

유두상 갑상선암과 갑상선 사르코이드증이 동반된 증례

계명대학교 동산의료원 내과학교실¹, 병리학교실³, 라파엘 병원²

조난희¹, 송인욱², 권선영³, 조호찬¹

A Case of Papillary Thyroid Carcinoma Coexistent with Thyroid Sarcoidosis

Nan Hee Cho¹, In Wook Song², Sun Young Kwon³ and Ho Chan Cho¹

Departments of Internal Medicine¹, Pathology³, Keimyung University Dongsan Medical Center, Raphael Hospital², Daegu, Korea

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease that primarily affects the lung and lymphatic system of the body. The involvement of thyroid gland with sarcoidosis is uncommon. Moreover, sarcoidosis with thyroid cancer are rarely reported in the world. We encountered papillary thyroid carcinoma (PTC) coexistent with pulmonary sarcoidosis. A 35-year-old female with a medical history of pulmonary sarcoidosis visited the endocrinology department for evaluation of the thyroid nodule. Thyroid ultrasonography showed multiple markedly hypoechoic nodules in the left thyroid lobe. Then ultrasonogram-guided fine needle aspiration of left thyroid nodule was positive for papillary carcinoma. She underwent total thyroidectomy with left complete cervical lymph node dissection. The histopathology was confirmed PTC combined with non-caseating granulomatous inflammation suggesting sarcoidosis on thyroid mass and lymph node. We report here a case of PTC coexistent with thyroid involvement of pulmonary sarcoidosis.

Key Words: Thyroid sarcoidosis, Papillary thyroid carcinoma

서 론

사르코이드증은 만성 육아종성 질환으로 여러 장기를 침범하는 전신질환이다. 대부분의 경우 폐를 포함한 호흡기계를 일차적으로 침범하며 림프절, 눈, 간, 비장, 피부 등의 다양한 장기의 침범을 동반할 수 있다고 알려져 있다.¹⁾

최근 갑상선질환의 유병률이 높아짐에 따라 이에 대한 검사와 진단도 발달하게 되면서 갑상선과 연관된 사르코이드증도 여러 형태로 보고되고 있다. 주로 자가면역성 갑상선질환과 동반된 사르코이드증의 증례가 보고되었으며,²⁾ 그 기전은 명확하지 않지만 T세포

에 관련된 면역체계의 변화가 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.^{3,4)} 또한 악성종양에 관련된 육아종성 반응이 갑상선암에서 나타난 사례도 드물게 보고되었으나 이 또한 특정 항원에 대한 이상 면역반응으로 나타나는 것으로 사르코이드증의 갑상선 침범과는 다른 것으로 여겨진다.⁵⁾

사르코이드증의 갑상선 침범은 매우 드문 것으로 알려져 있는데, 1938년에 처음 기술되었고 이후 사후 부검에서 사르코이드증 환자의 4.2-4.6%에서 갑상선 침범이 확인되었다는 연구결과도 있었으나 실제 임상에서의 증례는 드물었다.⁶⁻⁸⁾

우리나라에서도 갑상선염과 관련한 사르코이드증, 다른 질환과 동반된 사르코이드 반응은 드물게 보고되

Received December 29, 2014 / Revised March 19, 2015 / Accepted April 12, 2015

Correspondence: Ho Chan Cho, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Medical Center, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: 82-53-250-7951, Fax: 82-53-250-7434, E-mail: ho3632@dsmdc.or.kr

Copyright © 2015, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons 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 the original work is properly cited.

고 있으나 갑상선 사르코이드증이 확인된 사례는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 유두상 갑상선암과 갑상선 사르코이드증이 동반된 1례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자: 35세 여자

주소: 우연히 발견된 갑상선 결절

현 병력: 건강검진으로 시행한 흉부 X-ray 상 종격동 림프절 비대 소견이 보여 정밀 검사 위해 호흡기내과 외래를 방문하였다. 비디오 흉강경하 림프절 조직검사를 시행하였고 비건락성 상피양 육아종 소견이 보이며 다른 육아종성 질환은 배제되어 폐 사르코이드증을 진단받았다. 당시 시행했던 흉부 컴퓨터단층촬영에서 갑상선 좌엽에 결절이 발견되어 내분비내과로 의뢰되었다.

과거력: 2개월 전 폐 사르코이드증을 진단받았다.

가족력, 개인력: 특이사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 68 회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.7°C이었다. 경부 진찰에서 림프절 비대소견은 없었고 갑상선도 정상이었다. 흉부 진찰에서 폐음과 심음은 정상이었으며 복부 진찰 및 피부도 특이소견은 없었다.

혈액검사 소견: 말초혈액검사에서 WBC 5780/mm³, Hb 14.2 g/dL, PLT 239,000/mm³이었고 혈청 전해질농도는 Na 138 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 105 mEq/L이었다. 혈청 생화학소견은 BUN/Cr 10/0.8 mg/dL, AST/ALT 22/33 IU/L, Ca/P 9.3/2.9 mg/dL로 모두 정상 범위였다. Angiotensin converting enzyme (ACE)은 55.8 U/L로 증가소견 보였으며 갑상선기능 결과 T3 138.64 ng/mL, thyroid stimulating hormone (TSH) 2.85 μ IU/mL, free T4 1.22 ng/dL이었으며 anti-thyroglobulin antibody 21.41

IU/mL, anti-thyroid peroxidase antibody 8.32 TSH receptor Ab 0.99이었다.

영상소견: 흉부 컴퓨터단층촬영에서 폐문부 림프절 비대와 갑상선 좌엽의 석회화 결절이 관찰되었다(Fig. 1). 갑상선 초음파에서는 좌엽 상부에 저에코성의 미세석회화가 동반된 악성이 의심되는 결절(7.8×5.1×8.1 mm)과 중앙부에 양성과 악성의 구분이 명확히 되지 않는 결절(4×2.5×2.6 mm)이, 우엽 중앙부에 양성으로 보이는 한 개의 결절(3.6 mm)이 관찰되었다.

경과 및 치료: 갑상선의 좌엽 상부 결절에 대해 세침흡인검사 시행하였고 유두상 갑상선암이 확인되었다. 수술 전 촬영한 양전자방출단층촬영에서 갑상선 외의 림프절 전이나 원격 전이는 관찰되지 않았으며 양측 경부림프절에 fludeoxyglucose (FDG) 섭취가 경미하게 증가되어 있었으나 이는 기존의 사르코이드증의 침범이나 반응성 림프절일 가능성이 높았다. 갑상선전절제술 및 좌측 경부림프절 절제술을 시행하였다. 조직검사에서 갑상선 좌엽 상부, 우엽 중앙부에 유두상 갑상선암이 확인되었고 양 엽 모두 종양과는 떨어진 비건락성 육아종이 형성되어 있었다. 림프절에는 암 전이는 없었으며 육아종만 확인되었다(Fig. 2). 육아종에 대하여 항산성 염색, 결핵균 중합효소 검사를 시행하였고 모두 음성이었다. 수술 이후 방사성요오드 치료 시행하였고 이후 재발은 없는 상태로 갑상선호르몬을 복용하면서 추적관찰 중이다.

고 찰

사르코이드증은 전신성 만성 육아종성 질환으로 90% 이상에서 폐, 흉곽 내 림프절, 피부 등에 나타나며 갑상선과 같은 내분비기관의 침범은 매우 드물다.¹⁾ 사르코이드증의 원인은 아직 명확히 밝혀지지 않았으나



Fig. 1. Chest CT shows bilateral hilar lymphadenopathy (A, arrows) and thyroid nodule located in left lower thyroid gland (B, arrow).

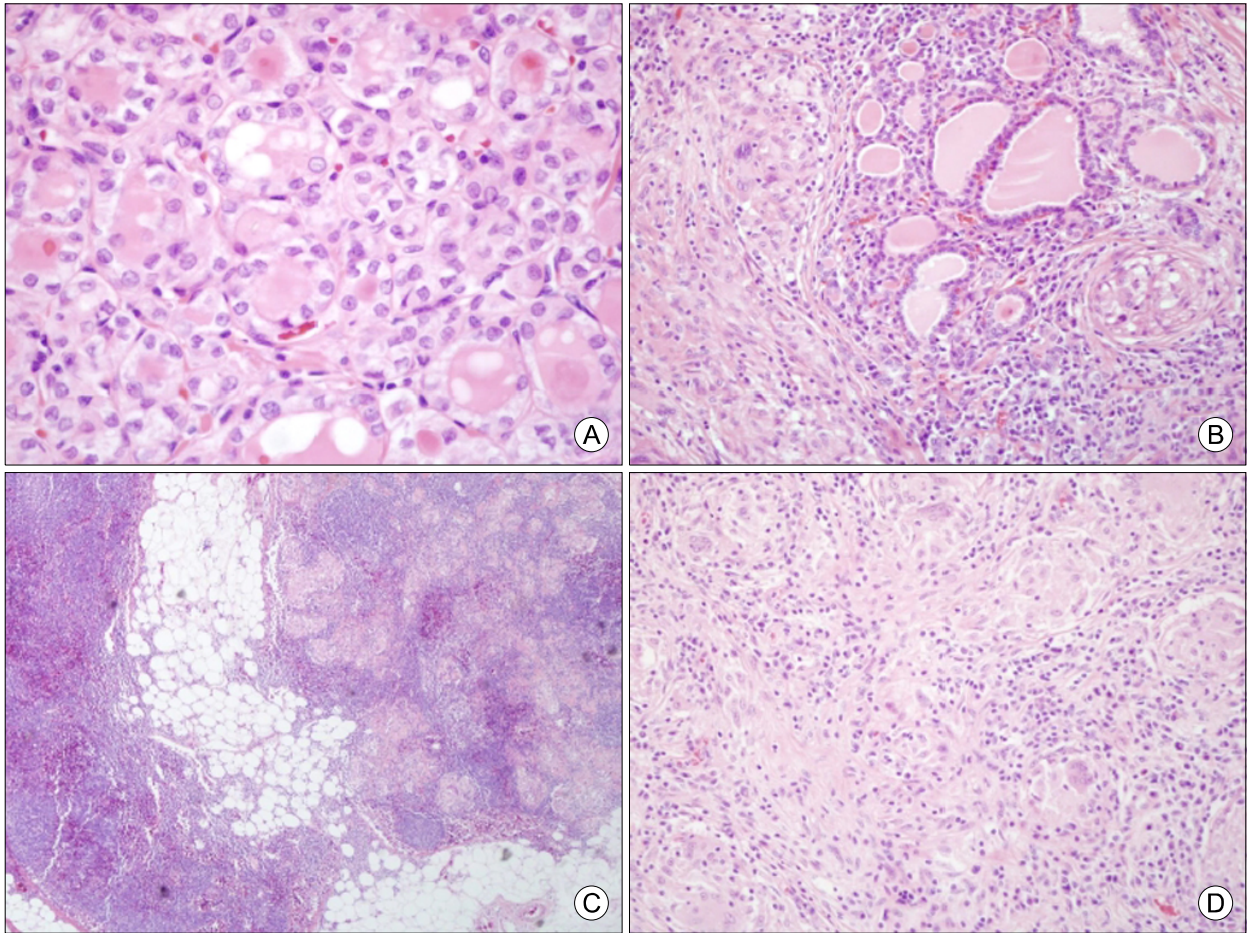


Fig. 2. (A) Thyroid tumor masses are composed of microfollicles with typical cytologic features of papillary carcinoma (H&E, ×400). (B) Scattered foci of non-caseous granulomas are surrounded with chronic inflammatory cells and atrophied follicles (H&E, ×200). (C) Neck lymph nodes show involvement of non-caseous granulomas (H&E, ×40). (D) High power view of granulomas in lymph node consists of many epithelioid histiocytes and inflammatory cells without necrosis (H&E, ×200).

여러 가지 유전적, 환경적인 요인에 의해 T helper cell 이 활성화되면서 T 림프구와 단핵대식세포가 침윤하여 육아종을 형성하게 된다. 진단은 진균이나 결핵균 감염, 아급성 또는 하시모토 갑상선염, 이물에 의한 유육종, 종양 등의 유사한 다른 질환을 배제하여야 한다. 이를 위해 과거의 병력, 임상 증상과 징후, 영상학적 소견, 기타 검사(ACE, Mantoux test) 및 조직 검사 등이 필요하다.^{9,10)} 한편, 사르코이드증은 갑상선만 단독으로 침범하는 경우가 매우 드물기 때문에 갑상선 사르코이드증이 의심될 때는 흔한 침범 부위인 폐, 림프절에 대한 영상학적 검사를 추가로 시행하는 것도 도움이 될 수 있다.

최근 갑상선질환의 유병률이 급증하면서 검진을 또한 증가하였고 이에 따라 갑상선 사르코이드증과 이와 관련된 증례도 늘어나고 있는데, 갑상선 사르코이드증 보다는 전신 사르코이드증에 동반된 자가면역성 갑상

선질환이나 갑상선의 사르코이드 반응에 대한 보고가 많다.

Nakamura 등¹¹⁾과 Malli 등¹²⁾은 사르코이드증 환자에서 갑상선 자가면역 항체의 발현 빈도가 높으며 현성 자가 면역성 갑상선질환이 약 17%에서 동반되어있음을 보고하였다. 두 질환의 연관성은 아직 명확히 밝혀 지지는 않았으나 T세포의 이상에 의한 면역계의 변화가 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 사르코이드증에서 나타나는 T helper cell의 과활성화로 면역글로불린이 증가하게 되며 이는 자가항체의 생성을 초래하여 자가면역성 갑상선질환을 유발하게 된다.

사르코이드 반응은 종양, 감염 항원에 대한 면역반응으로, T세포에 의해 과활성화되어 일어나는 국소적인 상피양 육아종성 변화이다. 고형암, 혈액암 등에서 나타나고 매독, 진균, 비정형 결핵균 등의 감염에서도 동반된다. 양성 갑상선 결절, 갑상선 림프종, 유두상 갑상

선암 등의 갑상선질환에서도 나타날 수 있는데 이러한 사르코이드 반응은 전신 사르코이드증의 증거 없이 원 인 질환의 일차 병변 및 주변의 림프절에 국한된 국소 적인 비건락성 육아종 조직소견으로 진단 가능하다.^{5,13)}

갑상선 사르코이드증은 1938년 Spencer 등⁶⁾에 의해 처음 보고된 이후 이와 관련된 증례가 드물게 보고되 고 있다. 크게 세 가지 형태로 보고되었는데 첫 번째는 갑상선기능의 변화나 증상 없이 결절만 발견된 경우이 다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 두 번째는 갑상선 사르코이드증 환자에서 자가 면역성 갑상선질환이 동반된 것으로, 갑상선 사르코이 드증과 그레이브스병이 동반되어있는 사례가 주로 보 고되었으며^{1,17,18)} 항 갑상선 약제 복용에도 갑상선항진 증이 호전되지 않아 갑상선절제술을 시행하여 진단되 었다. 세 번째는 갑상선암과 구별되지 않는 병변이 갑 상선 사르코이드증으로 확인된 경우이다.^{10,19)} 국내에 서는 폐 사르코이드증 환자에서 갑상선암이나 그레이 브스병이 동반된 증례는 보고되었으나 갑상선 사르코 이드증에 대한 보고는 아직 없다.

본 증례는 폐 사르코이드증 환자의 갑상선 초음파검 사에서 좌엽 상부, 좌엽 중앙부, 우엽 중앙부, 총 세 개 의 갑상선 결절이 우연히 발견되어 그중 악성이 의심 되는 좌엽 상부의 결절에 세침흡인검사를 시행하였고, 유두상 갑상선암이 진단되어 갑상선절제술, 경부 림프 절제술을 시행하였다. 수술 후 조직검사에서 좌엽 상부의 결절과 함께 우엽 중앙부의 결절에서도 유두상 갑상선암이 확인되었고, 좌엽 중앙부와 영상검사에서 는 보이지 않았던 우엽 하부에서 비건락성 육아종이 형성되어 있었다. 임상 증상과 검사에서 결핵, 진균 감 염 및 다른 육아종성 질환의 가능성이 배제되었고 이 미 폐 사르코이드증이 진단되었던 환자였으므로 유두 상 갑상선암과 전신 사르코이드증의 갑상선 침범이 동 반된 경우로 생각된다.

갑상선 사르코이드증과 갑상선암이 동반된 경우는 매우 드물며 국내에서 보고된 바 없다. 갑상선 검사가 늘어나면서 갑상선질환의 진단도 증가하고 있어 이러 한 증례가 임상적으로 의미가 있을 것으로 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 갑상선 사르코이드증, 유두상 갑상선암.

References

- 1) Zimmermann-Belsing T, Christensen L, Hansen HS, Kirkegaard J, Blichert-Toft M, Feldt-Rasmussen U. A case of sarcoidosis and sarcoid granuloma, papillary carcinoma, and Graves' disease in the thyroid gland. *Thyroid* 2000;10(3):275-8.
- 2) Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997; 18(6):263-6.
- 3) Mundlein E, Greten T, Ritz E. Graves' disease and sarcoidosis in a patient with minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(5):860-2.
- 4) Gurrieri C, Bortoli M, Brunetta E, Piazza F, Agostini C. Cytokines, chemokines and other biomolecular markers in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22 Suppl 1:S9-14.
- 5) Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986;54(3):467-73.
- 6) Spencer J, Warren S. Boeck's sarcoid: Report of a case, with clinical diagnosis confirmed at autopsy. *Ann Intern Med (Chic)* 1938;62(2):285-96.
- 7) Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott JH. Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963;35:67-89.
- 8) Bacci V, Giammarco V, Germani G, Pelosio A, Nardi F. Hürthle cell hyperplasia and sarcoidosis of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115(10):1044-6.
- 9) Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336(17):1224-34.
- 10) Mizukami Y, Nonomura A, Michigishi T, Ohmura K, Matsubara S, Noguchi M. Sarcoidosis of the thyroid gland manifested initially as thyroid tumor. *Pathol Res Pract* 1994; 190(12):1201-5; discussion 1206-7.
- 11) Nakamura H, Genma R, Mikami T, Kitahara A, Natsume H, Andoh S, et al. High incidence of positive autoantibodies against thyroid peroxidase and thyroglobulin in patients with sarcoidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(4):467-72.
- 12) Malli F, Bargiota A, Theodoridou K, Florou Z, Bardaka F, Koukoulis GN, et al. Increased primary autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies in sarcoidosis: evidence for an under-recognised extrathoracic involvement in sarcoidosis? *Hormones (Athens)* 2012;11(4):436-43.
- 13) Yamauchi M, Inoue D, Fukunaga Y, Kakudo K, Koshiyama H. A case of sarcoid reaction associated with papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997;7(6):901-3.
- 14) Ozkan Z, Oncel M, Kurt N, Kargi AB, Ozdemir N, Kaptanoglu L, et al. Sarcoidosis presenting as cold thyroid nodules: report of two cases. *Surg Today* 2005;35(9):770-3.
- 15) Cabibi D, Di Vita G, La Spada E, Tripodo C, Patti R, Montalto G. Thyroid sarcoidosis as a unique localization. *Thyroid* 2006;16(11):1175-7.
- 16) Lemerre D, Caron F, Delval O, Goujon JM, Hira M, Meunier JC, et al. Thyroid manifestations of sarcoidosis: a case report. *Rev Pneumol Clin* 1999;55(6):393-6.
- 17) Yarman S, Kahraman H, Tanakol R, Kapran Y. Concomitant association of thyroid sarcoidosis and Graves' disease. *Horm Res* 2003;59(1):43-6.
- 18) Papi G, Briganti F, Artioli F, Cavazza A, Carapezzi C, Roggeri A, et al. Sarcoidosis of the thyroid gland associated with hyperthyroidism: review of the literature and report of two peculiar cases. *J Endocrinol Invest* 2006;29(9):834-9.
- 19) Saydam L, Bozkurt MK, Kutluay L, Ozcelik T. Sarcoidosis of the thyroid gland initially diagnosed as malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):154-6.