrically concentric perineurial cell tumor, hypertrophic interstitial neuritis, localized hypertrophic neuropathy, hypertrophic mononeuropathy, interstitial hypertrophic neuropathy, pseudo-onion bulb mononeuropathy), 4) 파치니신경다발막세포섬유종(Pacinian perineurial cell fibroma, acral type subcutaneous perineurioma, sclerosing/dermal/fibrous perineurioma) 등으로 구분하는데 2), 3), 4)를 말단신경다발막종(acral perineurioma)으로 통칭하기도 한다<sup>11</sup>. 일반적으로 신경다발막종이라함은 전술한 아형들 중 신경밖에서 발생한 연조직 신경다발막종을 지칭한다<sup>11</sup>. 신경밖 신경다발막종은 주로 연조직 및 피부에 발생하며, 신경안 신경다발막종은 말초신경의 가장자리에 제한되는데 신경밖 신경다발막종이 신경안 신경다발막종보다 더 흔하다<sup>39</sup>. 기본적으로 신경밖 신경다발막종은 신경안 신경다발막종과 달리 말초신경과의 연결이 없으나 종양 내에 소수의 잔여 신경집세포(Schwann cells), 축삭(axon), 섬유아세포 등이 포획되어 남아있다<sup>39</sup>. 특히 본 증례에 해당되는 연조직 신경다발막종은 현재까지 국외 문헌에 50건 미만의 증례만 보고되었을 정도로 희유한 종양이다.

각 아형별 임상 및 조직학적 소견을 일별해보면 먼저 연조직 신경다발막종은 경계가 명확한 단발성의 대칭적인 확장성 종양으로 주로 피하지방에서 발생하나 25%는 하부의 깊은 연조직을 침범하며 드물게는 진피에 국한되거나, 복막뒤공간, 창자, 콩팥, 뇌, 두경부 등도 침범할 수 있다<sup>40</sup>. 30~50대(평균 40대) 성인의 다리, 팔, 몸통 등에 호발하며, 남녀비는 여성이 약간 높거나 비슷하다<sup>45</sup>. 대개 통증 등 자극증상은 없으며, 1~20 cm 크기(평균 4.1 cm)의 단발성 종괴로 발견된다<sup>3,4</sup>. 조직학적으로 종양 경계가 뚜렷하지만 피막은 없으며, 일부에선 현미경 소견상 국소적인 침윤 경계를 동반하고, 저배율 시야에서 아령모양 구조(dumbbell architecture)를 보인다<sup>3</sup>. 세포간질(stroma)은 대부분 아교질이 풍부하지만(collagenous) 점액모양이거나, 아교질 간

질과 점액모양(myxoid) 간질이 혼재하는 섬유점액모양 양상을 보인다<sup>4,5</sup>. 종양의 테두리에서 성기게 배열된 미세한 섬유층판으로 구성된 얇은 피막에 의해 연조직과 인접하며, 피막 밑에서 가는 아교질섬유들이 섬세한 점액모양 섬유기질을 형성한다<sup>20</sup>. 이 안에 성기게 배열된 뚱뚱하고 각이 진 방추세포모양 두극 혹은 세극세포들이 물결모양(wavy-shaped)의 끝이 가늘어지는(tapering) 창백하고 열린 핵, 미세한 염색질, 불명확한 호산성 핵소체, 길고 견고한 극성 세포질돌기, 약호산성 세포질, 불분명한 세포질막을 가지면서 모호한 나선형(storiform) 혹은 소용돌이모양(whirling) 혹은 짧은 다발 혹은 판(sheets)을 형성한다<sup>3-5</sup>. 이러한 나선 배열은 혈관 주변에서 뚜렷해질 수 있다<sup>20</sup>. 종양을 이루는 두극 혹은 세극세포들은 신경다발막세포의 형질을 가지며, 개별적으로 미세한 섬유기질 안에 흩어져 존재하거나, 진피 안에 포획된 소수의 작은 축삭, 혈관 및 아교질다발 주변으로 가는 동심원 섬유층판을 형성하여 섬유층판신경집종양(fibrolamellar nerve sheath tumor)에서처럼 호산성으로 유리질화된 섬유층판이 겹겹이 쌓인 구조물이 발견된다<sup>11</sup>. 미세구조학적으로 이들 종양세포들은 정상 신경다발막세포와 동일하게 긴 세포질 돌기, 불연속적 바닥막, 다수의 세포흡수소포, 치밀한 세포간결합을 보인다<sup>39</sup>. 중등도 양의 호산성 세포질을 가진 상피세포모양(epithelioid) 종양세포가 방추세포와 혼재할 수 있다<sup>50</sup>. 세포충실도에서 대부분 저세포(hypocellularity) 구역을 보이지만 일부는 현저한 과다세포(hypercellularity) 구역, 드물게는 저세포 구역과 과다세포 구역이 교차하기도 한다<sup>4,60</sup>. 특징적으로 작은 신경들이 종괴 안에 소수 존재하며, 두터운 혈관, 인공적 조직 균열도 발견된다<sup>1,39</sup>. 유의한 유사분열상이나 조직괴사는 미미하다<sup>3-5</sup>. 때로 침윤 경계를 나타내거나, 다형성세포나 세포학적 비정형성을 보일 수 있으나 임상적으로는 위중한 경과와 관련되지는 않는다<sup>40</sup>. 면역조직화학검사서 대부분의 종양세포는 EMA, vimentin, laminin, type IV collagen 등에 양성을 나타내며, 64%에서 CD34에, 29%에서 Claudin-1(tight junction-associated protein)에, 21%에서 smooth muscle actin에, 5% 미만에서 S-100에 양성을 보이나 desmin, neurofilament(neural filament), NSE(neuron-specific enolase), GFAP(glial fibrillary acidic protein), CD57(leu-7), cytokeratin 등에는 항상 음성이다<sup>1-39</sup>. 특히 피막 근처의 종양세포는 EMA, vimentin 등에 국소 혹은 약양성을 나타내며, 중심부의 종양세포는 S-100과 Claudin-1에 강양성을 나타낸다<sup>11</sup>. 본 증례는 36세 여성의 등에 발생한 무증상의 종괴로 나타났으며, 조직소견상 피막은 없으나 경계가 명확하고, 진피 및 피하지방에 걸쳐 성기게 배열된 두극 혹은 세극세포의 미만성 증식과 아교질섬유에 의한 미세한 섬유기질이 관찰되었으며, S-100, neurofilament 등에는 음성이거나 EMA와 vimentin에는 양성을 나타내어 신경밖에서 기원한 연조직 신경다발막종으로 진단했다.

말단신경다발막종 중 신경안 신경다발막종(intraneural perineurioma)는 신경 안에 발생한 단발성, 분절성, 원통 혹은 방추모양 종양으로 소아나 젊은 성인에서 손, 발, 팔, 다리에 호발하고, 감각운동장애를 수반한다<sup>6,7</sup>. 이 질환이 반응성 과정인지

진성 신생물인지에 대해선 아직 논란이 있다<sup>7)</sup>. 신경집종이나 수막종(meningioma) 등 신경계 종양의 발병과 관련된 22번 염색체 이상이 흔히 동반된다<sup>7)</sup>. 기존 문헌에 다리에 발병한 연조직 신경다발막종으로 발표된 사례 중 상당수는 신경안 신경다발막종에 해당되며 이는 신경손상에 대한 과증식반응과 국소적 비대 신경병증으로 다리에 있는 신경의 방추모양 부종에 의해 홀신경병증(mononeuropathy)이 발생하는 것이라는 반론도 있다<sup>6)</sup>. 조직학적으로 섬유조직 내에 포획된 잔여 축삭과 신경다발막세포의 팽창된 소용돌이모양 다발이 관찰된다<sup>6)</sup>. 조직학적으로 S-100 양성 신경집세포가 축삭 주변을 양파껍질처럼 동심원모양막으로 근집하면 양파망울(onion-bulb), EMA 양성 신경다발막세포에 의해 축삭이 둘러싸이면 거짓양파망울(pseudo-onion-bulb)로 규정한다<sup>7)</sup>. 신경안 신경다발막종에선 신경막 신경다발막종과는 달리 특징적으로 잔여 축삭이나 신경집세포가 비교적 흔하게 관찰된다<sup>7)</sup>. 방추세포모양 종양세포가 신경다발막세포와 구조적 및 면역화학적으로 동일하며, 축삭의 대칭성을 유지하면서 중심부의 축삭, 신경집세포, 혈관, 아교질섬유를 에워싸며 조직의 횡단면에서 거짓양파망울을 형성한다<sup>1)</sup>. 신경섬유종, 신경집종, 후천외상신경종(traumatic acquired neuroma), 산발척상배열피막형성신경종(sporadic palisaded encapsulated neuroma) 등 다른 열기신경종양(plexiform neural tumors)에서는 이러한 양파망울 구조물을 형성하지 않는다<sup>7)</sup>.

말단신경다발막종 중 파치니신경다발막세포섬유종(Pacinean perineural cell fibroma)는 역시 손에 호발하는데 조직학적으로 종양의 장축이 피부 표면에 수직으로 형성되며, 치밀한 경화 기질(sclerotic stroma) 안에서 종양세포는 방추모양 혹은 난원형으로 둥근 핵, 균일하게 분포하는 염색질, 창백한 세포질을 가지며 섬세한 그물막(reticulum)에 의해 경계 지워지는데 이들 세포는 그물모양으로 상호 연결된 가는 리본 형상이나 띠모양 배열을 이룬다<sup>2,5)</sup>.

연조직 신경다발막종과 조직학적 감별진단을 요하는 질환들이 있는데 먼저 신경집종은 신경 안에 존재하고, 피막 역할을 하는 신경다발막에 의해 잘 구획되며, 세포충실도가 높고 균일하며, 종양세포들은 S-100, EMA, type IV collagen, Laminin 등에 양성을 보이고, 특징적으로 병터의 테두리에서 두꺼운 신경다발막과 종괴 사이의 이완된 세포 구역에서 소수의 신경섬유다발 축삭이 늘려진 채로 발견된다<sup>1)</sup>. 특히 Antoni A형 구역에선 물결모양의 길게 연장된 핵을 가진 창백한 방추세포모양 신경집세포들이 치밀하게(back-to-back) 배열되어 다발모양, Verocay body 혹은 핵 책상다리(nuclear palisades)를 형성하고, Antoni B형 구역에선 점액질 기질이 풍부하여 세포가 적고 창백하나 세포질돌기가 연장되고 직선형인 두극 혹은 세극세포들이 끝과 끝을 연결하며(end-to-end) 증식한다<sup>1)</sup>. 신경집종에선 특징적으로 확장되고 충혈된 두꺼운 혈관들이 많고, 섬유괴사, 혈전, 내피세포 및 거품세포, 적혈구유출, 혈색소침착, 유리질화(hyalinization) 등이 흔하다<sup>1)</sup>.

신경섬유종은 대부분 신경 밖에 존재하며, 종양 경계는 명확하나 피막이 없고, 길고 가는 물결모양 핵을 가진 방추세포들이

가늘고 굴곡진 아교질피 사이에서 조밀하지 않지만 일정하게 배열되며, 진피에 포획된 아교질다발이나 에크린땀샘 등 피부부속기의 군집들이 온전하게 유지되고, 종양 내에서 다수의 축삭 잔유물들이 불규칙적으로 성기게 혼재한다<sup>1)</sup>. 아교질피는 균일하고 조밀하게 존재하거나, 맑은 기질 안에 성기게 배열된다<sup>1)</sup>. 면역조직화학검사서 신경집세포와 신경아교세포(glial cell)는 S-100에, 신경아교세포는 GFAP에, 말이집(myelin)은 MBP(myelin basic protein)와 CD57(Leu-7) 등에, 축삭과 신경세포(neuron)는 neurofilament, peripherin 및 NSE에, 신경다발막세포는 EMA에, 신경섬유막 섬유아세포들은 CD34에 양성을 보인다<sup>1)</sup>. 특히 신경섬유종 내에서도 EMA 양성 신경다발막세포들이 산재하며, 최근 S-100 및 EMA 동시 양성인 혼합말초신경집종양(hybrid peripheral nerve sheath tumors: schwannoma-perineurioma, neurofibroma-perineurioma, schwannoma-neurofibroma, granular cell tumor-perineurioma)들이 보고되어 진단에 혼선을 초래할 수 있다<sup>2)</sup>. 표재 저등급 섬유점액모양 육종(superficial low-grade fibromyxoid sarcoma)은 세포 구역과 점액모양 구역이 교차하며 존재하고, 특징적인 곡선형(curvilinear) 혈관들의 연속활(arcades)이 존재하고, MUC4에 양성인 점으로 구분한다<sup>3)</sup>. 용기피부섬유육종(dermatofibrosarcoma protuberans)는 저명한 미만성 나선 혹은 소용돌이모양 성장을 보이며, 피하지방 격벽과 소엽 사이로 골고루 침투하여 벌집양상의 침윤을 나타내며, EMA는 음성인 점들로 감별한다<sup>3)</sup>.

연조직 신경다발막종의 치료는 외과적 절제술이며, 잘 구획되고 전이가 없는 양성종양이므로 수술 후 재발은 흔하지 않다<sup>3,5)</sup>. 그러나 수술을 시행하더라도 절제면을 침범한 경우 5~10년 후 추적 조사에서 일부는 재발했기 때문에 광역절제가 추천된다<sup>4)</sup>. 본 환자에서도 광역절제술을 시행하여 절제면을 침범하지 않은 것으로 조직생검을 확인되어 추후 재발은 하지 않을 것으로 기대한다.

신경다발막종은 상당히 드물고 병리학적으로도 잘 인지되지 못한 양성 종양으로서 조직학적 소견이 때로 다른 양성 혹은 악성 연조직종양과 중복될 수 있다. 따라서 조직소견 및 면역조직화학 소견에 근거하여 정확한 진단이 필요할 수 있다.

## 참고문헌

- 1) Prieto VG, Reed RJ. Tumors of neural tissue. In: Elder DE, Elenitsas R, Rubin AI, Rosenbach M, Xu X, Murphy GF, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:1369-1416
- 2) Buehler D, Billings SD. Soft tissue tumors and tumor-like reactions. In: Busam KJ, Goldblum JR, editors. *Dermatopathology*. 2nd ed. Elsevier: Sanders, 2016:513-594
- 3) Macarenco RS, Ellinger F, Oliveira AM. Perineurioma: a distinctive and unrecognized peripheral nerve sheath

- neoplasm. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:625-636
- 4) Hornick JL, Fletcher CD. Soft tissue perineurioma: clinicopathologic analysis of 81 cases including those with atypical histologic features. *Am J Surg Pathol* 2005;29:845-858
  - 5) Robson AM, Calonje E. Cutaneous perineurioma: a poorly recognized tumor often misdiagnosed as epithelioid histiocytoma. *Histopathology* 2000;37:332-339
  - 6) Tsang WY, Chan JK, Chow LT, Tse CC. Perineurioma: an uncommon soft tissue neoplasm distinct from localized hypertrophic neuropathy and neurofibroma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:756-763
  - 7) Leblebici C, Sahin S, Kelten C, Erdemir AT, Demirkesen C. Intraneural perineurioma of the skin. *Am J Surg Pathol* 2015;37:345-347