



Mirror Syndrome Resulting from Metastatic Congenital Neuroblastoma to Placenta

Sung Hyeon Park, MD¹,
Jung-Man Namgoong, MD²,
Kyeong Nam Ko, MD¹,
Chong Jai Kim, MD³,
Pil-Ryang Lee, MD⁴,
Euseok Jung, MD¹,
Byong Sop Lee, MD¹,
Ki-Soo Kim, MD¹,
Ellen Ai-Rhan Kim, MD¹

Departments of ¹Pediatrics,
²Pediatric Surgery, ³Pathology,
⁴Obstetrics and Gynecology, Asan
Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of
Medicine, Seoul, Korea

Received: 16 August 2018
Revised: 7 September 2018
Accepted: 12 September 2018

Correspondence to

Ellen Ai-Rhan Kim, MD
Department of Pediatrics, Asan
Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of
Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil,
Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3382
Fax: +82-2-3010-6978
E-mail: arkim@amc.seoul.kr

Copyright© 2018 by The Korean Society
of Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Com-
mons Attribution Non-Commercial
License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits
unrestricted non-commercial use,
distribution, and reproduction in any
medium, provided that the original work
is properly cited.

Congenital neuroblastoma is a rare disease. Placental metastasis is extremely rare and poor prognosis has been reported in neonates. Mirror syndrome could occur in mother with placental metastasis with possibilities of hypertension and edema. We report a case of detection of left suprarenal mass in fetus at 31⁺⁵ weeks' gestation. Mother presented with palpitation, edema, headache, and hypertension. Maternal 24 hours urine vanillylmandelic acid (VMA) and normetanephrine (NME) level at 34 weeks' gestation were elevated. Consequently, emergent cesarean section was done. Based on abdominal ultrasonography and whole body magnetic resonance imaging, left adrenal tumor with liver metastasis was suspected. Neuroblastoma was confirmed by liver and placenta biopsy. Chemotherapy was started with Pediatric Oncology Group 9243 at day 7 and changed into Children's Oncology Group 3961 due to cholestasis and poor response during 2nd cycle. Plasma exchange was done for aggravated direct hyperbilirubinemia. The baby expired at 73 days due to multi-organ failure. Maternal symptoms were completely resolved in 2 weeks after delivery along with normalization of the elevated level of VMA and NME. We report a first case of mirror syndrome in Korean mother and fetus resulting from metastatic congenital neuroblastoma to placenta.

Key Words: Neuroblastoma, Neonate, Metastasis, Placenta, Mother

서론

신경모세세포종은 신경능선세포에서 기원하는 미분화 종양으로, 1세 미만 고형 종양 중 가장 많은 원인을 차지하고 있다.¹ 선천성 신경모세세포종은 드문 것으로 알려져 있으며, 특히 태반 전이가 동반된 경우는 매우 드물고, 신생아의 예후도 매우 나빠서 사망률이 100%에 달하는 것으로 보고되었다.² 신경모세세포종의 카테콜라민 분비로 태아에게 수종, 빈혈, 심비대 등이 발생할 수 있고, 태반 전이가 있을 때 임신 기간 동안 산모에게도 카테콜라민 항진 증상이 생길 수 있다. 신경모세세포종의 태반 전이로 인하여 산모에게 증상이 발생한 것에 대하여 Allen 등³이 Mirror 증후군으로 처음 명명하였다. 저자들은 태반에 전이된 선천성 신경모세세포종과 이로 인하여 산전에 산모에게 증상이 발생하였던 매우 드문 태아-산모 Mirror 증후군에 대한 국내 첫 증례를 보고하는 바이다.

증례

환자: 박 OO, 생후 1일, 남아

주소: 산전초음파에서 확인된 좌측 콩팥 상방의 종괴

산과력: 산모는 35세 경산부로 3번의 임신력과 2번의 출산력이 있었다. 임신 32주경부터 가슴 두근거림, 손발 부종, 두통을 호소하였고, 고혈압이 발생하였다. 임신 31주 5일에 시행한 초음파에서 태아의 좌측 콩팥 상방에 4 cm 크기의 종괴가 관찰되었고, 34주 6일에 크기가 6 cm로 증가하였다. 고혈압의 원인을 확인하기 위하여 시행한 산모의 혈청 크레아티닌,

부신겉질 자극호르몬, 코티솔, 심장 초음파, 소변단백정량검사
에서 이상 소견은 없었다. 태아의 카테콜라민 분비 종양으로 인
하여 산모에게 증상이 발생하였을 가능성을 확인하기 위하여
임신 34주경 24시간 소변 카테콜라민검사를 시행하였다. 24시
간 소변검사에서 vanillylmandelic acid (VMA)가 20.1 mg으로,
normetanephrine (NME)이 3,964.5 μ g으로 상승되어 있었다.
임신 35주 1일 산모의 수축기 혈압은 151 mmHg, 이완기 혈압
은 87 mmHg로 더욱 상승하였다.

현병력 및 진찰 소견: 악화되는 산모의 고혈압으로 임신 35주
1일에 응급제왕절개를 시행하여 출생 체중 2,650 g (50-90백
분위)의 남아가 출생하였고, 1분, 5분 아파가 점수는 각각 1점,
4점이었다. 출생 직후 심한 복부팽만에 의한 호흡곤란으로 기도
삽관을 시행하였다. 출생시 신장은 47 cm (50-90백분위), 두위
는 32 cm (50-90백분위)였다. 얼굴 부종이 있었고, 결막은 창
백하였다. 복부는 불러 있었으며, 장음은 감소되어 있었다. 간이
4횡지, 지라가 3횡지로 각각 촉진되었고, 왼쪽 복부에 만져지는
덩어리가 있었다. 사지, 몸통에 부종이 있었다. 그 외, 머리, 전신
의 육안적 기형은 없었다.

검사 소견: 출생 직후 시행한 혈액검사 결과 혈색소 6.0 g/dL,
적혈구 용적치 15%, 혈소판 59,000/ μ L였다. Aspartate trans-
aminase는 95 IU/L로 상승되어 있었고, alanine transaminase
8 IU/L, 총 빌리루빈 1.8 mg/dL, 직접빌리루빈 0.2 mg/dL로 정
상이었다. 단백질과 알부민은 각각 3.5 mg/dL, 1.9 mg/dL로 감
소되어 있었다. Prothrombin time international normalized
ratio는 1.94, activated partial thromboplastin time은 81.6초로
증가되어 있었다. 출생 직후 시행한 단순 흉부 및 복부 방사선검

사에서 심장비대, 복부팽만과 간비대가 확인되었고, 장내 공기
는 잘 보이지 않았으며, 양측 횡격막이 6번 흉추 위치까지 올라
가 있었다. 복부 초음파에서 좌측 부신 상방에 6 cm 크기의 종괴
와 간의 비균질 음영과 비대 소견이 확인되어 좌측 부신 신경모
세포종과 간 전이가 의심되었다. 이후 시행한 전신 자기공명영
상에서 동일한 소견이 확인되었고, 다른 부위에 이상 소견은 확
인되지 않았다(Fig. 1). 신경모세포종과 관련하여 시행한 혈액
검사에서 neuron-specific enolase 62.7 ng/mL, ferritin 466.8
ng/mL, lactate dehydrogenase 824 IU/L로 상승되어 있었다.
생후 6일째 진단을 위한 수술적 간 조직검사를 시행하였다. 간
조직검사 결과 정상 간세포는 거의 보이지 않았으며, 간 실질이
좌측 부신 신경모세포종으로부터 유래된 것으로 추측되는 신경
모세포종 세포로 대체되어 있었다(Fig. 2A-D). 태반조직검사
결과에서도 용모막 용모 모세혈관 내에 전이된 신경모세포종
세포가 확인되었다(Fig. 2E). Fluorescence in situ hybridiza-
tion 검사에서 N-myc은 음성이었다(Fig. 2F).

치료 및 경과: 간비대로 인한 복부팽만과 폐용적 감소로 인
gkdu 호흡곤란이 지속되어 출생 직후 기관내 삽관을 시행하였
고, 기계환기를 유지하였다. 출생 당일 적혈구 용적치가 15%로
확인되었고 전신부종이 심하여 적혈구 교환수혈을 시행하였다.
이후 적혈구 용적치는 37.6%로 상승하였다. 생후 7일째부터 신
경모세포종에 대하여 항암 치료를 시작하였다. Cyclophosph-
amide, doxorubicin으로 구성된 Pediatric Oncology Group
(POG) 9243 low risk group, induction 프로토콜로 1차 항암 치
료를 시행하였고, 생후 22일째 동일한 protocol로 2차 항암 치
료를 시행하였다. 2차 항암 치료 도중 직접 빌리루빈이 지속적

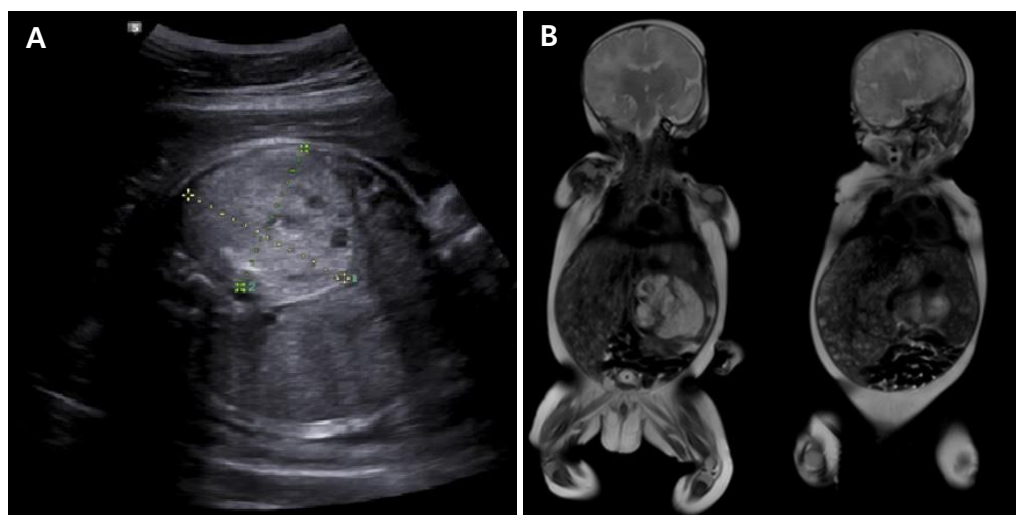


Fig. 1. (A) Fetal ultrasonography. 5.3×4.8 cm left suprarenal mass was detected at gestational age 31⁺⁵ weeks. (B) Whole body magnetic resonance imaging. Six cm sized left suprarenal encapsulated heterogenous mass and disseminated numerous small nodular lesions in enlarged liver was detected.

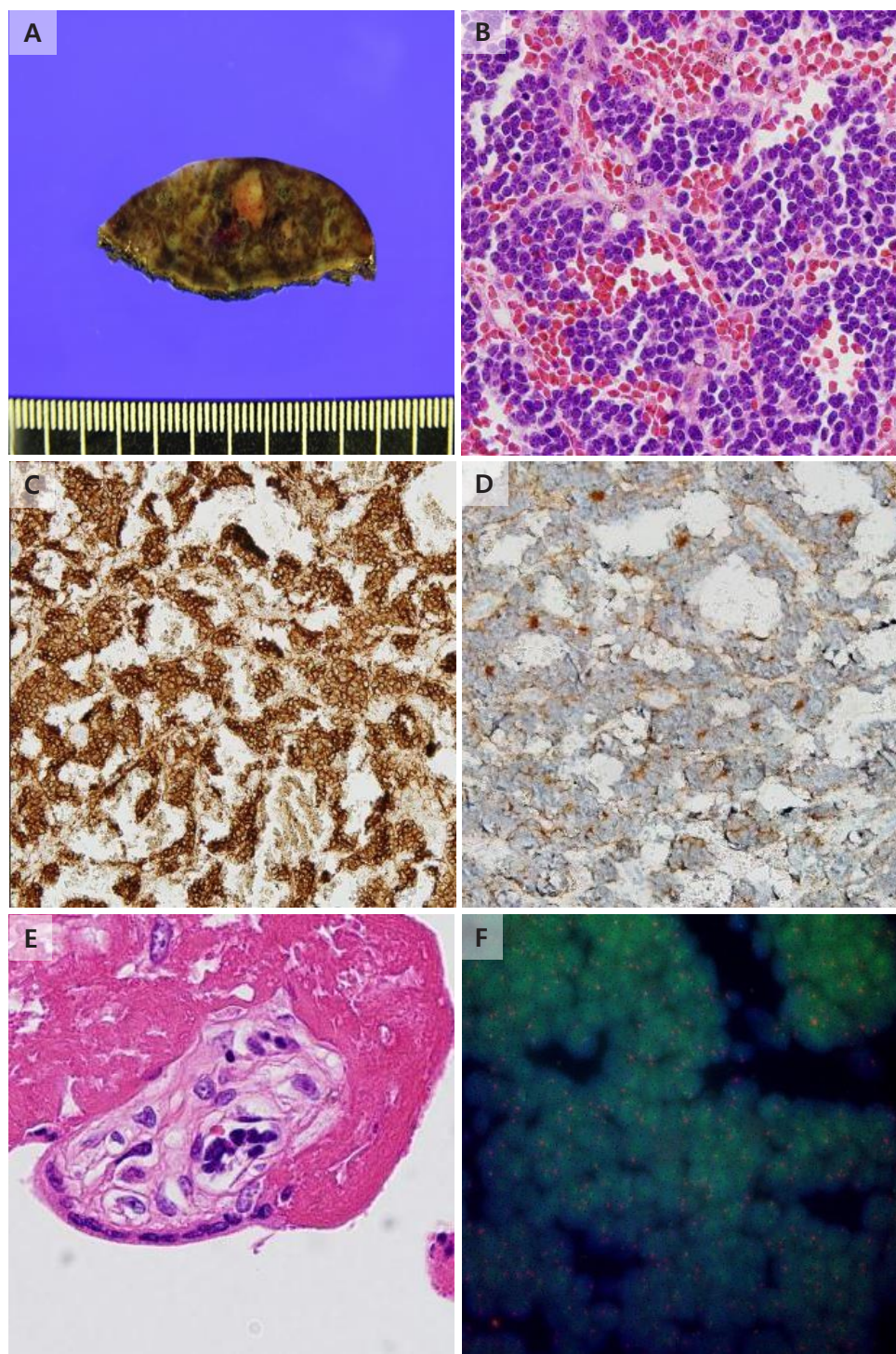


Fig. 2. (A) Nodular lesion and parenchymal hemorrhage in wedge resected liver. (B) Liver parenchyma is filled with small round hyperchromatic cells. Viable hepatocytes are entirely replaced by metastatic tumor cells (Hematoxylin and eosin, $\times 200$). (C) The tumor cells are diffusely positive for CD56 immunohistochemical stainings ($\times 400$). (D) The tumor cells are focally positive for synaptophysin immunohistochemical stainings ($\times 400$). (E) Patchy tumor emboli in the chorionic villous capillaries (Hematoxylin and eosin, $\times 400$). (F) Negative for the copy number change of the N-Myc gene by fluorescent in situ hybridization.

으로 상승하여 생후 30일째 총 빌리루빈 30.6 mg/dL, 직접 빌리루빈 27.3 mg/dL가 확인되었고, 1차 치료 후 간비대 및 종양 크기의 호전이 뚜렷하지 않아 POG 9243 프로토콜을 중단하였다. Children's Oncology Group (COG) 3961, intermediate risk 프로토콜로 변경하여 carboplatin을 투여하며 항암 치료를 지속하였다. 2차 항암 치료 후 시행한 복부 초음파에서 좌측 부신 신경

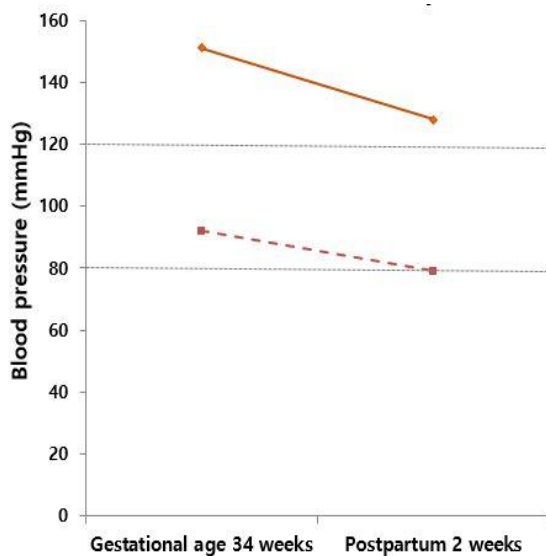


Fig. 3. Changes in maternal systolic and diastolic pressure before and after delivery. Maternal systolic blood pressure decreased from 151 to 128 mmHg after delivery. Maternal diastolic blood pressure decreased from 87 to 79 mmHg after delivery.

모세포종의 크기가 5 cm로 감소하였다. 생후 44일째 직접 빌리루빈이 63 mg/dL까지 상승하여 혈장교환술을 7일간 시행하였고, 생후 51일째 직접 빌리루빈은 26 mg/dL까지 감소하였다. 생후 51일째 COG 3961 중 doxorubicin을 제외한 carboplatin, cyclophosphamide를 투여하며 3차 항암 치료 시행하였다. 생후 62일째 시행한 복부 초음파에서 좌측 부신 종양 크기는 4.7 cm 정도로 감소하였고, 간비대의 호전 소견이 확인되었다. 생후 58일째 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 균혈증이 발생하여 vancomycin과 gentamicin을 투여하였고, 이후 추적한 혈액배양검사에서 균 음전이 확인되었다. 생후 64일째 저혈압과 횡뇨가 발생하여 승압제와 이뇨제를 투여하면서 혈압과 소변량이 유지되었으나, 신독성 항생제를 지속 투여하며 생후 73일째 콩팥기능부전으로 인하여 횡뇨, 부종 및 저혈압이 악화되어 사망하였다. 산모는 출산 후 2주째부터 두근거림, 손발 부종, 고혈압이 호전되었고(Fig. 3), 24시간 소변 VMA, NME 검사 결과도 정상화되었다(Fig. 4). 출산 후 3개월째 태아로부터 전이된 신경모세포종에 대한 가능성을 배제하기 위하여 시행한 복부-골반 전산화단층촬영에서 이상 소견은 없었다.

고찰

신생아 시기에 발생하는 종양은 드물지만, 이 중 신경모세포종이 25%를 차지하여 가장 흔하다.³ 선천성 신경모세포종은 전

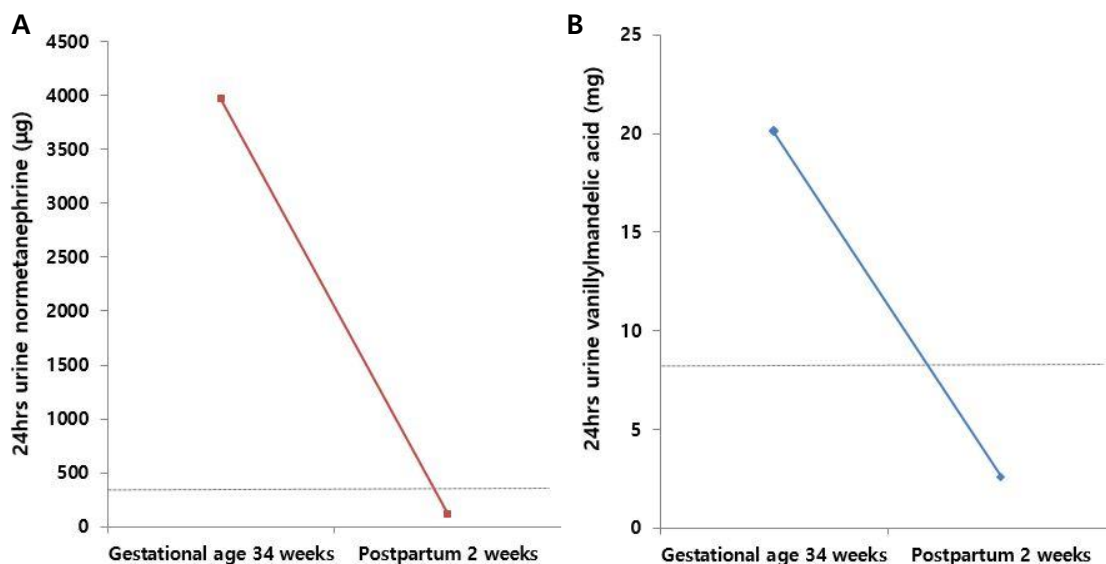


Fig. 4. (A) Maternal 24 hours urine normetanephrine level decreased from 3,964.5 µg at gestational age 34 weeks to 110 µg after delivery. (B) Maternal 24 hours urine vanillylmandelic acid level decreased from 20.1 mg at gestational age 34 weeks to 2.6 mg after delivery.

이 여부에 따라 예후가 크게 다른 것으로 알려져 있다. 한쪽 부신에 국한된 신경모세포종의 경우 출생하여 수술적 절제 후에 완치되었다는 보고도 있으나,⁴ 간, 폐, 콩팥, 지라 등에 전이가 있는 경우에는 예후가 나쁘며, 주로 사산하거나 출생 후 수일 내에 사망하는 것으로 보고되고 있다.^{5,6} 태반 전이가 동반된 경우 또한 매우 드물며, 현재까지 문헌상 국내의 약 20개 미만의 증례가 보고되었다.^{2,7-14} 태반 전이가 있는 경우 광범위한 간 전이가 함께 동반되는 경우가 흔하며, 예후는 매우 나쁜 것으로 알려져 있어 사망률이 100%에 이른다.^{2,8,11,14}

태반 전이가 있을 때 산모에게 신경모세포종이 전이된 경우는 없었다. 대부분의 보고에서 전이된 신경모세포종 세포가 태아의 혈액이 순환하는 용모 모세혈관에서 확인되었다. Kume 등¹⁴은 모체의 혈액이 순환하는 용모 사이 공간에서 신경모세포종 세포가 확인되었지만, 산모에게 신경모세포종이 전이되지는 않는다고 보고하였다. 본 증례에서는 다른 보고와 마찬가지로 태반 용모 모세혈관에서 신경모세포종 세포가 확인되었으며, 출산 후 3개월까지는 산모에게 전이가 없었다.

선천성 신경모세포종은 산전에 콩팥 상방 종괴가 확인되는 경우가 많으며, 산전에 콩팥 상방 종괴가 확인되는 경우의 약 80%에서 신경모세포종이 진단되는 것으로 보고되고 있다.^{15,16} 산전 초음파에서 태아의 콩팥 상방 종양과 간비대가 동반되어 있는 경우 신경모세포종을 더 의심하여야 한다고 보고하였다.¹⁷ 본 증례 역시 산전 초음파에서 태아의 좌측 콩팥 상방에 종괴와 간비대 소견이 확인되었다.

선천성 신경모세포종의 증상으로 산전 태아수종, 심비대 등이 생길 수 있다.² 이러한 증상이 발생하는 기전으로 여러 가설이 있는데, 첫째, 간 전이가 있을 시 조혈작용 저하로 인한 태아 빈혈과 이로 인한 심부전, 둘째, 간비대 및 종양으로 인한 대정맥 압박으로 인한 태아수종과 심비대, 셋째, 신경모세포종의 카테콜라민 분비로 인하여 태아수종, 심비대가 발생할 수 있다.¹⁸ 선천성 신경모세포종의 태반 전이가 있을 시에는 산모에게도 카테콜라민 분비로 인한 증상으로 고혈압, 부종 등이 생길 수 있으며,^{2,9} Allen 등²에 의하여 Mirror 증후군으로 처음 명명되었다. 선천성 신경모세포종이 진단되었던 신생아 중 38%에서 신생아의 카테콜라민 상승이 확인되었다는 보고도 있다.¹⁹ 따라서 산전 산모의 소변 카테콜라민검사를 시행할 시, 선천성 신경모세포종 이른 진단에 도움이 될 수 있겠다. 본 증례에서도 산전 태아의 심비대, 전신부종이 확인되었고, 임신 기간 동안 산모에게 고혈압, 심계항진, 두통, 부종이 발생하여, 선천성 신경모세포종의 태반 전이로 인하여 산모에게 증상이 발생한 Mirror 증후군의 국내 첫 증례가 되겠다. 고혈압에 대한 원인을 찾기 위하여 임신 당시 시행하였던 산모의 혈청 크레아티닌, 부신겔질 자극호

르몬, 코티솔, 심장 초음파, 소변단백정량검사에서 이상 소견은 없었으나, 24시간 소변 카테콜라민검사에서 카테콜라민 상승 소견이 확인되었다. 출산 후 2주째 시행한 산모의 소변 카테콜라민 수치는 정상화되었고, 이로 인한 증상도 함께 호전되었다.

선천성 신경모세포종의 치료는 병기에 따라 결정된다. 한쪽 부신에 국한된 1기인 경우, 완전절제 후 재발의 증거가 없이 완치가 되었다고 보고된다.^{4,16,19} 전이가 있거나 수술적 치료가 어려운 경우에는 항암 치료를 시행해 볼 수 있다. 4기 환자에서 9번의 항암 치료 후 질병의 증거 없이 39개월째 생존해 있다는 보고가 있다.¹⁶ 본 증례의 경우, 간에만 전이가 있는 4S였으나, 간비대로 인한 심한 복부팽만과 폐 용적 감소로 인하여 출생 직후부터 기계환기를 시행하였다. 종양 및 간으로 인한 복부 장기 압박과 심부전으로 출생 후 5일 동안 폐뇨가 있었으며 생후 6일째부터 호전되었다. 일반적으로 4S는 예후가 좋은 것으로 알려져 있으며, 간비대 및 복부팽만이 호전될 시 환자의 전신 상태가 호전될 것으로 판단하였고, 심비대, 간기능 저하, 콩팥기능 저하를 고려하여 low risk chemotherapy인 POG 9243 프로토콜로 항암 치료를 시작하였다. 2차 항암 치료를 진행 중 직접 빌리루빈혈증의 급속한 악화로 doxorubicin은 제외하였고, 간비대 및 부신 종양 크기 변화가 뚜렷하지 않아 POG 9243 프로토콜을 중단하고, intermediate risk COG 3961로 변경하여 carboplatin을 투여하였다. 생후 51일째 COG 3961 중 doxorubicin을 제외한 carboplatin, cyclophosphamide를 투여하며 3차 항암 치료를 시행하며, 종양의 크기 감소 및 간비대의 호전 추세가 초음파로 확인되었다. 생후 58일째 methicillin resistant *Staphylococcus aureus* 균혈증이 발생하였고, 이후 패혈성 쇼크로 콩팥기능부전과 심부전이 동반되었다. 승압제와 이뇨제를 투여하며 소변양과 혈압이 유지되었으나, 균혈증에 대하여 vancomycin과 gentamicin을 투여하며 콩팥기능부전이 다시 악화되었고, 이로 인하여 심부전이 진행하며 다발성 장기부전으로 사망하였다.

저자들의 문헌고찰 결과, 선천성 신경모세포종의 국내 보고는 현재까지 6건이 있었으며, 1990년 이전 보고는 출생 후 수술 및 부검으로 진단된 3건, 사산 후 진단되었던 1건이 있었고, 1992년 보고에서 산전 초음파에서 우측 콩팥 상부 종괴가 확인되어 출생 후 외과적 절제술로 완치된 증례 1건이 있었다.⁴ 2003년 보고에서는 산전 태아의 복부팽만이 확인되었고, 출생 2일째 사망하여 시행한 부검에서 우측 부신의 신경모세포종과 간, 폐, 콩팥, 뇌, 갈비뼈, 지라, 갑상샘 전이가 확인되었다.⁵

저자들은 선천성 신경모세포종의 태반 전이로 인하여 산전 산모에게 증상이 발생하였고, 분만 이후 호전된 Mirror 증후군 1예를 국내 첫 보고하는 바이다. 산전 초음파 소견 및 산전 산모의 증상을 토대로 태아의 신경모세포종이 의심될 시, 면밀한 태

반 검사를 시행하면 비침습적인 방법으로 선천성 신경모세포종을 보다 신속히 진단할 수 있으며, 이에 따라 적절한 처치가 빠르게 이루어질 수 있겠다.

References

- 1) Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer Suppl* 1992;18:S2-4.
- 2) Allen AT, Dress AF, Moore WF. Mirror syndrome resulting from metastatic congenital neuroblastoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:310-2.
- 3) Bader JL, Miller RW. US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child* 1979;133:157-9.
- 4) Kang HY, Lyu CJ, Kim BS, Choi SK, Jung WH, Chun SA. A case of congenital neuroblastoma: diagnosed at antenatal period. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:1750-5.
- 5) Sul HJ, Kand Dy. Congenital neuroblastoma with multiple metastases: a case report. *J Korean Med Sci* 2003;18:618-20.
- 6) Darouich S, Boujelbène N, Kitova T, Jabnoun S. Congenital neuroblastoma: report of an autopsy case. *J Anat Soc India* 2015;64:174-7.
- 7) Strauss L, Driscoll SG. Congenital neuroblastoma involving the placenta. Reports of two cases. *Pediatrics* 1964;34:23-31.
- 8) Smith CR, Chan HS, deSa DJ. Placental involvement in congenital neuroblastoma. *J Clin Pathol* 1981;34:785-9.
- 9) Newton ER, Louis F, Dalton ME, Feingold M. Fetal neuroblastoma and catecholamine-induced maternal hypertension. *Obstet Gynecol* 1985; 65(3 Suppl):49S-52S.
- 10) Lynn AA, Parry SI, Morgan MA, Mennuti MT. Disseminated congenital neuroblastoma involving the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121: 741-4.
- 11) Ohyama M, Kobayashi S, Aida N, Toyoda Y, Ijiri R, Tanaka Y. Congenital neuroblastoma diagnosed by placental examination. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:430-1.
- 12) Roberts DJ, Oliva E. Clinical significance of placental examination in perinatal medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:255-64.
- 13) Inoue T, Ito Y, Nakamura T, Matsuoka K, Sago H. A catecholamine-secreting neuroblastoma leading to hydrops fetalis. *J Perinatol* 2014;34:405-7.
- 14) Kume A, Morikawa T, Ogawa M, Yamashita A, Yamaguchi S, Fukayama M. Congenital neuroblastoma with placental involvement. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:8198-204.
- 15) Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Aigrain Y, et al. Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer* 2002;94:2474-80.
- 16) Moon SB, Shin HB, Seo JM, Lee SK. Clinical features and surgical outcome of a suprarenal mass detected before birth. *Pediatr Surg Int* 2010; 26:241-6.
- 17) Kesrouani A, Duchatel F, Seilanian M, Muray JM. Prenatal diagnosis of adrenal neuroblastoma by ultrasound: a report of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:446-9.
- 18) Moss TJ, Kaplan L. Association of hydrops fetalis with congenital neuroblastoma. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:905-6.
- 19) Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, et al. Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer* 1997;80:304-10.