

결막에 발생한 CK20 음성, CK7 양성 Merkel세포암종 - 짧은 증례 보고 -

신정하 · 박재영¹ · 김현승² · 신옥란
이교영

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실
¹인천성모병원 안과 · ²여의도 성모병원 안과

접 수 : 2009년 10월 8일
게재승인 : 2010년 1월 8일

책임저자 : 신 옥 란
우 480-821 경기도 의정부시 금오동 65-1
가톨릭대학교 의과대학 의정부 성모병원
병원병리학교실
전화: +82-31-820-5063
Fax: +82-31-820-3877
E-mail: shinor@catholic.ac.kr

CK20 Negative and CK7 Positive Merkel Cell Carcinoma of the Conjunctiva - Brief Case Report -

Jung Ha Shin · Jae Young Park¹ · Hyun Seung Kim² · Ok Ran Shin · Kyo Young Lee

Departments of Hospital Pathology, ¹Ophthalmology, Incheon St. Mary's Hospital and
²Ophthalmology, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine,
Seoul, Korea

Merkel cell carcinoma (MCC) is an uncommon but potentially aggressive neuroendocrine carcinoma of the skin. It typically develops on sun-exposed areas of the head and neck, particularly the eyelid, periorbital region, and extremities. We report a case of unusually located MCC, presenting as a conjunctival mass, which has only been reported once in the English literature. An 83-year-old male presented with a 0.8 × 0.7 cm sized mass protruding from the lower fornix of the right conjunctiva. The mass was excised. The tumor was located in the sub-mucosa without connection to the overlying mucosa. Light microscopic findings showed a carcinoma with undifferentiated small round cells and the presence of cytokeratin (CK AE1/3, CK7) and neuroendocrine markers. We established a diagnosis of MCC. As reported in the literature, the majority of MCCs are positive for CK20 but negative for CK7. But, this case showed an uncommon cytokeratin immunohistochemical profile of positive for CK7 and negative for CK20, suggesting a new immunophenotypic MCC variant.

Key Words : Carcinoma, Merkel cell; Neuroendocrine tumors; Conjunctiva

Merkel세포암종은 비교적 드문 악성 피부종양으로, 정상 피부의 표피에 존재하는 축삭세포, 진피의 신경내분비세포 또는 다능성 간세포(pluripotent stem cell)에서 기원한다고 알려져 있다. Merkel세포암종은 주로 일광에 노출되는 부위에서 호발하는데, 특히 두부와 경부에서 많이 발생한다고 보고되어 있으며,¹ 공격적 임상 경과를 취하여 빠르게 성장하고 재발, 전이 또한 많아서 빠른 진단과 광범위한 절제가 필요하다. 또한 임상적으로 피지선종, 산립종 등 양성 질환과 유사한 경우가 있고 다양한 임상 양상을 보여 진단과 치료가 늦어질 수 있으며, 발생이 드물기 때문에 쉽게 오진될 수 있다.² 병리학적으로는 다른 신경내분비 종양, 악성 림프종과의 감별이 필요하며, 면역조직화학염색을 통해 확진할 수 있다. 저자들은 결막 구석에서 발생하여 상피와의 연결을 보이지 않은 Merkel세포암종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

평소 건강하게 지내던 83세 남자가 최근 우측 하안검의 결막 구석에 생긴 돌출 종괴를 주소로 본원 안과에 내원하였다. 환자는 과거 병력과 가족력상 특이 소견은 없었으며, 전신 건강도 비교적 양호하였다. 그런데 이학적 검사 소견상, 우측 하안검의 결막 구석에 0.8×0.7 cm 크기의 점막으로 둘러싸인 돌출 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 종괴는 비교적 경계가 명확하였으며 주변 조직과의 유착은 없었고 단단하며 압통도 없었다. 종괴를 둘러싼 주변 결막, 피부 등의 변화 또한 관찰되지 않았으며, 안구 운동장애도 없었고 그 외 다른 안과적 검사상 특이 소견도 보이지 않았다. 또한 흉부방사선검사, 혈액검사 결과 정상 소견이었고, 안와 자기공명영상촬영에서도 종괴 주변 조직의 침습은 없었다.

종괴의 적출을 위해 절제술을 시행하였는데 수술 시 출혈성 경향을 보였다. 광학현미경 소견상 종괴는 점막과 연결 없이 점

막하에 위치하였고, 검고 둥근 핵과 적은 세포질을 가진 작고 둥근 다각형의 세포들로 이루어져 있었으며, 판상 또는 문합된 소주상 배열을 하고 있었다(Fig. 2A). 또 중앙세포의 핵들은 원형 또는 난원형으로 미세 과립상의 염색질과 불분명한 작은 핵소체를 가지고 있었는데, 세포질은 불분명하였으며 세포 분열상과 핵 파편들이 자주 관찰되었다(Fig. 2B).

그리고 악성 림프종, 연부 조직 Ewing육종, 폐로부터 전이된 소세포암종을 감별하기 위해 시행한 면역조직화학염색에서 leukocyte common antigen, vimentin, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), cytokeratin (CK)20에 음성 소견을 보였고, CK AE1/3, CK7, neuron specific enolase, chromogranin, CD56a에 양성 소견 보여 Merkel세포암종으로 진단하였다(Fig. 3).

면역조직화학염색은 avidin-biotin-immunoperoxidase technique을 시행하였는데, 전 처리에 있어서 CK7의 경우는 10% citrate buffer (Scytek, Logan, UT, USA)에 담근 후 decloaking chamber (Biocare, Yorba Linda, CA, USA) 121°C에서 5분간 방치하고 다시 실온에서 20분간 방치하였으며, CK20의

경우는 pepsin solution (Golden Bridge International, Inc., Mukilteo, WA, USA)을 37°C에서 10분간 처리하였다. 또 CK7 (Labvision, Fremont, CA, USA)에 대한 클론 항체를 1:100으로, 그리고 CK20 (Labvision)에 대한 클론 항체를 1:50으로 희석시켜 실온에서 60분간 반응시켰으며, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride solution (DAB, Golden Bridge International, Inc.)로 10분간 발색한 후 Mayer's hematoxylin (Sigma, St. Louis, MO, USA)으로 대조 염색을 시행하였다.

이때 대조군 염색으로 CK7은 난소상피암 조직을 사용하였고, CK20은 대장선암 조직을 사용하였으며, 안면부 피부에 발생한 전형적인 Merkel세포암종 두 예도 대조군으로 사용하였다. 대조군으로 사용하였던 Merkel세포암종이 CK20 양성, CK7 음성인데 반하여 본 예는 CK20 음성, CK7 양성을 보여 전형적이지는 않았다.

고 찰

Merkel세포암종은 1972년에 Toker³가 땀샘 암의 일종으로 처음 보고하였는데, 1979년에 세포질에서 전자 고밀도 신경분비 과립이 발견돼 신경내분비 종양임이 밝혀진 이후 피부 원발성 신경내분비암종(primary neuroendocrine carcinoma of the skin), cutaneous apudoma, Merkel세포암종, 피부 원발성 소세포암종(primary small cell carcinoma of the skin) 등 여러 가지로 명명되다가 최근에 Merkel세포암종으로 통용되고 있다.⁴

현재까지 보고된 바에 의하면, Merkel세포암종은 주로 두부와 경부에서 많이 발생되는데, 눈 부속 기관에서는 약 150예가 눈꺼풀에서 발생하였다.⁵ 2006년에 Leibovitch 등⁶이 결막에 발생한 Merkel세포암종 1예를 보고하였으나, 해당 증례는 눈 부속기관에서 발생하여 결막과 눈꺼풀 판을 침범한 것으로, 주변 부속기와 연결 없이 결막에 단독으로 발생한 예는 본 증례가 처



Fig. 1. Lower lid eversion reveals a large exophytic mass arising from the conjunctival fornix.

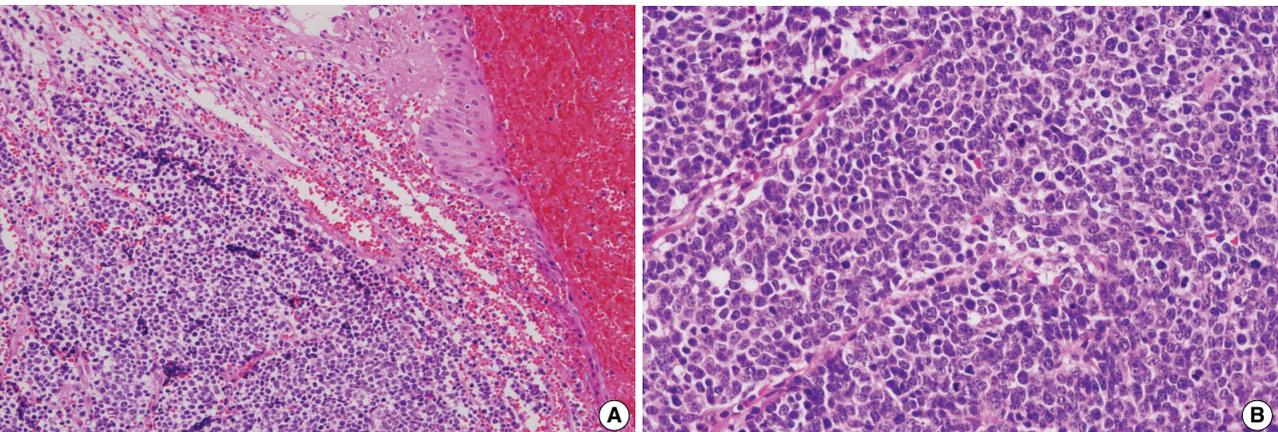


Fig. 2. Light microscopic findings. The mucosa of the conjunctiva is spared (A). Tumor cells consist of uniformly round cells with dark nuclei and scanty cytoplasm (B).

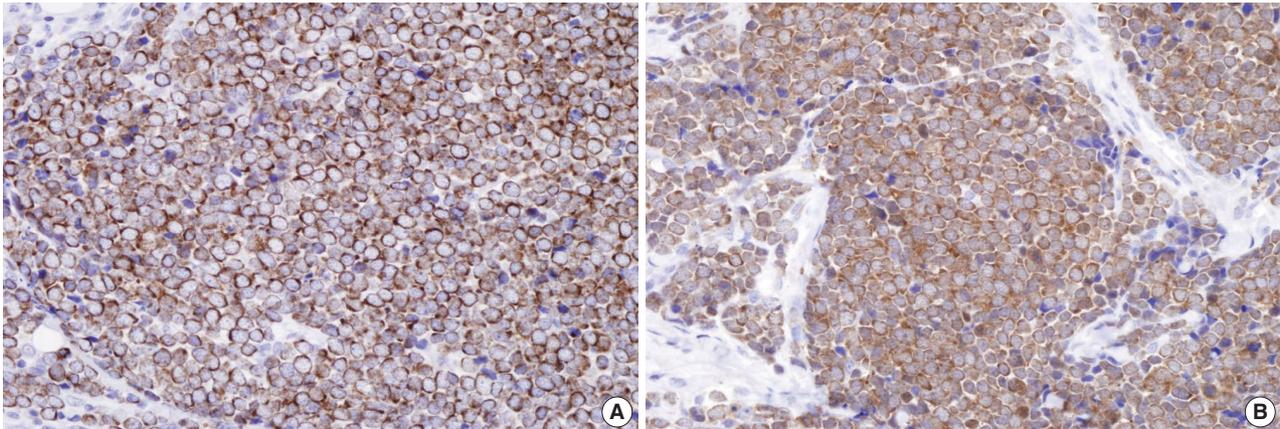


Fig. 3. Immunohistochemical stain results. The tumor cells have a characteristic "paranuclear dot-like" staining pattern for cytokeratin AE1/3 (A). The tumor cells are positive for the neuroendocrine markers including CD56a (B).

음이다. 축삭세포는 신경능선에서 발생하여 표피 또는 상부 진피로 이동하는데, 이 축삭세포가 기계적 자극을 받아들이는 접촉 수용기라는 가설과 함께 축삭소체나 모낭이 풍부한 곳에 많이 존재하기 때문에 이로 인해 Merkel세포암종이 얼굴 및 안검, 경부, 복부 등에 많이 발생하는 것으로 여겨진다.^{1,2,5}

Merkel세포암종의 발병 기전에 관하여는 두 가지 가설이 있는데, 첫째는 자외선에 의한 손상에 기인한다는 것이다. 이는 p53 유전자의 돌연변이를 보이는데, 이는 psoralen-UVA 치료를 받은 환자에게서 100배 증가된 발생 빈도를 보이고 Merkel세포암종이 피부의 편평세포암종이나 기저세포암종과 동시에 발견되는 예 등을 통해 알 수 있다.¹ 두 번째 가설은 변형된 면역 상태에 의해 영향을 받는다는 것인데, 장기 이식으로 면역 억제제를 하고 있는 환자, 혈액암이나 human immunodeficiency virus (HIV) 감염 환자에게서 Merkel세포암종이 더 호발한다는 사실이 이를 뒷받침한다.¹

Merkel세포암종은 주로 단발의 붉은 종괴로 나타나지만 안검의 경우는 임상적으로 피지선종, 산립종 등의 양성 질환과 유사한 경우가 있고, 다양한 임상 양상을 보여 진단과 치료가 늦어질 수 있으며, 발생이 드물기 때문에 쉽게 오진될 수도 있다. 따라서 병변이 빠르게 진행된다든지 항생제 또는 스테로이드 등 다른 치료에 반응하지 않고 재발하는 경우에는 반드시 Merkel세포암종을 의심하여 조직 검사를 시행하여야 한다.^{2,5}

병리학적으로 기저세포암종, 림프모구림프종, 악성 흑색종, 연부 조직 Ewing육종, 폐로부터 전이된 소세포암종 등을 감별하여야 하며, 상피 내 확산을 보이는 경우 피부 T세포림프종, 알은 확산 악성 흑색종 등도 감별 진단에 포함하여야 한다. 임상적으로는 기저세포암종, 피지선종, 편평세포암종이 1년 이상의 느린 증식 속도를 보이는 반면, Merkel세포암종은 6개월 이내에 빠른 성장과 증상을 보이므로 하나의 감별점이 될 수 있다.

Merkel세포암종의 진단에는 면역조직화학염색이 필수적이며, 전자현미경도 많은 도움이 된다. 특히 CK20 양성, CK7 음성,

TTF-1 음성이 전이성 폐의 소세포암종과의 감별에 도움이 되며, CK 염색 양상이 핵 근처 세포질에서 봉입체와 유사하게 구형으로 염색되는 것도 감별 진단에 도움을 줄 수 있다.^{1,4} Merkel세포암종은 CK 염색상 대부분 CK20에 양성, CK7에 음성을 보이는데 반하여 본 예의 경우는 CK20 음성, CK7 양성을 보여 전형적이지는 않았다. Llombart 등⁴의 보고에 의하면, 20예의 Merkel세포암종 중 4예에서 CK20 음성 소견을 보였다고 보고하였는데, 그중 1예는 안검에 발생하였던 증례였고, Beer⁷는 귀에 발생한 CK20 음성, CK7 양성인 증례를 보고하였는데 이는 주로 상피내암에서 관찰되었다고 기술하였다. 따라서 이러한 중앙은 면역 표현형 변종으로 생각된다. 그러므로 cytokeratin 뿐만 아니라 다른 면역조직화학염색 표지자를 패널로 사용하는 것이 진단에 도움이 된다고 사료된다. Merkel세포암종은 빨리 진행되는 악성 종양으로 재발이 잦고 쉽게 전이되어 예후가 좋지 않으므로 빠른 진단이 환자에게 큰 도움이 될 수 있다.

참고문헌

1. Brenn T, McKee PH. Tumors of the surface epithelium. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR, eds. Pathology of the skin with clinical correlations. 3rd ed. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2005; 1153-240.
2. Di Maria A, Carnevali L, Redaelli C, Trimarchi F. Primary neuroendocrine carcinoma ("Merkel cell tumor") of the eyelid: a report of two cases. Orbit 2000; 19: 171-7.
3. Tokar C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 1972; 105: 107-10.
4. Llombart B, Monteagudo C, López-Guerrero JA, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of 20 cases of Merkel cell carcinoma in search of prognostic markers. Histopathology 2005; 46: 622-34.

5. Saedon H, Hubbard A. An unusual presentation of Merkel cell carcinoma of the eyelid. *Orbit* 2008; 27: 331-3.
6. Leibovitch I, Davis G, Huilgol SC, Crompton J, James CL, Selva D. An unusual presentation of periocular Merkel cell carcinoma. *J Cutan*

Pathol 2006; 33 Suppl 2: 39-41.

7. Beer TW. Merkel cell carcinomas with CK20 negative and CK7 positive immunostaining. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 385-6.