

# 갑상선에 발생한 과립세포 종양

- 1예 보고 -

한양대학교 의과대학 병리학교실 및 <sup>1</sup>삼성 제일병원 병리과

강행지<sup>1</sup> · 홍은경 · 박문향 · 이종달

## Granular Cell Tumor of the Thyroid

Haeng Ji Kang<sup>1</sup>, Eun Kyung Hong, Moon Hyang Park, and Jung Dal Lee

Department of Pathology, College of Medicine, Hanyang University,  
Seoul 133-792, Korea and <sup>1</sup>Department of Pathology, Samsung Cheil Hospital

Granular cell tumor is not uncommon and is a well recognized entity which may arise at virtually any site of the body. However, occurrence in the thyroid is extremely rare and has not been described well. Only three cases could be found in the English literatures. We report a case of granular cell tumor of the thyroid in a 30 year-old woman. The tumor was illdefined, infiltrative and was composed of diffuse sheets of polygonal to fusiform cells with abundant eosinophilic granular cytoplasm. The tumor showed evidence of Schwann cell differentiation in immunohistochemical and ultrastructural examinations. Differentiation from more common thyroid tumors having oncocyctic granular cytoplasm should be made by immunohistochemistry or electron microscopy. (**Korean J Pathol 1998; 32: 63~67**)

**Key Words:** Thyroid, Granular cell tumor

### 서 론

과립세포 종양은 그 기원에 대해 논란이 많았지만 현재에는 슈반세포 기원으로 알려져있는 비교적 드물지 않은 연부조직 종양으로 독특한 형태학적 소견으로 진단이 가능하다. 이 종양은 어느 연령에서나 발생 가능하고, 주로 표재성으로 피부의 진피나 피하조직, 점막하 또는 근육 내의 크기가 작은 종괴를 형성하고, 가장 호발하는 장소는 혀이다.<sup>1</sup> 혀 다음으로 흉벽, 상지 및 경부에 호발하고 내부 장기에서도 발생하여, 후두, 위, 담도, 유방 및 항문생식기에서도 발견된다. 그러나 갑상선에서 발생한 과립세포 종양은 매우 드물어 잘 기술되어 있지 않고, 문헌상 3예를 찾을 수 있었다.<sup>2,3</sup>

저자들은 30세 여자의 갑상선에 발생한 특징적인 과립세포 종양 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증 례

30세 여자환자가 5개월전 우연히 발견된 오른쪽 목의 종괴를 주소로 내원하였다. 환자는 1년전 좌측 흉벽에서 지방종을 제거한 병력외에는 건강하였다. 이학적 검사상 전경부에 탁구공 크기의 매우 단단한 종괴가 촉진되었다. 갑상선 기능검사는 정상 범위에 있었고, 환자는 갑상선 기능 이상에 따른 증상은 발견되지 않았다. 갑상선 스캔 촬영에서 갑상선 우엽의 내측으로 저섭취 결절이 관찰되었다. 갑상선 초음파 검사에서도 2.5 cm 크기의 저음영 결절이 관찰되어 세침흡인검사를 시행하였다. 세포 도말에서 판상 또는 날개로 도말된 세포들은 크고 다각형이었으며 모두 매우 풍부한 호산성의 세포질을 가졌고, 과립상이

접 수: 1997년 9월 20일, 게재승인: 1997년 10월 16일

주 소: 서울시 성동구 행당동 17, 우편번호 133-792

한양대학교 의과대학 병리학교실, 홍은경

ISSN : 0379-1149

었다. 핵은 비교적 작고 둥글고 이형성이 없는 균일한 형태를 보여주었다. 풍부한 호산성의 세포질로 인해 Hürthle 세포 종양을 의심하였다.

수술소견상 갑상선 우엽에 청백한 황색의 단단한 종괴가 뒤쪽으로 기관과 심하게 유착되어 종괴의 완

진 절제가 불가능하였다. 갑상선 우엽 및 현부절제술을 시행하였다. 갑상선의 육안검사에서 후면에 불완전하게 절제된 종괴가 관찰되었다. 절단면상 종양은 비교적 경계는 지워지나 외막형성이 없어 갑상선 조직 내로 침윤성 성장을 하는 고형성, 분엽상의 균일한 밝은 노란색의 종괴로서 크기가 2.5×2.3×1.5 cm 이었다 (Fig. 1). 현미경 소견상 종양세포는 다각형 또는 방추상으로 관찰 배면을 하고 있었고, 간혹 섬유성 격자에 의해 불완전한 소엽구조를 형성하고 있었다. 종양세포의 세포질은 호산성으로 붉은 과립으로 채워져 있었고, 적혈구 크기만한 막상 과립도 흔히 관찰되었다. 핵은 중앙에 위치하고, 비교적 작고 둥근 모양으로 핵소체가 뚜렷하지 않았으며, 경도의 이형성이 관찰되었다 (Fig. 2A). 유사 분열은 관찰되지 않았고, 여포를 형성하는 부위도 없었다. 종양은 갑상선 여포 사이로 섬유화를 동반하면서 침윤성 성장을 하고, 갑상선 피막을 뚫고 주위 섬유조직 및 근육내로 침윤하고 있었다 (Fig. 2B).

세포질 내의 호산성 과립들은 PAS 염색에 양성이었다고, diastase 처리 후에도 양성 반응이 지속되었다. 크기가 큰 막상과립은 PAS 염색에서 더 강한 양성을 나타내었다. Masson's trichrome 염색에서 균일하게 적갈색으로 염색되었다. 면역조직화학염색상 S-100 단백질에 강 양성이었다고 (Fig. 3A), vimentin에도 미약상으로 종양세포의 막을 따라 염색되었고, 조직구의 표지자인 CD 68과  $\alpha$ -1-antitrypsin에도 양성반응을 보였다 (Fig. 3B). Desmin에는 음성이었다고 laminin 염색에는 부분적으로 양성 반응을 보였으며, 개개의 세포를 둘러싸거나, 소엽의 형태로 둘러싸기도 하였다.

전자현미경 검색에서 종양세포는 다각형이거나 방추상으로, 핵은 작고 원형으로 산재된 이염색소를 보였다. 서로 교차하는 세포돌기들을 가지고 있었고, 연속된 기지관으로 둘러싸여 있었다. 세포들은 미숙

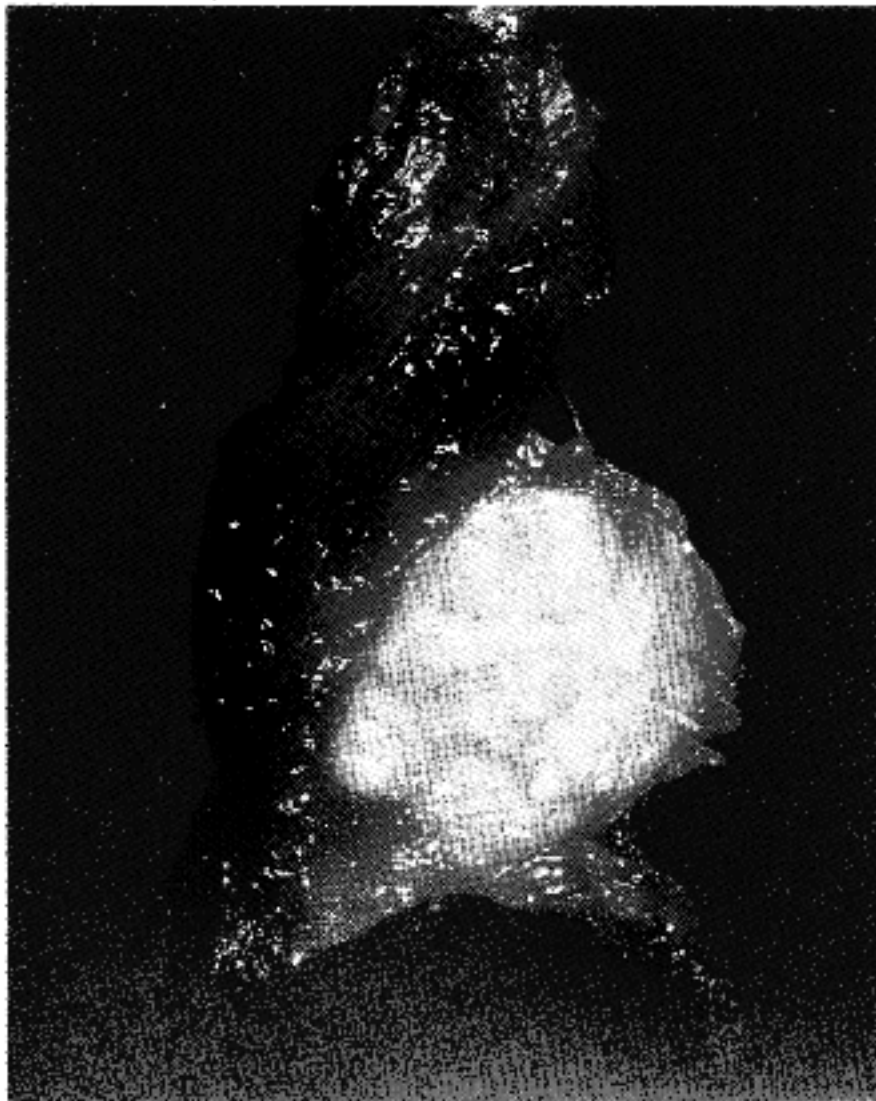


Fig. 1. The cut surface of granular cell tumor of the thyroid. It is ill-defined, pale yellow lobulated solid tumor.

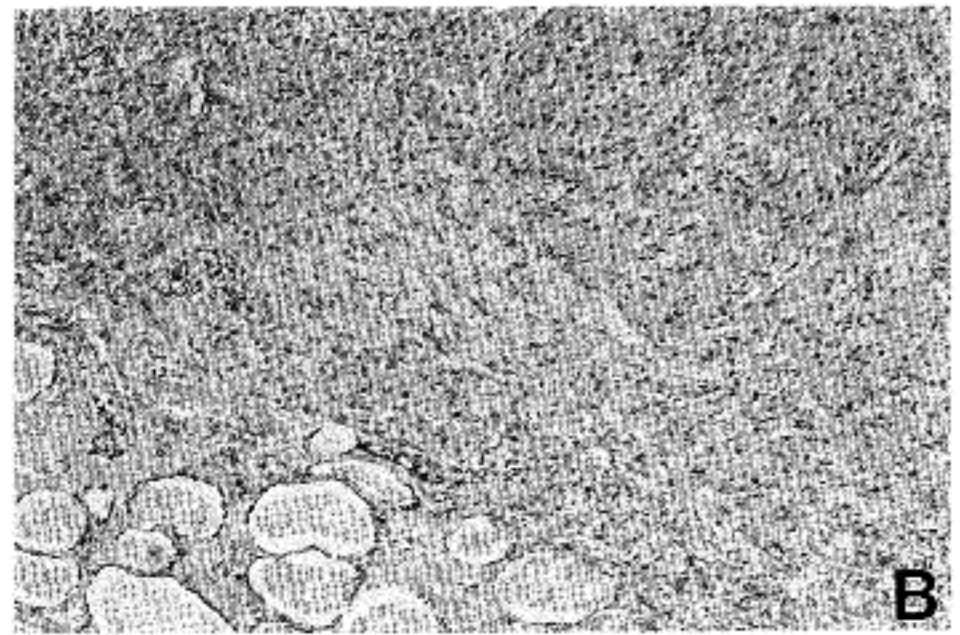
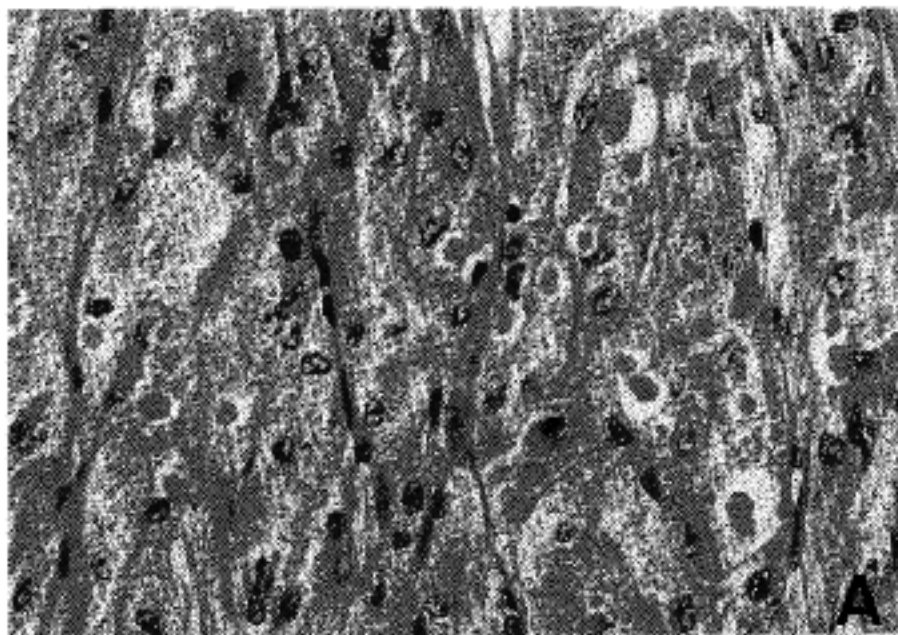


Fig. 2. The cytoplasm of tumor cells are packed with abundant eosinophilic PAS (+) granules. Erythrocyte-like large granules are also numerous (A) (PAS). The tumor shows lobulated or fascicular arrangement and infiltrates to the thyroid tissue (B).

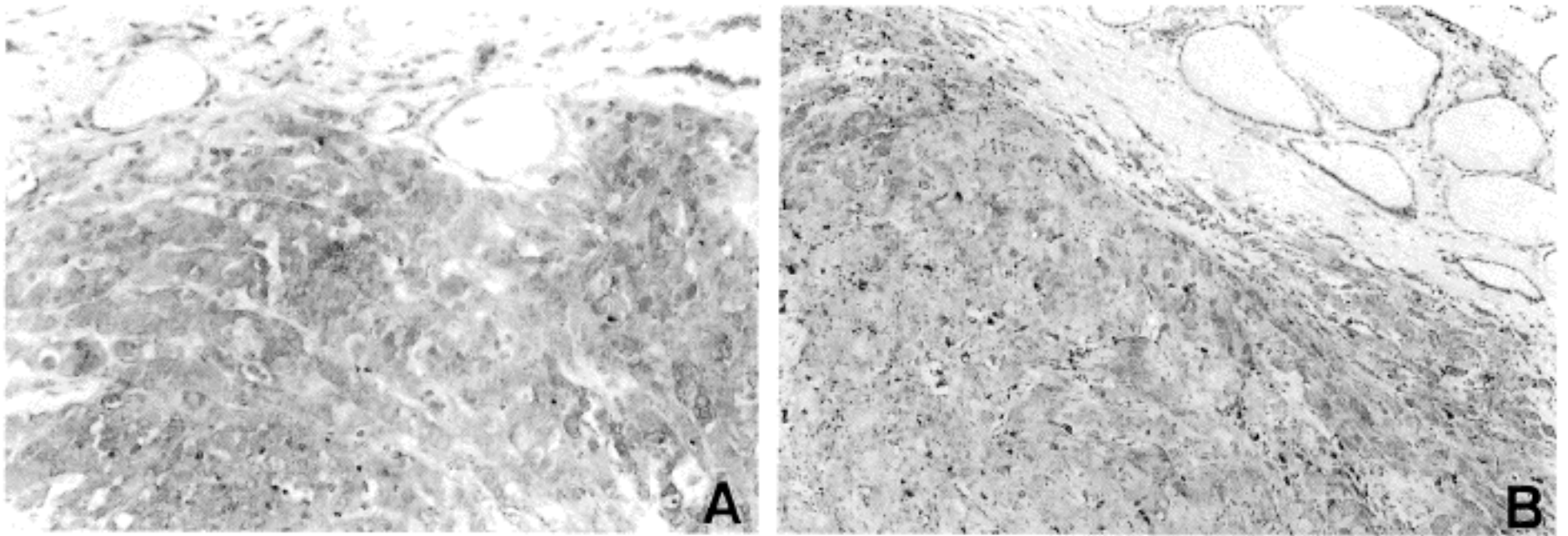


Fig. 3. The immunohistochemical stains for S-100 protein (A) and CD-68 (B). Tumor cells show strong positive reaction to both antibodies.

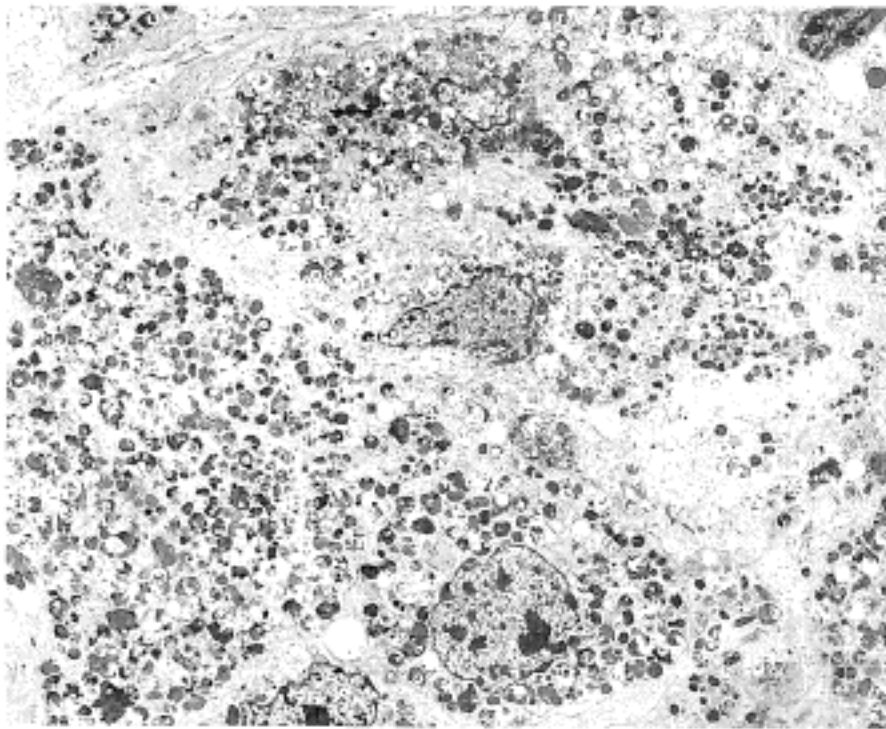


Fig. 4. The tumor cells are packed with numerous membrane-bound pleomorphic autophagic vacuoles ( $\times 2,000$ ).

한 세포접합부로 연결되어 있었다. 풍부한 세포질은 크기와 모양이 다양한 막으로 둘러싸인 공포로 채워져 있었고, 공포 내에는 전자밀도가 높은 과립상 물질인 residual bodies, lipofuscin, 조면세포질 세망 (RER) 및 사립체의 파편, myelin figure 등을 함유하고 있어서, 이차 탐식 용해소체임을 보여주었다 (Fig. 4). 간혹 긴 방추형의 각이진 소체 (angulated body)들이 종양세포 및 주위의 간질세포에서 관찰되는데 그 내부에는 길게 평행으로 놓인 미세소관 모양의 구조들로 차 있었다 (Fig. 5A). 세포질에는 산재된 미세사들과 짧은 조면세포질 세망, 리보솜 및 소수의 사립체들이 관찰되었다. 세포의 가늘고 긴 돌기에는 드물게 미세소관이 보이거나 신경분비성 과립은 관찰되지 않았다 (Fig. 5B).

이상의 소견들을 종합하여, 과립세포 종양으로 진단되었다. 종양이 주위조직으로 침윤하고, 특히 기관

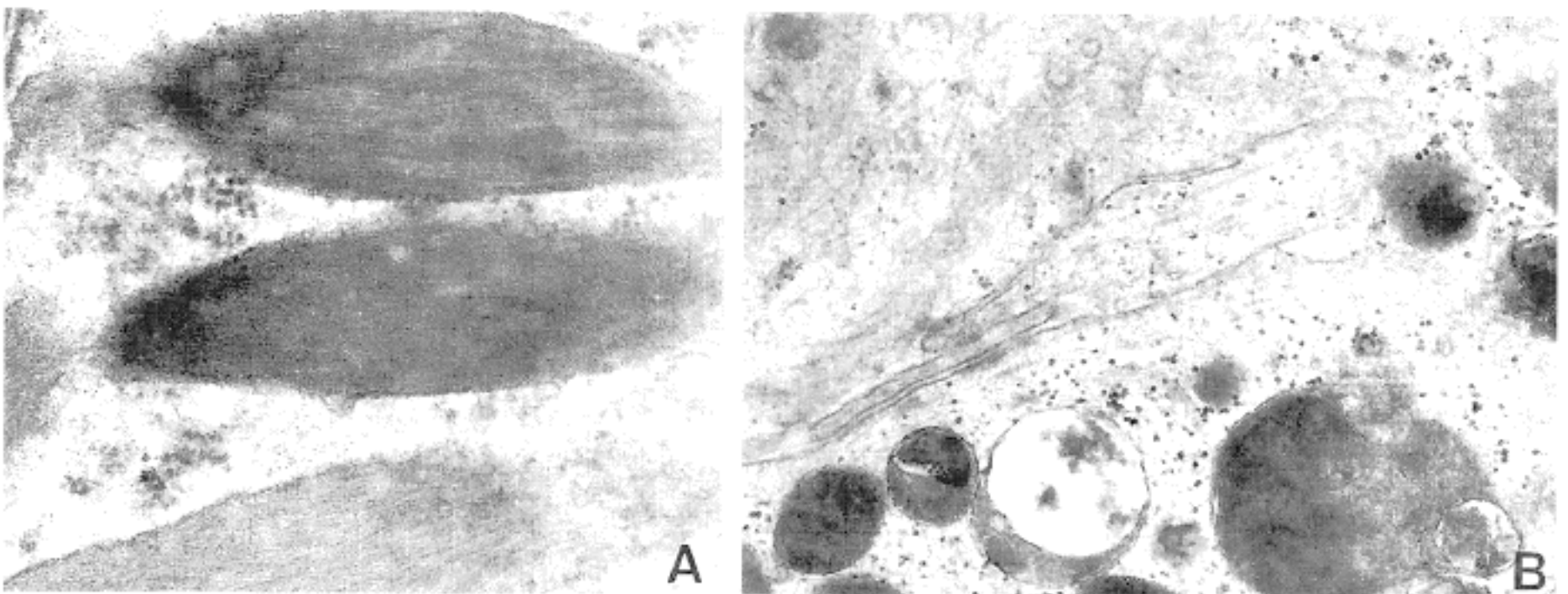


Fig. 5. Angulated bodies composed of paralleled microtubules are noted in both tumor cells and interstitial cells (A,  $\times 40,000$ ). Elongated cytoplasmic process containing microtubules is invested by focal basal lamina, which indicates Schwann cell differentiation of the tumor (B,  $\times 20,000$ ).

과의 분리가 불가능하였으므로, 기관 또는 후두 기원의 과립세포 종양을 감별하기 위하여 수술후 기관 내시경 검사를 시행하였으나, 기관 및 후두의 점막은 정상하였고, 점막하 종양의 소견도 관찰되지 않았다. 경부의 CT 촬영에서는 기관의 앞쪽 벽으로의 불규칙한 침윤이 관찰되었다. 대부분의 종괴가 갑상선 내에 위치하고 있었고, 일부에서 기관과의 유착을 보여 갑상선 기원으로 판단하였다.

## 고 찰

과립세포 종양은 diastase처리로 소실되지 않는 PAS 염색에 양성인 풍부한 호산성의 과립상 세포질을 갖는 연부조직 종양으로 양성 종양이지만 피막형성이 없이 주위 조직내로 침윤성 성장을 하는 특징이 있다. 이 종양은 내부장기에도 간혹 발생하며, 특징적인 세포학적 소견으로 진단적 어려움은 없다. 이 종양은 1926년 Abrikossoff가 과립세포 근모세포종 (granular cell myoblastoma)으로 명명하여 횡문근 기원을 시사한 이래 종양세포의 기원에 대해 섬유모세포, 미분화 간엽세포, 조직구 등 여러 세포가 기원 세포로 주장되어 왔으나, 1935년 Feyrter가 말초 신경에서 기원한다고 주장한 이래 Fust와 Custer가 신경초 내에서 기원한 과립성 종양세포를 관찰하고 과립성 신경섬유종으로 부르게 되었고, 최근 전자현미경 검색 및 면역조직화학염색 결과 뚜렷한 슈반세포 기원으로 알려져 왔으나,<sup>1,4-8</sup> 슈반세포 기원의 신경초종이나 신경섬유종과는 매우 다른 조직학적 소견을 지니고 있다.

과립세포 종양은 대개 신경과 밀접하게 관련이 되어 발생하고, 전자현미경 검색에서 슈반세포에서 관찰되는 세포를 둘러싸는 연속성 기저막물질을 관찰할 수 있고, 면역화학염색에서 S-100단백에 양성 반응을 보인다. 그러나 슈반세포와는 달리 세포질 내에 무수히 많은 리소솜을 갖고있으며, 조직구의 면역표지자인 CD-68이나  $\alpha$ -1-antitrypsin에 간혹 양성 반응을 보이는 경우가 있어 조직구 기원이라는 설도 대두되고 있다.<sup>6,9,10</sup> Ulrich 등은 여러 장기에서 발생한 과립세포 종양 18예를 대상으로 면역염색을 시행하여서 과립세포 종양이 항상 일정한 면역염색 양상을 보이지 않음을 관찰하여서 형태학적으로는 동일하게 보이지만 생물학적 양상은 서로 다른 가능성을 제시하였다.<sup>2</sup> Ulrich 등의 논문에 2예의 갑상선 종양이 포함되어 있었는데, 이 중 한 예는 S-100단백에 음성이었고,  $\alpha$ -1-antichymotrypsin에 양성 반응을 보여 같은 부위에 발생한 종양이라 할지라도 서로 이질성이 있음을 기술하였고, 뇌와 뇌하수체에 발생한 과립세포 종양도 같은 양상을 보여주어서, 발현하는 epitope가 다양할 수 있음을 시사하였다. 최근 과립세포 종양, 신경초종, 신경섬유종, 및 신경절신경종 등에 시행한

CD-68 면역 염색에서 모든 예의 과립세포 종양과 대부분의 신경초종이 양성 반응을 보여 과립세포 종양이 슈반세포와 발생학적으로 연결되어 있음을 보고하였다.<sup>11</sup> CD-68은 신경초종 뿐 아니라 왈러변성을 동반한 말초 신경 및 외상성 신경종에서도 증명되어서 수초를 생산할 수 있는 슈반세포는 병적인 상태에서 수초의 탐식능력이 획득됨을 의미한다.<sup>12</sup> 과립세포 종양에서 무수히 많은 리소솜이 나타남은 슈반세포의 이러한 성질이 매우 잘 발현된 것이라 할 수 있다.<sup>11</sup> 본 예에서 S-100단백에 양성일 뿐 아니라 CD-68과  $\alpha$ -1-antitrypsin에 모두 양성 반응을 보여서 이러한 설명에 잘 부합된다고 할 수 있다. 전자현미경 소견은 다른 부위의 과립세포 종양의 기원과 일치하여서 세포질 내에 다수의 리소솜이 관찰되었고, 세포 돌기에 뚜렷한 미세소관들이 보이고 미약한 작은 세포접합부가 보여, 슈반세포 기원을 뒷받침하는 소견이 보였다. Gaucher-like 소체라고도 불리는 각이진 리소솜이 간혹 종양세포 및 간질세포에서 관찰되었다.<sup>13</sup>

갑상선에서 발생한 과립세포 종양은 매우 드물어서 아주 특징적인 형태학적 소견을 보이더라도 진단이 용이하지 않다. 과립세포 종양과 같이 풍부한 호산성 세포질을 갖는 갑상선 병변에는 양성 및 악성 Hürthle 세포종, 장형 (tall cell) 유두상 암종, 호산성 유두상 암종, 수질암종 및 Hashimoto 갑상선염 등이 있다. 이러한 세포들의 호산성 세포질은 미세구조적으로 매우 풍부한 사립체의 함유에 기인하며, 상피세포의 소견을 보인다. 이 중에서 Hürthle 세포종은 여포세포 기원이므로, 특징적인 여포상 구조를 갖고 있고, 핵이 수포성이나 간혹 과염색성을 보이면서 심한 핵의 비정형성을 동반하기도 한다. 세포질은 과립성, 호산성이나 과립세포 종양 보다는 입자가 미세하다. 그러나 종양이 뚜렷한 여포상 구조를 보이지않고 충실성 성장을 하는 경우 과립세포 종양과 감별을 요한다. 특히 세침흡인 검사에서 배경에 콜로이드가 없이 호산성의 세포가 응집력 없이 도말되었을 경우 감별이 어렵다. 본 예도 이러한 세포학적 소견과 과립세포 종양의 희귀성으로 세포도말에서 과립세포 종양의 가능성을 생각하지 못하였다.

과립세포종양은 양성 종양이지만 발생 부위에 관계없이 피막형성이 없이 주위조직으로 침윤성 성장을 하는 특징이 있다. 갑상선에 발생하는 거의 대부분의 종양은 유두상 암종을 제외하고는 피막을 가지고 있고, 악성의 경우 부분적인 피막의 파괴를 관찰할 수 있다는 점도 감별점이 된다. 본 증례에서도 뒤쪽으로 기관과 유착이 있어 완전 절제가 불가능하였다. 본 증례에서는 기관이나 후두가 과립세포 종양이 더 호발하는 부위이므로, 기관이나 후두가 원발병소일 가능성 때문에 시행한 기관지경 검사 및 방사선 검사에서 기관의 침윤은 인정되지만 점막이나 점막

하 종양의 소견은 보이지 않아 갑상선 종양이 직접 침윤한 것으로 생각하였다.

갑상선에서 과립세포 종양이 발생함은 갑상선이 이 종양의 가장 호발 부위인 혀와 발생학적으로 관련되어 있어, 태아시기에 혀를 구성하고 있던 세포가 갑상선과 같이 전경부로 하강하여 종양을 형성하였을 가능성을 생각해 볼 수 있으나,<sup>3</sup> 과립세포 종양이 거의 모든 장기에 발생 가능하고, 또한 갑상선에도 신경분포가 있으므로 신경초를 둘러싸는 슈만세포 기원 또는 신경릉 기원으로 설명함이 타당하리라 생각된다. 따라서 과립세포 종양은 원발성 갑상선 종양 중 부신경절종과 함께 신경릉 기원의 종양으로 분류할 수 있으리라 생각된다.

### 참 고 문 헌

1. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 1995; 864-71.
2. Ulrich J, Heitz PhU, Fiswcher T, Obrist E, Gullotta F. Granular cell tumor: evidence of heterogeneous tumor cell differentiation. An immunohistochemical study. Virchows Arch B 1987; 53: 52-7.
3. Mahoney CP, Patterson SD, Ryan J. Granular tumor of the thyroid gland in a girl receiving high dose estrogen therapy. Pediatr Pathol Lab Med 1995; 15: 791-5.
4. Fisher ER, Wechsler H. Granular cell myoblastoma-a misnomer. electron microscopic and histochemical evidence concerning its Schwann cell derivation and nature (granular cell Schwannoma). Cancer 1962; 15: 936-54.
5. Miettinen M, Lehtonen E, Lehtola H, Ekblom P, Lehto VP, Virtanen I. Histogenesis of granular cell tumor-an immunohistochemical and ultrastructural study. J Pathol 1984; 142: 221-9.
6. Sobel NJ, Schwarz R, Marquet E. Light and electron microscopic study of the origin of granular cell myoblastoma. J Pathol 1973; 109: 101-11.
7. Pour P, Althoff J, Cardesa A. Granular cells in tumors and nontumorous tissue. Arch Pathol 1973; 95: 135-8.
8. Armin A, Connelly EM, Rowden G. An immunoperoxidase investigation of S-100 protein in granular cell myoblastomas: evidence for Schwann cell derivation. Am J Clin Pathol 1983; 79: 37-44.
9. Erlandson RA. Diagnostic transmission electron microscopy of tumors. New York: Raven Press, 1994; 398-401.
10. Moscovic EA, Azam HA. Multiple granular cell tumors ("myoblastomas"): case report with electron microscopic observations and review of the literature. Cancer 1967; 20: 2032-47.
11. Kurtin PJ, Bonin DM. Immunohistochemical demonstration of the lysosome-associated glycoprotein CD 68 (KP-1) in granular cell tumors and Schwannomas. Hum Pathol 1994; 25: 1172-8.
12. Moore SA. Schwann cell heterogeneity-might it underlie the diversity seen in Schwann cell tumors? Hum Pathol 1994; 25: 1113.
13. Dingemans KP, Mooi WJ, van den Berg Weerman MA. Angulated lysosomes. Ultrastruct Pathol 1983; 5: 113-22.