

<Case Report>

개에서의 myxoid liposarcoma 증례 보고

전성주 · 조은상 · 노혜진 · 손화영*

충남대학교 수의과대학

(접수: 2013년 3월 27일, 수정: 2013년 11월 29일, 게재승인: 2014년 1월 7일)

Myxoid liposarcoma in a dog

Sung-Joo Jeon, Eun-Sang Cho, Hye-Jin Noh, Hwa-Young Son*

College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea

(Received: March 27, 2013; Revised: November 29, 2013; Accepted: January 7, 2014)

Abstract : The pathological features of a mass in the back skin region of an 8-year-old castrated male dog are described herein. The cut section of the tumor was white to tan with a soft multilobulated mass containing hemorrhagic and necrotic foci and a mucinous-like composition. Microscopically, the tumor was composed of a mixture of lipocytes, lipoblasts, spindle cells and stellate cells and had a myxoid background. Oil red O staining revealed that the cytoplasm of neoplastic cells contained large numbers of lipid droplets. Immunohistochemically, tumor cells were positive for vimentin and S-100 protein. The skin mass was diagnosed as myxoid liposarcoma.

Keywords : canine myxoid liposarcoma, oil red O stain, PAS stain, S-100, vimentin

동물의 종양 중 피부와 연부조직의 종양은 매우 높은 빈도로 발생하며, 섬유종(fibroma), 섬유육종(fibrosarcoma), 악성 섬유성 조직구종(malignant fibrous histiocytoma), 점액종(myxoma), 점액육종(myxosarcoma), 지방종(lipoma), 지방육종(liposarcoma) 등이 있다 [9]. 연부조직 육종은 동물에서 주로 사지와 머리에서 자주 나타나며, 사람에서 약 75%는 사지(대부분 대퇴부)에서 발생하고 10%는 복벽과 후복막에서 발생한다 [7].

지방육종(liposarcoma)은 드물게 발생하는 지방조직의 악성 종양을 의미한다. 사람에서 지방육종은 가장 흔한 악성 연부조직 종양으로 그 발생 빈도는 모든 악성 연부조직 종양 가운데 16~18%에 이른다 [4, 20]. 지방육종은 대부분의 동물에서 발생하며, 다른 동물에 비해 개에서 가장 많이 발생하나 발생률은 1% 미만이다 [2]. 개에서 대부분의 지방육종은 몸통 배 쪽과 앞다리 쪽에 많이 발생하며, 발병 평균 연령은 10세이고 종양은 수술적 제거 후에도 재발이 흔하고 드물지만, 폐, 간, 뼈 등으로 전이된다 [2, 6, 9]. 지방육종의 분류로는 비정형 지방육종(atypical liposarcoma), 고분화성 지방육종(well differentiated liposarcoma), 점액성 지방육종

(myxoid liposarcoma/round cell liposarcoma), 다형성 지방육종(pleomorphic liposarcoma)이 있다 [6, 15].

보통 지방육종의 육안적 형태는 잘 경계가 지어져 있고, 다발 결절성 근육 내 종양이며, 백색 내지 황갈색으로 젤라틴성 절단면을 가진다. 보통 세포의 크기가 다양한 지방세포의 증식을 보이며, 지방육종은 지방종보다 세포 충실성(cellularity)이 높다. 지방육종에서 세포 대부분은 등글지만, 타원이나 성상, 또는 다각형이다 [6].

이 같은 연부조직 육종들은 호발 부위와 빈도에서 조금씩 차이를 보이기는 하지만 병리조직학적으로 악성인 경우에는 더욱 구분이 어려워진다. 점액종이나 점액육종의 경우에는 점액성 기질의 확인을 통하여 다른 연부조직 육종들과 구분할 수 있고, 지방종이나 지방육종의 경우에는 지방세포의 확인을 통하여 종양의 종류를 감별할 수 있다. 세침흡인술이 진단에 도움을 줄 수 있으나 간접 유래의 종양은 대개 잘 분리되어 나오지 않기 때문에 세침흡인술의 진단적 가치는 적으며, 조직학적 검사가 필요하다. 점액성 지방육종은 지방육종의 분류 중 흔치 않은 형태로 H&E 염색과 지방염색을 통해 특징을 확인할 수 있다. 본 실험에서는 Oil red O를

*Corresponding author

Tel: +82-42-821-7900, Fax: +82-42-821-6787

E-mail: hyson@cnu.kr

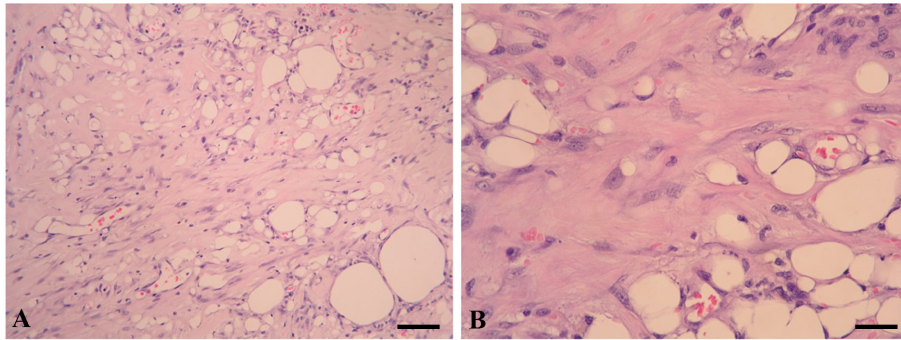


Fig. 1. Myxoid liposarcoma, dog. (A) Spindle and stellate cells, lipoblasts, and lipocytes with fat vacuoles. (B) Cellular areas of round or spindled cells are distributed haphazardly through a stroma of collagen. H&E stain. Scale bars = 100 µm.

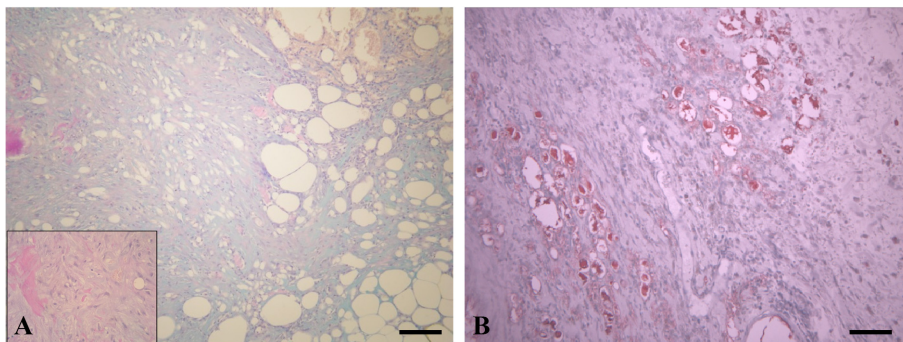


Fig. 2. Myxoid liposarcoma, dog. (A) Acidic mucin, neutral mucin, and mixture of acidic and neutral mucin are expressed blue, magenta or bluish purple (Box: high magnification of A). (B) Lipid droplets in cytoplasmic vacuoles of tumor cells are observed with red staining. Alcian blue/PAS stain (A). Oil red O stain (B). Scale bars = 100 µm.

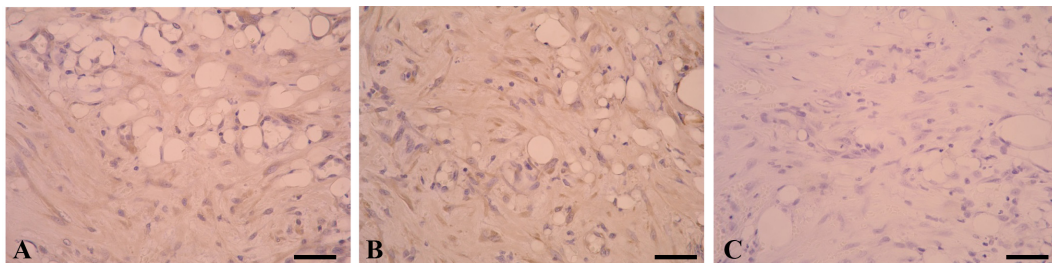


Fig. 3. Myxoid liposarcoma, dog. Representative photographs showing the distribution of immunostaining cells with vimentin, S-100 protein, or desmin. (A) Vimentin positive. (B) S-100 protein positive. (C) Desmin negative. Immunohistochemistry, Hematoxylin counterstain, Scale bars = 50 µm.

이용한 지방염색과 Alcian blue/PAS 염색, Vimentin과 S-100, desmin을 이용한 면역조직화학적 염색을 통하여 점액성 지방육종을 감별 진단하고 증례를 보고하고자 한다.

8년령의 중성화 수컷 개에서 등 쪽 피부에 결절이 발견되어 지역의 동물병원에 내원하였다. 피부 결절 외에 경증의 ALP 증가(334, 정상범위: 14~224) 외에는 별다른 이상이 발견되지 않았다.

종괴는 등 쪽 피부에 형성되었으며, 크기는 2.5 cm × 2 cm × 2 cm 정도였다. 눈으로 보면 백색에서 갈색을 띠며, 경도는 부드러운 편이었다. 종괴의 횡단면은 다발성 작은 결절들로

구성되어 있으며, 출혈 및 괴사소가 관찰되었다. 병리조직학적 검사를 위하여 10% 중성 포르말린에 고정 후 통상적인 조직 처리 과정을 거쳐 파라핀으로 포매 한 후 4 µm로 박 절하여 조직 절편을 제작하였다. 조직 절편을 H&E 염색을 시행한 후 광학현미경으로 관찰하였으며, 다른 연부조직 종양과 감별 진단하기 위하여 Oil red O 염색, Alcian blue/PAS 염색 및 vimentin(1:200; Dako, Denmark), S-100(1:100; Santa Cruz Biotechnology, USA) 및 desmin(1:100; Santa Cruz Biotechnology) 항체를 이용하여 면역조직화학적 염색을 하였다.

병리조직학적 소견으로 H&E 염색 결과 전형적으로 둥근 형태의 원시 비지방형성 실질 세포인 원형세포(round cell), 성상세포(stellate cell), 방추형 세포(spindle cell)와 지방세포(lipocyte), 지방모세포(lipoblast)가 혼합 분포된 형태를 보였다. 지방세포의 분화도는 다양하였으며, 원형세포가 기질에 널리 분포하여 있고, 높은 세포 충실성과 핵/세포질 비율을 보였다. 기질은 점액성으로 혈관이 잘 발달하여 있었고, 기질 내 출혈이 일부 관찰되었다. 또한, 곳곳에 세포 외 점액질이 넓게 저류되어 있었으나 점액성 지방육종에서 관찰되는 소위 “pulmonary edema” 형태는 관찰되지 않았다(Fig. 1). Oil red O 염색 결과, 점액성 지방육종 세포 내에 양성 반응의 축적된 지방 과립들을 확인할 수 있었다. 또한, Alcian blue/PAS 염색에서 점액질이 푸른색 또는 보라색 염색성을 보였다(Fig. 2). 면역조직화학 염색에서는 vimentin과 S-100에 양성을 나타내었으며, desmin에는 음성반응을 보였다(Fig. 3). 이상 병리조직학적 검사 결과를 바탕으로 본 종양은 점액성 지방육종으로 진단하였다.

동물에서 점액성 지방육종은 지방육종의 분류 중 흔치 않은 형태이며 점액질의 기질이 특징적이다. H&E 염색상에서 작은 방추형 세포가 다핵세포(multinucleated cell), 성상세포와 함께 불규칙하게 엮혀 있고, 경계는 불명확하다. 잘 분화된 지방세포와 지방모세포가 분산되어 있으며, 지방세포는 세포질 내에 대개 하나의 큰 지질 액포를 가지고 있다. 기질은 점다당질(mucopolysaccharide)이며 약간의 콜라겐 원섬유로 구성되어 있다. 또한 모세혈관의 문합이 관찰된다 [15].

점액성 지방육종의 큰 특징 중 하나인 점액성의 기질은 Alcian blue 용액과 PAS 용액에 염색하여 확인할 수 있었다. Alcian blue/PAS 염색에서 산성 점액은 Alcian blue에 염색되고, 중성 점액은 PAS에 염색되기 때문에 두 염색을 같이 하면 점액성의 기질을 명확하게 관찰할 수 있다 [8].

지방세포 및 지방모세포의 배열을 확인하여 점액성 지방육종을 다른 점액종이나 점액육종으로부터 감별해 낼 수 있다. 따라서 점액성 지방육종과 다른 간엽조직 종양을 구별하는 데는 Oil red O 염색이 유용하다 [14]. 본 실험에서 종양 조직은 Oil red O 염색 하에서 붉은색으로 염색되는 다양한 크기의 세포질 내 공포를 확인할 수 있었다.

간엽 유래의 종양을 파악하기 위한 면역조직화학적 표지로는 vimentin, desmin, neurofilaments, glial fibrillary acidic protein, cytokeratin, S-100 protein 등이 있다 [12]. 본 실험에서는 H&E 염색을 시행한 결과 간엽유래 종양으로 의심하여 표지로 vimentin을 선택하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. Vimentin은 간엽유래 세포의 중간세사를 구성하는 주된 소단백질이다. Vimentin은 핵과 원형질막 사이 단백질 운반에 관여하고, vimentin을 이용한 면역 염색은 암종과 육종을 구분하며 근육 외의 육종을 찾아내는 데 사용된다 [1]. Vimentin 발현은 골격근의 분화 중 감소하며 성숙한 근원섬유나 골격근에서는 그 발현이 소실된다. 따라서 본 증례의 양성 결과는 근육 이외의 간엽조직에서 유래한 종양임을 시사한다. 또한, Japanese Macaque의 점액성 지방육종에서

vimentin의 발현이 확인되었으며, 사람에서 지방육종의 분류 중 비정형 및 점액성 지방육종에서 vimentin 및 S-100 protein이 양성 발현 되었음을 확인하였다 [3, 13]. S-100 protein은 산성의 칼슘 결합 단백질로 본래 S-100 protein은 뇌에서 분리되었으며 신경교세포(glial cell)에 특이적인 것이라고 생각되어 왔다. 이후 S-100 protein은 다양한 비신경외배엽성 조직에서 분리되었다 [19]. S-100 protein은 α 와 β 소단위로 구성되어 있는데 α 소단위는 오직 뉴런과 림프질의 대식세포에만 관찰되고, β 소단위는 종양세포에서 관찰되기도 한다. S-100 protein은 악성멜라닌종, 혈관육종, 지방육종, 평활근종, 악성 섬유성 조직구종, 말초신경초종 등에서 발현된다 [3, 17, 20]. 대다수 지방육종에서 vimentin protein이 발현되고, 35-50%의 경우에 S-100 protein이 관찰되기에, 본 실험에서 확인한 S-100 protein 및 vimentin 양성 결과는 지방조직의 종양성 변화를 뒷받침해준다 [5, 10, 15].

종양 이외에 감별이 필요한 병리학적인 변화와 관련하여 지방층의 염증인 panniculitis는 다양한 원인에 의해 발생하는 피하 지방층에 국한된 염증성 질환이다. 동물에서 panniculitis는 세포의 타입과 미생물의 여부에 따라 세분된다. 염증의 주요 구성 세포는 호중구 및 림프구로 나뉘며, 감염성 요소의 유무에 따라 육아종 및 화농성 육아종성으로 나뉘는데 본 증례에서는 미생물 감염의 징후가 발견되지 않았고, 유효한 염증 세포의 발현이 관찰되지 않았다 [11, 18].

피부에 종괴가 있을 때 조직 병리학적인 검사 이전에 시행할 수 있는 세침흡인술은 조직 생체검사와 비교하였을 때 안전하며, 종괴 절단면의 노출을 피하여 감염을 방지할 수 있고 시행이 간편한 장점이 있다. 점액성 지방육종의 세포학적 진단은 점액성의 기질과 모세혈관의 배열, 그리고 명확한 지방모세포의 확인으로 이루어질 수 있다. 또한, 모든 지방육종에서 시행한 세침흡인술에서 지방모세포가 관찰되는 것은 아니며, 세포학적인 면에서 지방육종은 지방종이나 근육 내 점액종, 지방모세포종, 악성 섬유성 조직구종, 점액성 연골육종, 혹은 다른 연부조직 육종과 감별이 어려워져 점액성 지방육종의 정확한 진단은 조직 병리학적인 평가 하에서 가능하다 [16].

점액성 지방육종은 보통 깊은 연부조직에서 발생하고 전이도 드물다 [7]. 따라서 종양의 정확한 발견, 진단은 종양의 진행방향을 예측하여 치료방향을 결정하는데 뿐만 아니라 수술 후 예후평가에도 중요하다. 본 증례에는 개에서 매우 드물게 발생하는 점액성 지방육종의 형태학적 분류 및 특징에 대한 이해에 도움이 될 것으로 생각한다. 추후 지방육종 중 더 많은 임상 증례를 통하여, 치료방법, 예후, 전이 여부에 대한 종합적인 연구가 필요하다.

감사의 글

본 논문은 교육과학기술부 산하 한국연구재단의 기초과학연구지원(2010-0011450)에 의해 수행되었습니다.

References

1. **Andreasen CB, Mahaffey EA, Duncan JR.** Intermediate filament staining in the cytologic and histologic diagnosis of canine skin and soft tissue tumors. *Vet Pathol* 1988, **25**, 343-349.
2. **Baez JL, Hendrick MJ, Shofer FS, Goldkamp C, Sorenmo KU.** Liposarcomas in dogs: 56 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc* 2004, **224**, 887-891.
3. **Cheng J, Yu H, Wang L, Wang X, Shen G.** Primary oral and maxillofacial liposarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of eleven cases. *Arch Med Sci* 2012, **8**, 316-323.
4. **Daugaard S.** Current soft-tissue sarcoma classifications. *Eur J Cancer* 2004, **40**, 543-548.
5. **Dei Tos AP, Wadden C, Fletcher CDM.** S-100 protein staining in liposarcoma: its diagnostic utility in the high-grade myxoid (round cell) variant. *Appl Immunohistochem* 1996, **4**, 95-101.
6. **Doster AR, Tomlinson MJ, Mahaffey EA, Jordan CW.** Canine liposarcoma. *Vet Pathol* 1986, **23**, 84-87.
7. **Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F.** Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. pp. 12-40, IARC Press, Lyon, 2002.
8. **Ganesh IM, Subramani D, Halagowder D.** Mucin glycoarray in gastric and gallbladder epithelia. *J Carcinog* 2007, **6**, 10.
9. **Goldschmidt MH, Hendrick MJ.** Tumors of the Skin and Soft Tissues: Liposarcoma. In : Meuten DJ (ed.). *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. pp. 97-99, Iowa State Press, 2002.
10. **Graadt van Roggen JF, Hogendoorn PCW, Fletcher CDM.** Myxoid tumours of soft tissue. *Histopathology* 1999, **35**, 291-312.
11. **Hargis AM, Ginn PE.** The integument. In: McGavin MD, Zachary JF (ed.). *Pathologic Basis of Veterinary Disease*, 4th ed. pp. 1146-1147, Mosby, St. Louis, 2007.
12. **Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML.** *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 6th ed. pp. 768-771, Academic Press, San Diego, 2008.
13. **Kwon HJ, Park MS, Kim DY, Cho DY, Yoon BI, Shin NS, Kim DY.** Round cell variant of myxoid liposarcoma in a Japanese Macaque (*Macaca fuscata*). *Vet Pathol* 2007, **44**, 229-232.
14. **Masserdotti C, Bonfanti U, De Lorenzi D, Ottolini N.** Use of oil red O stain in the cytologic diagnosis of canine liposarcoma. *Vet Clin Pathol* 2006, **35**, 37-41.
15. **Messick JB, Radin MJ.** Cytologic, histologic, and ultrastructural characteristics of a canine myxoid liposarcoma. *Vet Pathol* 1989, **26**, 520-522.
16. **Nemanqani D, Mourad WA.** Cytomorphologic features of fine-needle aspiration of liposarcoma. *Diagn Cytopathol* 1999, **20**, 67-69.
17. **Rabanal RH, Fondevila DM, Montané V, Domingo M, Ferrer L.** Immunocytochemical diagnosis of skin tumours of the dog with special reference to undifferentiated types. *Res Vet Sci* 1989, **47**, 129-133.
18. **Shmitt FC, Bacchi CE.** S-100 protein: is it useful as a tumour marker in diagnostic immunocytochemistry? *Histopathol* 1989, **15**, 281-288.
19. **Shanley KJ, Miller WH Jr.** Panniculitis in the dog: a report of five cases. *J Am Anim Hosp Assoc* 1985, **21**, 545-550.
20. **Weiss SW, Goldblum JR.** Liposarcoma. In: Enzinger and Weiss's *Soft Tissue Tumors*. 4th ed. pp. 641-693, Mosby, St. Louis, 2001.