

세포병리검사에서 갑상선 수질암으로 의심되었으나 수술 후 유리질 소주형 종양으로 진단된 1예

경희대학교 의학전문대학원 내분비대사내과¹, 내분비연구소², 병리과³

한재준¹ · 이윤정¹ · 최문찬¹ · 권미광^{1,2} · 전 숙^{1,2} · 이주희³

A Case of Hyalinizing Trabecular Tumor of the Thyroid Gland Misdiagnosed as Medullary Carcinoma at Cytologic Examination

Jae Joon Han¹, Yun Jung Lee¹, Moon Chan Choi¹, Mikwang Kwon^{1,2}, Suk Chon^{1,2}, Juhie Lee³

Department of Endocrinology and Metabolism¹, Research Institute of Endocrinology²,
Department of Pathology³, Kyung Hee University School of Medicine

ABSTRACT

A hyalinizing trabecular tumor (HTT) is a rare benign thyroid tumor that can present as a solitary thyroid nodule, a prominent nodule in a multinodular goiter, or as an incidental finding within a thyroidectomy specimen. The clinical importance of this entity is that it is frequently misdiagnosed as papillary carcinoma or medullary carcinoma on fine-needle aspiration cytology or histopathologic examination. The cytology of HTT is characterized by hypercellularity, nuclear grooves, nuclear pseudoinclusions, and powdery chromatin of the tumor cells, which is frequently seen in papillary carcinomas. The histologic findings of the tumor show polygonal and spindle cells arranged in a trabecular growth pattern with the presence of a variable hyalinized stroma. Calcitonin and other neuroendocrine markers can be used to differentiate HTT from medullary carcinoma. MIB-1, galectin-3, or other cytokeratin markers help to exclude papillary carcinoma. We report a patient with a thyroid tumor misdiagnosed as a medullary carcinoma on fine-needle aspiration and finally diagnosed as HTT after total thyroidectomy and immunohistochemical examination. (J Korean Endocr Soc 23:327~331, 2008)

Key Words: fine needle aspiration, hyalinizing trabecular tumor, thyroid nodules

서 론

갑상선의 유리질 소주형 종양은 Carney 등[1]이 1987년 11명의 갑상선 종양 환자에서 기술한 드문 갑상선 종양이다. 이 종양은 H&E 염색에서 소주형으로 배열된 다각형, 타원형, 또는 방추형의 세포들과 유리질화 간질이 관찰되어 갑상선 수질암과 감별진단이 어려우며, 세포병리 검사에서 갑상선 유두암으로 오인할 수 있는 것으로 보고되어 있다.

국내에서는 임 등[2]에 의해 경부 종괴를 주소로 내원한

53세 여자 환자에서 증례 보고가 있었으며, 이 등[3]과 박 등[4]도 악성종양이 의심되어 수술했던 환자에서 유리질 소주형 종양을 진단하여 보고하였다.

저자들은 미세침흡인세포검사 결과로 갑상선 수질암으로 의심하여 갑상선 전절제술을 시행하였으나 유리질화 섬유성 종양으로 확진된 60세 여자 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이 ○ 순, 60세 여자

주 소: 정기적인 갑상선 결절 검사

접수일자: 2008년 8월 11일

통과일자: 2008년 8월 29일

책임저자: 전 숙, 경희대학교 의학전문대학원 내분비대사내과

현병력: 15년 전 전경부 통증과 함께 결절 촉진되어 본원 내분비 내과 외래 내원하여 간헐적으로 신지로이드를 복용하였다. 3년 전 여러 개의 전경부 종괴와 함께 턱밑 림프절이 촉진되어 갑상선 미세침흡인세포검사를 시행하였고, 양성 여포성 병변으로 확인되어 이후 주기적인 추적관찰 중으로, 세침흡인검사를 포함한 정기적인 갑상선 결절에 대한 검사 위해 내원하였다.

과거력: 고혈압

가족력: 특이사항 없음.

신체검사: 내원 당시 혈압은 130/90 mmHg였으며 맥박 76회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5℃였다. 경부에 여러 개의 통증이 없는 갑상선 종괴가 만져졌으며 턱밑 경부림프절도 촉진되었다. 그 외에 특별한 소견은 보이지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사결과 백혈구 8,730 /mm³, 혈색소 13.3 g/dL, 적혈구 용적률 38.8 %, 혈소판 285,000 /mm³ 이었고 생화학검사결과 혈청 단백 7.5 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 20 U/L, ALT 13 U/L, 혈액요소질소 16 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL, Na 142 mmol/L, K 3.9 mmol/L, Cl 105 mmol/L였다. 갑상선기능 검사에서 TSH 2.57 mU/L, free T4 1.43 ng/dL로 정상 소견이었고 anti-microsomal antibody는 7500 ug/mL 이상으로 양성 소견이었다. 혈청 칼시토닌은 1.3 pg/mL로 증가되어 있지 않았고, 갑상선글로불

린은 10.9 ng/mL로 측정되었다.

영상검사 소견: 갑상선초음파에서 갑상선은 전체적으로 균일한 에코를 보이고 있었으며 우엽에는 동일에코성 결절이 1개(Fig. 1A), 좌엽에는 낭종성 결절 1개와 경계가 명확하지 않은 동일에코성 결절이 1개 관찰되었으며(Fig. 1B), 3개의 결절에서 모두 세침흡인 검사를 시행하였다.

세포병리검사 소견: 우엽의 결절 및 좌엽의 결절 중 낭종성 결절은 양성 여포성 병변으로 확인되었으며, 좌엽의 동일 에코성 고형 결절에서는 세포 성분이 높고 방추형 세포 및 핵의 가상봉입체(pseudoinclusion)가 흔히 관찰되어 갑상선 수질암을 의심하였다(Fig. 2).

임상 경과: 환자는 갑상선 좌엽의 경계가 불분명한 결절의 미세침흡인세포 검사결과에서 갑상선 수질암이 의심되는 소견으로 세침검사가 갑상선 수질암에 대한 진단 예민도는 높지 않으나, 수질암을 완전히 배제하기 어려워 정확한 진단을 위해 수술을 시행하기로 하였다. 갑상선 전 절제술을 시행하였고, 좌엽의 크기는 6 × 4 × 2 cm였으며 무게는 17 g 이었다. 좌엽의 절단면에서 3개의 결절이 관찰되었고 결절의 크기는 각각 1.7 × 1.3 cm, 1 × 0.8 cm, 1 × 1 cm였다. 가장 큰 종괴는 출혈을 동반한 연한 갈색을 보였으며 중간 크기의 결절은 노란빛을 띠는 하얀색으로 다소 고형성이었다(Fig. 3). 가장 작은 종괴는 동결절편 검사에서 모두 절제



Fig. 1. 0.8 × 0.7 cm and 1.6 × 0.7 cm sized isoechoic nodules were noted at right and left thyroid.

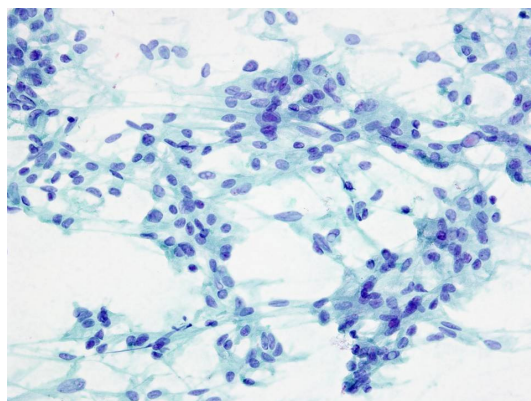


Fig. 2. Specimen from fine needle aspiration show atypical spindle cells having elongate nuclei and pseudoinclusions.



Fig. 3. After total thyroidectomy, cut surface of surgical specimen shows three rather well defined nodules, measuring 1.7 × 1.3 cm, 1 × 0.8 cm and 1.0 × 1.0 cm in size, respectively.

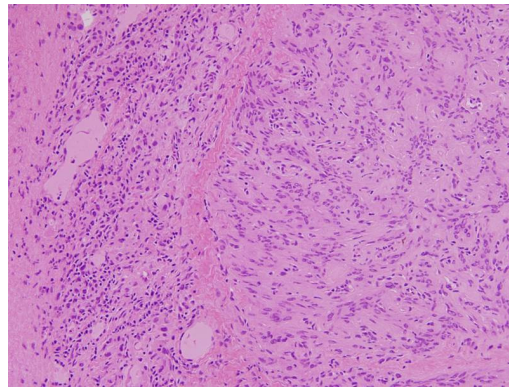
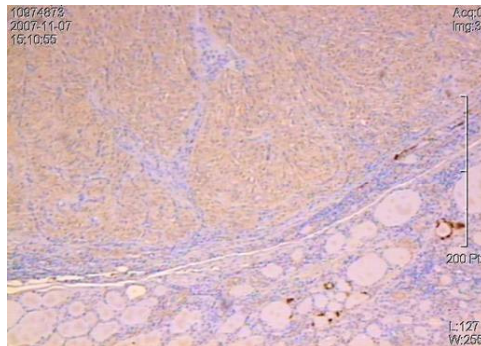
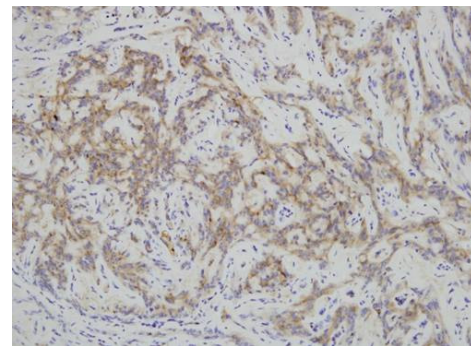


Fig. 4. H&E stain, ×400; Proliferation of spindle and ovoid cells with granular amphophilic cytoplasm and medium sized nucleus, separated by vascular stroma, hyalinized collagen and amyloid, arranged in follicular and trabecular pattern.

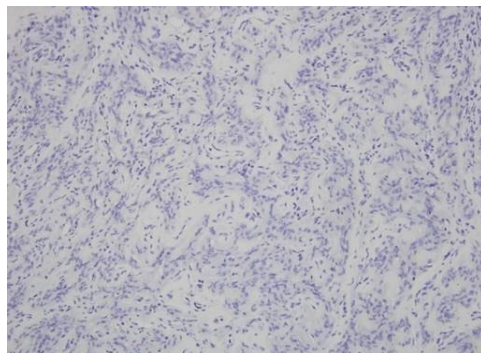
A. Calcitonin



B. Thyroglobulin



C. Chromogranin



D. Synaptophysin

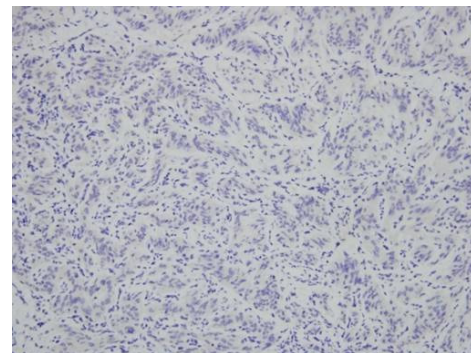


Fig. 5. Immunohistochemical stain with calcitonin, thyroglobulin were both positive. But, chromogranin and synaptophysin were both negative.

되었다. 절제된 갑상선 결절의 조직학적 소견은 결절성 다형성의 소견과 함께 고형성 결절은 방추형 또는 타원형의 종양세포로 구성되었다. 이들 종양세포는 소주형 배열을 보이며 사이에 아밀로이드와 유사한 유리질성 간질이 관찰되었다. 또한 종양세포의 핵은 중간 크기로 가성봉입체와 과립상의 세포질이 관찰되었다(Fig. 4). 수질암을 감별하기 위하여 특수 염색과 면역조직화학검사를 시행하였는데 유리질성 간질은 Congo red 염색에 음성이고 갑상선글로불린(Fig. 5B)은 양성이지만 칼시토닌은 음성 또는 약양성(Fig. 5A)으로 판독이 확실치 않았다. 혈청 칼시토닌 농도가 너무 낮고, 칼

시토닌에 대한 면역조직화학검사로 명확치 않아, 갑상선 수질암때 보이는 다른 신경내분비 표지자인 크로모그라닌(Fig. 5C)과 synaptophysin (Fig. 5D) 염색을 시행한 결과 음성이었다. 소주형 배열을 특징으로 하는 유리질성 여포성 종양을 의심하고 MIB-1 (Ki-67)과 galectin-3을 염색한 결과, MIB-1 (Ki-67)에서 세포막을 따라 염색되는 양성소견(Fig. 6)을 보였고, galectin-3 또한 양성이었다(Fig. 7). 특징적인 조직 및 면역 소견으로 갑상선에 드물게 발견되는 유리질 소주형 종양으로 진단되었고, 환자는 외래에서 갑상선호르몬을 복용하며 추적 관찰 중이다.

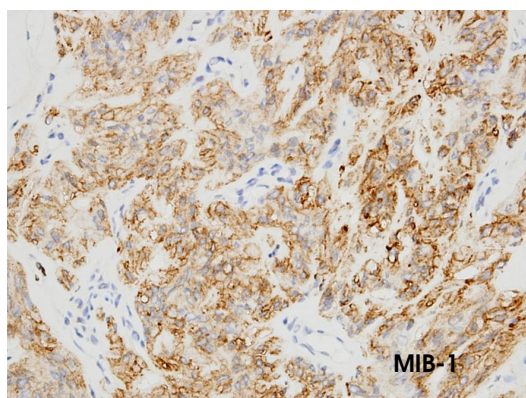


Fig. 6. Immunohistochemical stain with MIB-1 (Ki-67) was positive along with the cell membrane.

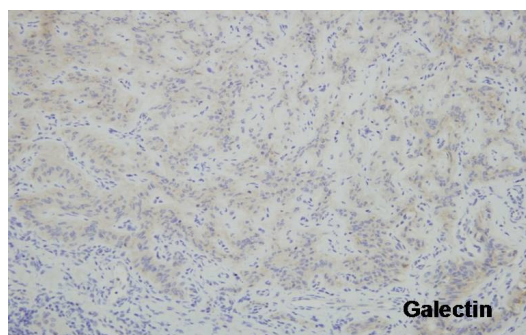


Fig. 7. Galectin stain was positive.

고 찰

1987년에 Carney 등[1]이 11명의 환자에서 특징적인 소주형 양상을 보이며 유리질을 함유한 양성 종양을 유리질 소주형 종양으로 보고하였다. 11명의 환자들 중에서 6명의 처음 진단은 갑상선 암이었으며 유리질 소주형 종양의 임상적 중요성은 세포병리 소견이나 조직병리 소견에서 갑상선 수질암이나 유두암과 구별이 어렵다는 점이다. 갑상선 암종으로 오인되는 경우 불필요한 갑상선 전절제술을 시행하는 경우가 있을 수 있다.

유리질 소주형 종양의 세포병리 검사 소견은 갑상선 유두암에서 보이는 세포 소견과 비하여 세포가 많고 핵에 흠이 보이거나 핵내 가성 세포질 봉입, powdery chromatin을 보인다. 또한 사중체와 유사할 정도로 잘 형성된 석회화를 보이기도 하므로 갑상선 유두암과의 감별진단에 주의를 요한다. 드물게는 본 증례처럼 방추형세포가 관찰되고 유리질성 간질을 아밀로이드로 오인할 경우 수질암으로 오진하기도 한다.

조직학적으로 종양의 특징은 다각형, 방추형과 같은 모양의 세포들이 소주형으로 배열되어 있으며 유리질화 간질을 가지는 것이다. 이는 부신경절종과의 감별을 요하는데 부신경절종은 갑상선에서 발생보고가 아주 드물고 세포배열이

강을 형성하지 않고 핵모양이 방추형이 아닌 점 등으로 구별할 수 있다[4]. 또한 미소 여포상 변화가 보이는 경우 여포성 종양으로 오인할 수 있다. 저자들의 경험에서와 같이 아밀로이드와 유사한 유리질물질의 침착으로 인해 갑상선 수질암으로 오인할 수도 있으며 유리질 소주형 종양은 Congo red에 염색되지 않으므로 Congo red 염색으로 아밀로이드 침착을 확인하면 감별진단에 도움이 된다.

조직학적 형태로 감별이 어려운 경우는 면역 염색이 도움이 된다. 갑상선 수질암의 경우 칼시토닌이나 synaptophysin, 크로모그라닌과 같은 신경내분비 표지자에 양성을 보이나 유리질 소주형 종양에서는 음성을 보인다. 갑상선 유두암과의 감별진단에는 cytokeratin의 발현 차이를 이용할 수 있다. 유두암에서 발현되는 high-molecular weight cytokeratin이나 유두암에서 강한 양성을 보이는 cytokeratin 19 검사가 이에 도움이 된다[5]. 또한 MIB-1 항체를 이용한 면역염색 결과 세포막이나 세포질에 양성을 보이는 경우 유리질 소주형 종양으로 진단하는데 도움이 되며 이는 유두암에서는 거의 반응을 보이지 않으므로 감별진단에 유용하다[6].

Galectin-3은 갑상선 종양에서 양성파와 악성의 구별에 유용하며 유리질 소주형 종양에서 galectin-3에 대한 염색결과 는 악성과 양성파의 중간 정도의 강도를 보이는 것으로 나타나며 유두암과의 감별에 도움이 된다[7].

갑상선 유리질 소주형 종양은 이와 같이 세포학적 및 조직학적으로 감별진단이 어려운 종양으로 여러 가지 특수 염색 및 면역조직학적 검사를 필요로 하는 진단이 까다로운 종양이다. Salvatore 등[8]은 최근 28개의 유리질 소주형 종양의 조직에서 분자생물학적 검사를 통해 RET/PTC 원종양 유전자의 재배열을 발견하였으나 유두암에서 흔히 보이는 B-raf와 Ras 변이는 보이지 않는다는 것을 보고하였다. 향후 이와 같은 분자생물학적 분석이 유리질 소주형 종양의 감별진단에 중요할 것으로 보인다.

갑상선 유리질 소주형 종양은 양성 종양으로 생각되어지나 악성 소견을 보이는 경우도 보고되어 있어 주의를 요한다. Molberg 등[9]은 피막이나 혈관 내 침범을 보이나 추적 관찰 중 재발 및 전이의 소견이 없는 3예를 보고하였으며, McCluggage 등[10]은 피막과 피막 내 혈관에 국소침범을 보이는 2예를 보고하였다. 이 외에도 국소 림프절에 전이된 경우도 보고되고 있다[11~12]. Carney에 의해 보고되었던 11명의 환자들은 10년간의 추적 관찰에서 모두 양성의 경과를 보였다고 하였으나 악성의 요소를 보이는 환자들 보고되므로 유리질 소주형 선암을 포함하여 유리질 소주형 종양으로 광범위한 용어로 사용된다[13]. 조직 검사결과 유리질 소주형 종양으로 진단하였더라도 피막이나 혈관 침범이 없는지 국소 임파선 침범이 없는지를 잘 관찰해야 하며 수술 시 여포성 종양의 치료에서와 같은 접근 방식이 필요하다는 의견도 있다.

저자들은 정기적인 갑상선 결절 추적검사에서 세침흡인 검사결과 악성 소견으로 갑상선 수질암을 의심하여 갑상선 전절제술을 시행한 환자에서 면역조직화학염색 등의 특수검사로 진단한 유리질 소주형 종양 1예를 경험하였다. 진단결과에 따라서 치료방법 및 향후 추가치료에 큰 차이가 있으므로, 유리질 소주형 종양과 같이 갑상선 수질암이나 유두암과 같은 악성 종양과의 감별진단이 어려운 종양은 더욱 적극적인 검사가 필요하다고 보인다. 또한 유리질 소주형 종양으로 진단되었다고 하여도 극히 드물지만 침윤성을 보이는 경우가 보고되어 있어 경과 관찰에 주의를 요한다.

요 약

갑상선 유리질 소주형 종양은 미세침흡인세포검사나 조직검사에서 갑상선 유두암이나 수질암 등의 암으로 오인할 수 있는 드문 양성 종양으로 적극적인 감별진단이 필요하다. 저자들은 정기적인 갑상선 종대의 미세침흡인세포검사 중에 발견된 악성 소견으로 갑상선 전절제술을 시행하였던 60세 여자 환자에서 세포학적 및 면역조직염색으로 갑상선 유리질 소주형 종양으로 최종 진단된 1예를 경험하였다. 갑상선 유리질 소주형 종양은 드물게 악성의 요인을 보이는 경우가 보고 되므로 조직 검사 시 세밀한 관찰이 필요하며 수술 후에도 지속적인 추적 관찰을 해야 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Carney JA, Ryan J, Goellner JR: Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 11:583-591, 1987
2. Yim HE, Shim C, Soh EY: Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid- A case report. *Korean J Pathol*. 32:226-230, 1998
3. Lee HK, Kim HS, Hur MH, Kang SS, Lee JH, Lee SK: Hyalinizing trabecular adenoma of thyroid gland. *J Korean Surg Soc* 62:87-90, 2002
4. Park KS, Kim SW, Min HS, Han WS, Noh DY, Park SH, Youn YK, Oh SK, Choe KJ: Hyalinizing trabecular adenoma of thyroid. *J Korean Surg Soc* 65:572-575, 2003

5. Hirokawa M, Carney JA, Ohtsuki Y: Hyalinizing trabecular adenoma and papillary carcinoma of the thyroid gland express different cytokeratin patterns. *Am J Surg Pathol* 24:877-881, 2000
6. Hirokawa M, Carney JA: Cell membrane and cytoplasmic staining for MIB-1 in hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 24:575-578, 2000
7. Gaffney RL, Carney JA, Sebo TJ, Erickson LA, Volante M, Papotti M, Lloyd RV: Galectin-3 expression in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 27:494-498, 2003
8. Salvatore G, Chiappetta G, Nikiforov YE, Decaussin-Petrucci M, Fusco A, Carney JA, Santoro M: Molecular profile of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid: high prevalence of RET/PTC rearrangements and absence of B-raf and N-ras point mutations. *Eur J Cancer* 41:816-821, 2005
9. Molberg K, Albores-Saavedra J: Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol* 25:192-197, 1994
10. McCluggage WG, Sloan JM: Hyalinizing trabecular carcinoma of thyroid gland. *Histopathology* 28:357-362, 1996
11. Papotti M, Riella P, Montemurro F, Pietribiasi F, Bussolati G: Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumours of the thyroid. *Histopathology* 31:525-533, 1997
12. Gonzalez-Campora R, Fuentes-Vaamonde E, Hevia-Vazquez A, Otal-Salaverri C, Villar-Rodriguez J, Galera-Davidson H: Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland: report of two cases of follicular cell thyroid carcinoma with hyalinizing trabecular pattern. *Ultrastruct Pathol* 22:39-46, 1998
13. Evenson A, Mowschenson P, Wang H, Connolly J, Mendrinis S, Parangi S, Hasselgren PO: Hyalinizing trabecular adenoma-an uncommon thyroid tumor frequently misdiagnosed as papillary or medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 193:707-712, 2007