

개에서 발생한 안구 내 신경아교종

이수형* · 이민수 · 고두민* · 임재현 · 김대용* · 박영우¹

대구동물메디컬센터, *서울대학교 수의과대학

(Accepted: August 27, 2014)

Ocular Glioma in a Dog

Su-Hyung Lee*, Min-Su Lee, Du-Min Go*, Jae-Hyun Lim, Dae-Yong Kim* and Young-Woo Park¹

Daegu Animal Medical Center, Daegu 706-842, Korea

*Department of Veterinary Pathology, College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract : A 14-year-old, male Shih-tzu was presented with glaucoma in the left eye. Menace response was negative in the left eye. On ophthalmic examination, exotropia, buphthalmos, bulging of upper lateral globe and episcleral injection was detected in the left eye. Also, there was corneal edema, corneal pigmentation and hyphema in the left eye. The pupil was difficult to observe due to corneal lesions in the left eye. On ultrasonographic examination, an amorphous large mass protruding from the region of the optic disc into the vitreous was observed in the left eye. Enucleation was performed in the left eye. Histologically, the left intraocular mass was diagnosed as glioma. Immunohistochemically, the neoplastic cells were positive to glial fibrillary acidic protein.

Key words : Dog, Glaucoma, Glioma, Intraocular tumor.

서 론

안구 내 원발성의 자연발생 종양은 아주 드물지만 시력 소실을 유발하는 합병증이 동반되는 경우가 많으며 전이는 드문 것으로 보고 되고 있다. 안구 내의 종양은 주로 포도막에 형성되며, 간혹 망막과 시신경에도 종양이 발생할 수 있다(4). 대표적인 망막 및 시신경 유래 종양에는 수막종과 신경아교종(glioma)이 있으며, 이 중 신경아교종은 수막종보다 상대적으로 드물게 발생한다(4,6). 신경아교종이란 중추신경계의 비 신경 조직(non-neuronal tissue)에서 발생하는 종양으로서, 종양이 유래한 세포의 기원에 따라 별아교세포종, 희소돌기아교세포종, 혼합종양, 뇌실막세포종으로 구분할 수 있다(8). 눈에서 발생한 신경아교종은 안구 내의 망막 신경절 세포 또는 시신경에서 유래하며, 안구 내에 종양이 국한된 경우와 시신경을 따라 안구 후방에서 확산된 경우로 구분할 수 있으며, 또한 매우 드물지만 전이되는 경우도 있다(1, 5,7,8,9,10). 신경아교종에 이환 된 경우, 대부분 안내 출혈이 유발되고, 그 외에도 녹내장이나 망막박리 등이 생길 수 있으며, 심한 경우에는 시력이 소실되기도 한다(8).

본 증례에서는 개에서 안구 내에 발생한 신경아교종에 대해 안검사, 초음파 검사, 병리조직검사 및 면역염색검사의 특징을 보고하고자 한다.

증 례

병력

체중 5 kg의 14년령 수컷 시츄가 좌안의 만성 녹내장으로 주 증상으로 대구동물메디컬센터에 내원하였다. 다른 동물 병원에서 녹내장으로 진단받고 치료 중이었으며, 최근 몇 주 사이에 환자의 눈 크기가 빠르게 커지면서 심한 통증을 호소하였다.

안검사 및 안초음파 검사

육안 검사 상에서 좌안에서 심한 소눈증(buphthalmos)과 외사시가 확인되었다. 또한 좌안의 외측 상부 공막에서 돌출된 종괴가 육안으로 관찰되었다(Fig 1A). 우안의 협박 반응은 정상이었으나 좌안은 협박 반응이 소실된 상태였다. Rebound tonometer (TonoVet[®], Tiolat, 핀란드)으로 측정된 안압은 우안 8 mmHg, 좌안 80 mmHg 였으며, 눈물량(Schirmer Tear Test[®], Schering-Plough Animal Health, 미국)은 양안 모두 16 mm/분으로 측정되었다. 세극등 현미경(Topcon SL-D7, Topcon, 일본) 검사상에서 우안에서는 정상 초자체증, 핵경화증 및 미약한 홍채 위축이 관찰되었다. 좌안에서는 심한 상공막 및 결막 충혈, 심한 각막부종과 각막 색소침착이 관찰되었다. 심한 각막 병변으로 인해 안구내의 구조물은 명확하게 관찰 할 수 없었으며, 전안방에서 출혈로 의심되는 소견이 확인되었다(Figs 1A, 1B). 우안의 망막에서는 특이 병변이 관찰되지 않았고, 좌안은 각막 병변 및 전방

¹Corresponding author.
E-mail : woopark98@hanmail.net



Fig 1. Representative figures of ocular glioma in the left eye of 14-year old Yorkshire terrier. A: Buphthalmos, lateral exotropia and corneal edema/pigmentation/neovascularization. B and C: Bulging mass on the superior upper lateral and posterior medial sclera.

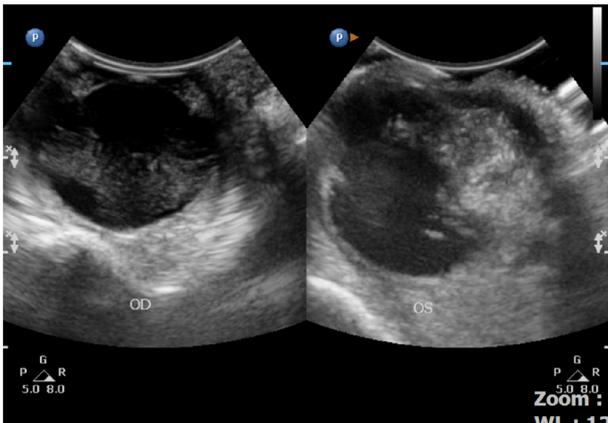


Fig 2. Representative ultrasonographic figures in a 14-year old Yorkshire terrier. Left: Multiple echogenic foci were observed in vitreous of the right eye (Asteroid hyalosis). Right: An amorphous large mass protruding from the region of the optic disc into the vitreous was seen in the left eye, having a mixed echogenicity with multiple internal echogenic foci. There was no obvious mass in retrobulbar space of the left eye.

출혈로 인해 망막을 관찰할 수 없었다.

안초음파 검사상에서 우안에서 정상 초자체증이 확인되었다. 좌안에서는 망막의 시신경유두에서 초자체쪽으로 돌출된 2.2×0.9 cm 크기의 혼합성 에코를 보이는 무정형의 큰 종괴가 관찰되었으며, 종괴 내에서 다발성 고에코성의 소병소들이 확인되었다(Fig 2).

수술 및 병리조직 검사

종양을 제거하기 위해 마취를 실시하였고, 전마취제로 butorphanol(부토판®, 명문제약, 대한민국) 0.2 mg/kg과 midazolam(미다렘®, 명문제약, 대한민국) 0.2 mg/kg을 정맥 내 투여하였으며, 술 중 감염을 예방하기 위하여 cephadrine(세프라딘주®, 동광제약, 대한민국) 30 mg/kg를 정맥 내 투여하였다. 마취유도를 위해 propofol(프로바이브주® 1%, 명문제약, 대한민국) 6 mg/kg를 정맥 내 투여한 후 삼관을 실시하고 isoflurane(포란®, 중외제약, 대한민국)과 산소로 마취를 유지하였다.

안구적출은 결막을 통한 접근법에 따라 진행되었다. 먼저 외안각 절개를 실시하고, 각막변연부와 근접한 결막을 306도로 절개하고 둔성 분리하였다. 외안근 및 안구 뒷당김근을 절제하고, 지혈겸자로 시신경과 섬모체동맥을 절찰한 후 절

단하였다. 이 때, 안구와 연결된 시신경이 가능한 많이 포함되도록 하였다(Fig 1C). 이 후 안검과 제 3안검을 절제하고, 결막과 피하를 4-0 흡수성 봉합사(Maxon™, Covidien, 미국)로 각각 단순 연속 봉합한 후 피부를 4-0 비흡수성 봉합사(Blue nylon®, 아이리, 대한민국)로 봉합하였다. 적출된 안구는 병리조직학적 검사를 위해서 10% 중성포르말린에 충분히 고정 한 다음 통상적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매한 후 $4 \mu\text{m}$ 두께로 연속 절편한 조직에 대해 hematoxylin & eosin (H&E) 염색 및 면역염색을 실시하였다. 종양세포의 기원을 파악하기 위한 면역염색은 ImmPress™ Reagent kit (Vector Laboratories, 미국)와 ImmPACT™ DAB peroxidase substrate kit (Vector laboratories)를 이용해 실시하였으며 1차 항체로는 1:1,000으로 희석한 rabbit polyclonal anti-gial fibrillar acidic protein (GFAP) (Millipore, 미국)를 이용하였다.

병리조직학적으로 종괴는 시신경과 인접한 망막 및 시신경에 위치하고 있었으며 안구 내부로 돌출된 양상을 띠고 있었고, 일부 종양세포는 주변 공막으로의 침습성을 보였다(Fig 3A). 종괴 내부에서는 무질서하고 느슨하거나 또는 치밀한 양상으로 증식하는 종양세포가 관찰되었으며 광범위한 괴사와 출혈 소견이 동반되어 있었다. 종괴를 이루는 종양세포는 대체로 방추형이었고 일부 종양세포는 다각형 형태를 띠고 있었으며 섬유원성, 호산성 세포질은 중정도 양으로 관찰되었다(Fig 3B). 종양세포의 핵은 대체로 원형이였으며 대체로 세포의 중심부에 위치하고 있었고 핵소체는 0~1개 함유하고 있었다. 유사분열상은 10개의 400배 시야에서 평균 3.5개 정도 관찰되었다. 안구 내부에서는 종괴 이외의 부분에서도 다수의 호중구와 섬유소가 포함된 광범위한 출혈, 괴사 소견이 관찰되었다. 면역 염색 결과, 종괴 내부에서 대부분의 방추형 종양세포들은 GFAP에 대해 강한 세포질 내 양성 반응을 보였고 다각형의 종양세포들은 부분적으로 소수만이 강한 세포질 내 양성 반응, 그 이외의 대부분은 미약한 양성이나 음성 반응을 보였다(Figs 3C, 3D).

고 찰

개의 망막에서 발생하는 종양으로는 신경아교종이 대표적이며, 그 외 망막모세포종과 수질상피종 유사 종양 등이 발생되어 보고된 바 있다(3,4,8). 신경아교종은 망막과 함께 시신경에서도 발생 가능한 종양이다(1,5,7,8,9,10). 본 증례에서

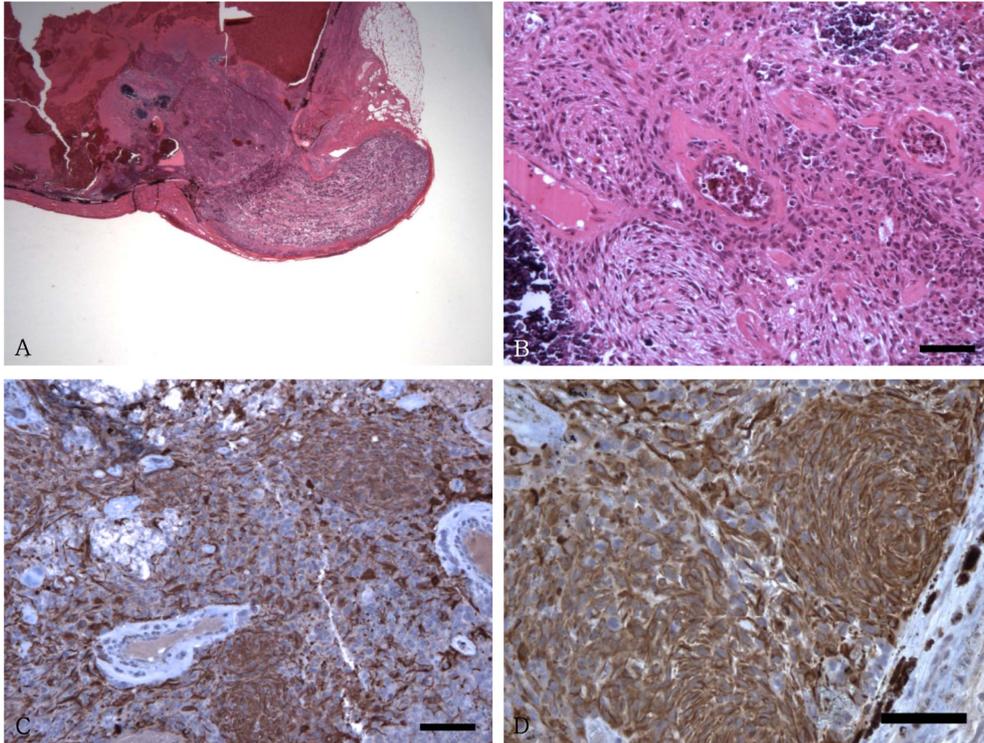


Fig 3. Hematoxylin & Eosin (H&E) staining and immunohistochemical staining for glial fibrillar acidic protein (GFAP). A: The neoplastic mass is located in retina adjacent to optic nerve. H&E. $\times 12.5$. B: Spindle-shaped neoplastic cells are arranged in interweaving bundles or disorderly pattern. H&E. Bar = 100 μm C: Neoplastic cells show diffusely positive reactivity for GFAP. Immunohistochemistry and hematoxylin counter stain. Bar = 100 μm D: Spindle-shaped neoplastic cells are strongly positive for GFAP. Immunohistochemistry and hematoxylin counter stain. Bar = 50 μm .

는 병리조직검사상에서 종양이 망막과 안구내의 시신경에서 모두 관찰되어서 종양의 원발한 부위를 정확하게 확인할 수는 없었다. 하지만 신경아교종이 주로 상행성으로 진행되며, 초음파 검사 및 안구 적출 수술 시 안구 후방에서 종괴가 관찰되지 않은 점과 소안증이 있었지만 안구돌출은 없었던 점 등의 임상 소견, 그리고 병리조직학적 소견과 면역조직화학 염색의 결과를 종합하여 망막 신경절 세포 유래의 신경아교종으로 진단하였다(5,8).

신경아교종은 드물게 발생하는 종양이고 대부분의 경우 전이는 발생하지 않았으나 시신경을 따라 상행성으로 종양이 진행되어 중추신경계가 영향을 받을 수 있기 때문에 예후는 주로 시신경으로의 침습여부 및 수술적 제거술에 따른 경계 판단으로 결정된다. 본 증례의 경우 시신경을 최대한 포함하여 절제술을 수행했으나 병리조직학적 검사 상에서 시신경에서도 종양세포가 관찰되었으므로 향후 상행성으로 종양이 진행되어 신경증상이 나타날 수도 있기 때문에 지속적인 관찰이 필요할 것으로 판단된다(10). Naranjo 등의 연구에 의하면 신경아교종 18증례에 대한 분석결과 12증례가 high grade였다(8). 또한 추적이 가능한 12마리 중 사망한 8개체에 대한 생존율 확인 결과 안구적출 후 20개월까지 생존하였으며 사망한 개체 8마리에 대한 병리학적 분석 결과 6마리에서 종양세포가 시신경의 절단면까지 퍼져 있었다.

안구와 관련된 신경아교종에 대한 이전보고들을 살펴보았을 때, 본 종양처럼 안구 내 출혈이 가장 흔한 소견이며, 이외에도 녹내장, 육안으로 관찰되는 종괴, 망막 박리와 시력

소실 등의 소견이 확인되었다(8). 이러한 임상 소견 중에서 본 증례에서는 망막 박리를 제외한 모든 소견이 확인되었으므로 전형적인 안구내 신경아교종으로 판단할 수 있었다.

이전에 보고된 연구들과 비교하여 본 증례의 특이한 점도 있는데, 먼저, 안구내 신경아교종은 주로 중, 대형견에서 많이 발생되며, 소형견의 경우에는 Bichon Frise 에서만 발생이 보고된 바 있다(1,5,7,8,9,10). 본 증례에서 신경아교종이 발생한 환자는 소형견인 Shih tzu 종으로 이전 보고에서는 발생이 없었던 품종이다.

또한, 특이한 임상증상으로 외사시가 확인되었다. 안구후방에 발생한 종양은 사시를 유발하는 경우가 있지만(2), 안구 내 종양의 경우에는 사시를 유발하는 경우는 거의 없다. 본 증례에서 적출한 안구의 후방부 내측에서 확인된 돌출된 종괴가 외사시의 원인일 가능성이 있다. 종괴가 물리적으로 안구를 외측으로 변위 시켰을 가능성도 있고, 외안근 또는 외안근에 분포하는 신경에 이상을 유발했을 가능성도 있다.

결론

개에서 원발성 안구내 종양은 대부분 섬모체에서 유래하지만 망막에서도 종양이 발생할 수 있다. 망막 유래의 종양은 본 증례와 같은 신경아교종이 대표적이며, 이번 증례에서는 안검사와 초음파 검사를 통해 안구내 종양을 확인한 후 조직병리검사와 면역염색검사를 통해 신경아교종으로 확진하였다.

참고문헌

1. Caswell J, Curtis C, Gibbs B. Astrocytoma arising at the optic disc in a dog. *Can Vet J* 1999; 40: 427-428.
2. Headrick JF, Bentley E, Dubielzig RR. Canine lobular orbital adenoma: a report of 15 cases with distinctive features. *Vet Ophthalmol* 2004; 7: 47-51.
3. Jensen OA, Kaarsholm S, Prause JU, Heegaard S. Neuroepithelial tumor of the retina in a dog. *Vet Ophthalmol* 2003; 6: 57-60.
4. Labelle AL, Labelle P. Canine ocular neoplasia: a review. *Vet Ophthalmol* 2013; 16: s1, 3-14.
5. Martin E, Perez J, Mozos E, Lopez R, Molleda JM. Retrobulbar anaplastic astrocytoma in a dog: clinicopathological and ultrasonographic features. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 354-357.
6. Mauldin EA, Deehr AJ, Hertzke D, Dubielzig RR. Canine orbital meningiomas: a review of 22 cases. *Vet Ophthalmol* 2000; 3: 11-16.
7. Meyerholz DK, Haynes JS. Solitary retinal astrocytoma in a dog. *Vet Pathol* 2004; 41: 177-178.
8. Naranjo C, Schobert C, Dubielzig RR. Canine ocular gliomas: a retrospective study. *Vet Ophthalmol* 2008; 11: 356-362.
9. Siso S, Lorenzo V, Ferrer L, Villagrassa M, Pumarola M. An anaplastic astrocytoma (Optic chiasmatic-hypothalamic glioma) in a dog. *Vet Pathol* 2003; 40: 567-569.
10. Spiess BM, Wilcock BP. Glioma with the optic nerve with intraocular and intracranial involvement in a dog. *J Comp Pathol* 1987; 97: 79-84.