

갑상선의 유리질 소주형 선종

- 1예 보고 -

아주대학교 의과대학 병리학교실, ¹외과학교실

임 현 이 · 심 철 · 소 의 영¹

Hyalinizing Trabecular Adenoma of the Thyroid

- A case report -

Hyunee Yim, Chull Shim, and Euy Young Soh¹

Department of Pathology and ¹General Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon 441-380, Korea

We report a case of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland with its immunohistochemical and ultrastructural features. A 53 year-old euthyroid woman presented a well defined small cold nodule on a thyroid iodine scan. Microscopically, oval and elongated tumor cells were arranged in trabeculae, clusters and a "zellballen" pattern resembling paraganglioma with scattered follicles. Nuclear features were characterized by fine nuclear grooves, acidophilic intranuclear cytoplasmic inclusions and perinucleolar halos. Abundant extracellular eosinophilic fibrohyaline matrix resembling amyloid were also noted. Immunostaining of tumor cells was positive for thyroglobulin and negative for calcitonin. In addition, tumor cells displayed an unexpected, unique cytoplasmic immunoreactivity for MIB1. Electron microscopy revealed euchromatic nuclei with grooves, intranuclear cytoplasmic inclusions, intermediate filament stuffed cytoplasm and abundant extracellular basal lamina material. (Korean J Pathol 1998; 32: 226~230)

Key Words: Hyalinizing trabecular adenoma, Thyroid gland, Paraganglioma-like adenoma

서 론

갑상선의 유리질 소주형 선종 (hyalinizing trabecular adenoma)은 Carney등¹이 1987년에 병리학적 특징을 정립하여 기술한 드문 종양이다. 이 종양은 조직학적으로 현저한 유리질 섬유화를 보이며 매우 뚜렷한 소주형 (trabecular) 또는 군집형 성장 양상을 보여 부신경절종 유사 선종 (paraganglioma-like adenoma)이라고 기술되기도 하였다.² 이 종양은 종양 세포가 특징적인 핵구 (nuclear groove)와 핵내 세포질 봉입을 보이고 사종체 (psammoma bodies)도 가끔 나타나므로 유두상 암종과 유사

한 점을 보이고, 심한 유리질 섬유화가 아밀로이드로 오인되어 수질성 암종으로 오진되기도 하는 등 갑상선의 악성 종양과의 구별이 어려운 양성 종양이다.¹

최근 저자들은 갑상선의 유리질 소주형 선종의 전형적인 증례를 1예 경험하여, 본 종양이 국내 문헌에 보고된 적이 없는 드문 종양이므로 갑상선의 다른 악성 종양과 구별해야하는 특징적인 병리학적 소견을 면역조직화학적 염색 및 전자현미경 소견과 함께 보고하고자 한다.

증 례

53세 여자 환자가 약 2년 전부터 촉진된 우측 경부의 종괴를 주소로 내원하였다. 환자는 과거력상 특이한 병력이 없었으며 경부에 방사선치료를 시행한 적도 없었다. 진찰 소견상 2 cm 크기의 둥근 고형성 종괴가 우측

접 수: 1996년 2월 11일, 게재승인: 1997년 2월 2일
주 소: 경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5, 우편번호 441-380
아주대학교병원 해부병리과, 임현이
ISSN : 0379-1149

갑상선에서 추시되었고, 이 종괴는 초음파 검사상 균일한 hypoechoic 결절로, 갑상선 방사선 요오드 주사 소견상 냉결절로 관찰되었다. 혈청 호르몬 수치는 T₃ 123.24 ng/dl (참고치: 60.00~181.00 ng/dl), free T₄ 1.22 µg/dl (참고치: 0.80~1.50 µg/dl), TSH 5.45 µIU/ml (참고치: 0.35~5.50 µIU/ml)이었다. 항 갑상선항체로부린 항체 및 microsomal 항체는 음성이었다. 수술 중 악성 종양과의 감별을 위해 동질 결절 검사가 의뢰되었고 수질성 암종으로 진단되어 갑상선 전절제술이 시행되었다.

절제된 갑상선의 절단면의 육안 소견상, 종괴는 얇은 피막에 의해 둘러싸인 2 cm 크기의 둥근 모양으로 균일한 황갈색을 띄었고 종괴 안에 출혈 및 괴사는 없었다. 조직학적 소견상, 저배율시야에서 종괴는 주변 실질과 얇은 피막에 의해 뚜렷한 경계를 이루고 있었고 종양세포들이 피막 또는 혈관대로 침범하지 않았고 혈관내 종양 색전도 관찰되지 않았다. 종괴는 긴 난원형 또는 다각형 모양의 세포들이 특징적인 소주형 배열을 이루고 있었는데 일부의 소주는 구부러져 리본 (ribbon) 또는 화환 (festoon) 모양을 취하였다. 부분적으로 종양세포의 군집이 얇은 섬유혈관성 조직에 의해 둘러싸여 "cell-ballen"의 형태를 보이기도 하였다 (Fig. 1). 종양세포의 유두상 배열은 관찰되지 않았다. 세포 군집 사이의 섬유혈관성 조직에는 호산성 유리질 물질의 침착이 관찰되었는데 이는 periodic acid Schiff 염색에 양성, congo red 염색에 음성이었다. 위의 호산성 물질의 양이 많아져 종양세포의 수가 감소될 곳도 있었다. 위와 같은 배열의 군집들 사이에 콜로이드 물질을 포함한 다수의 여포 형성이 섞여서 나타났다. 종양세포의 핵은 긴 난원형으로 약간 불규칙한 모양이었고 핵질은 매우 미세하였고 핵구 (nuclear groove)와 핵대 세포질 봉입이 자주 관찰되었다 (Fig. 2). 가끔 한 개의 작고 뚜렷한 핵소체와 핵

소체 주변의 halo가 관찰되었다. 세포질은 양이 풍부한 엷은 호산성였고 가끔 세포질이 유리 모양으로 메끈하였고 세포질의 경계는 비교적 분명하였다. 소주의 사중체가 종양내에서 관찰되었고 종양세포의 유사분열은 관찰되지 않았다. 종양내의 여포의 일부는 위에 기술한 세포학적 특징을 가지는 세포들이 한 층으로 피복하고 있었으나 일부에서는 좀 더 세포가 납작하게 보이는 곳도 있었고 여포 안에는 콜로이드 물질이 일부 관찰되었다. 종괴 밖의 갑상선 실질은 국소적인 림프구의 침윤 및 림프 여포 형성이 관찰되었고 상피 세포의 Hürthle 세포 변화 또는 간질의 섬유화는 보이지 않았다.

면역조직화학 연색상 종양세포는 주로 여포 형성 부위에서 여포의 내강면을 따라 thyroglobulin에 양성 반응

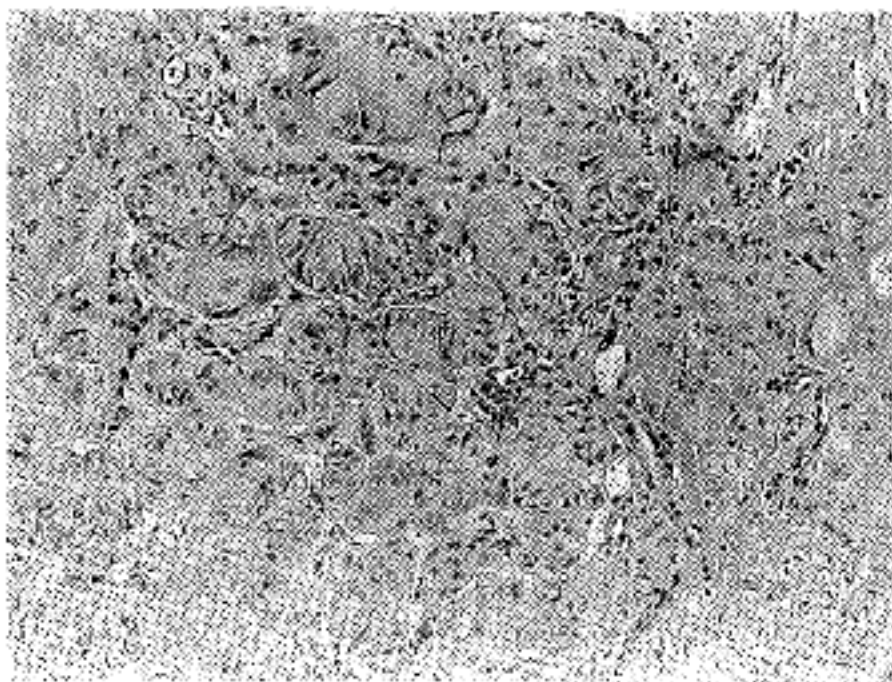


Fig. 1. The polygonal tumor cells are arranged in trabeculae separated by fibrovascular stroma with intercellular deposits of homogenous eosinophilic hyaline material

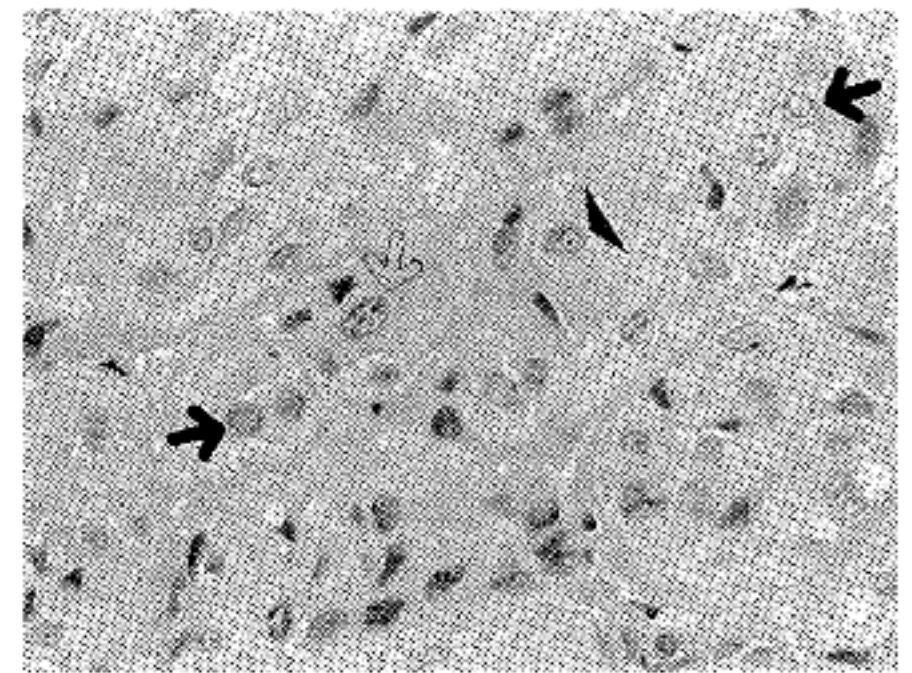


Fig. 2. Elongated nuclei show nuclear groove (open arrow), intranuclear inclusions (solid arrows), and perinuclear halo (arrowhead).

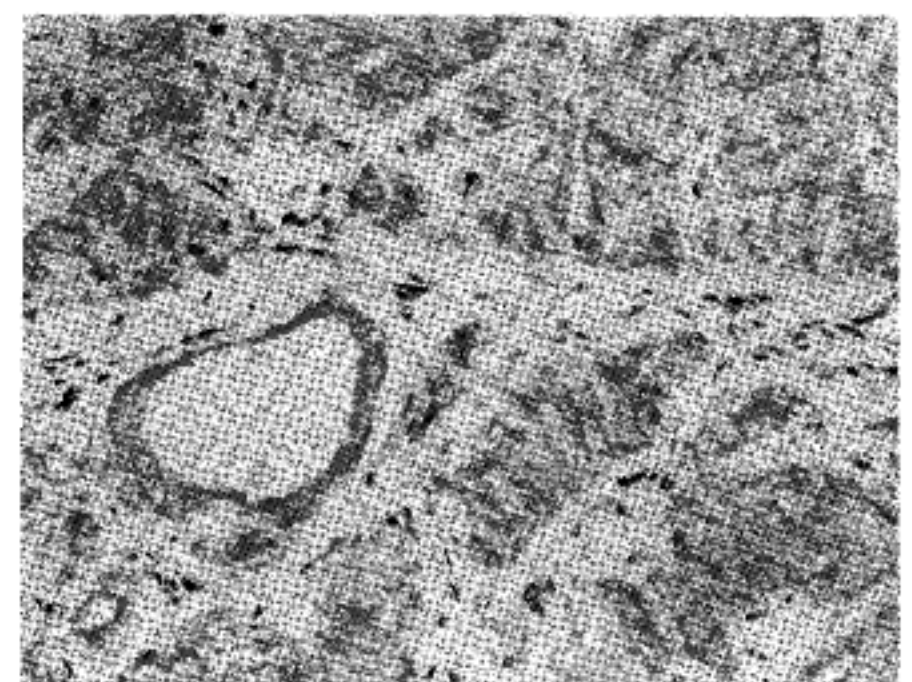


Fig. 3. Immunohistochemical stain of MIB1 reveal strong positivity along cytoplasmic membranes without nuclear staining (MIB1)

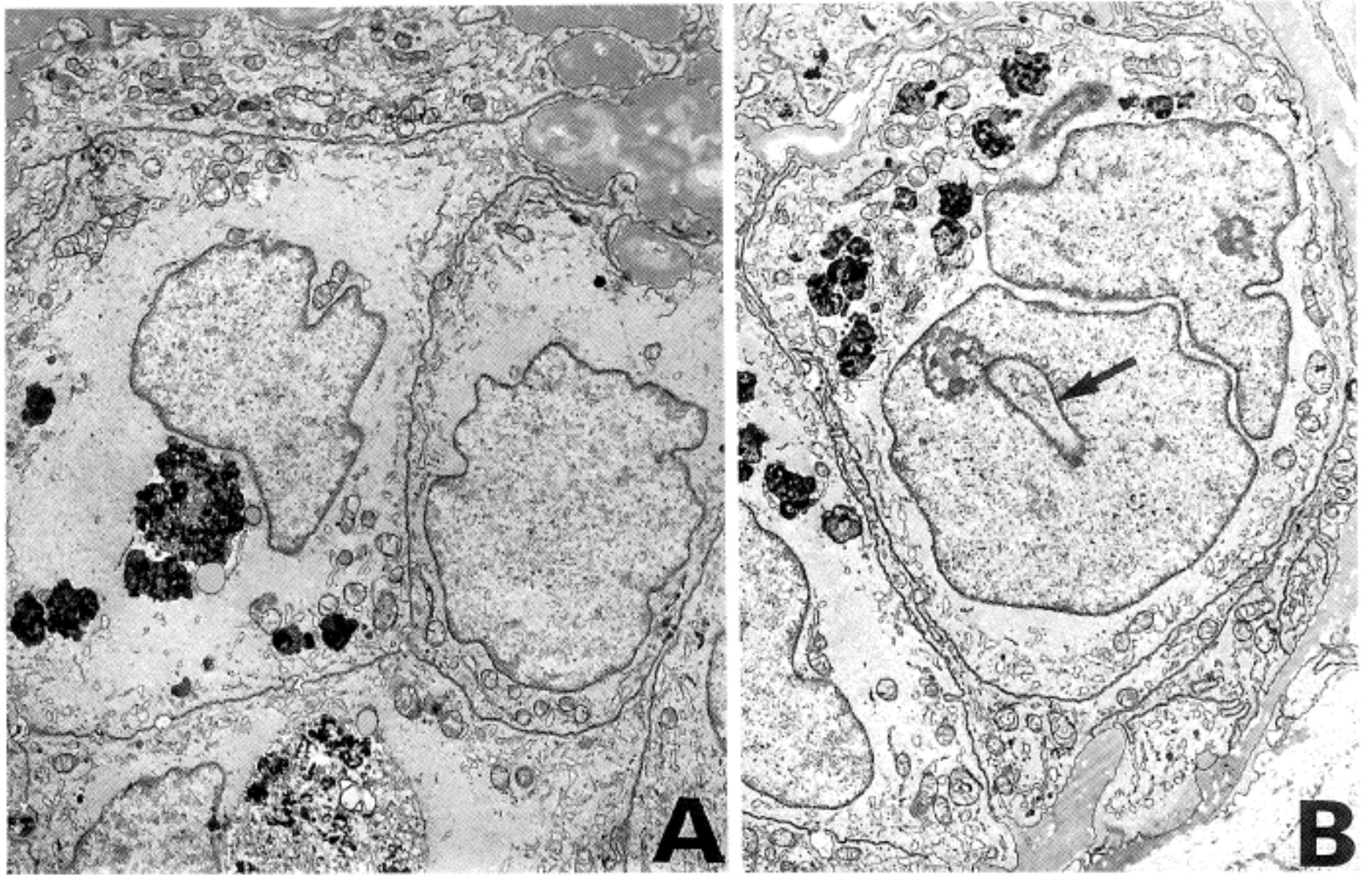


Fig. 4. Electron micrograph of tumor: A. Elongated cells with cytoplasm stuffed with abundant intermediate filaments. Note electron dense basal lamina material around the nest of neoplastic cells ($\times 4,400$). B. Euchromatic nuclei with groove, intranuclear cytoplasmic inclusion (arrow) and small nucleoli ($\times 4,400$).

을 보였고 cytokeratin, vimentin, S-100 단백질에 대하여 국소적인 세포질의 양성 반응을 보였고 neuron specific enolase, chromogranin, 및 synaptophysin에는 음성 반응을 나타냈다. MIB1에 대한 면역조직화학 염색상 주변 비종양성 갑상선 실질의 림프 여포의 림프구 핵의 소수에서 양성 반응을 보인 것과 대조하여 종양 세포는 세포질의 양성 반응, 특히 세포막을 따라 강한 양성 반응을 보였다 (Fig. 3). 종양 세포의 핵은 음성 반응을 보였다. 전자현미경 소견상 종양세포들은 비교적 섬세한 핵질을 가진 크고 긴 난원형의 핵을 보이고 핵의 함입, 핵구 (nuclear groove), 핵내 세포질 봉입등이 자주 관찰되었다. 세포질은 미토콘드리아, lysosome, ribosome 등의 소기관들이 많았으며 다수의 세포는 많은 양의 중간형 사상체 (intermediate filament)들이 세포질을 채우고 있었다 (Fig. 4). 종양내의 여포를 피복하는 세포들도 위의 세포들과 형태학적으로 동일하였으며 내강면에 소수의 짧은 microvilli가 관찰되었고 내강쪽의 세포 측벽에는 tight junction들이 관찰되었다. 세포 군집의 사이에는 많은 양의 전자 밀도가 높은 기저막 물질이 콜라겐 다발과 함께 존재하였고 일부에서는 종양세포의 가장자리로 기저판을 형성하기도 하였다. 고전자밀도의 신경분비형 과립은 관찰되지 않았다.

고 찰

Ward등³이 1982년에 소주형 갑상선 종양을 기술하면서 “세포질내 사상체가 많이 축적된 유리질 세포 종양”이라고 명명하였는데 이와 같은 전자현미경 소견은 비특이적인 것으로 간주되었다. 이 후에 Carney등¹이 특징적인 소주형 성장 양상과 유리질 섬유화를 보이며 갑상선 수질성 암종 또는 부신경절종을 닮은 유리질 소주형 선종의 병리학적 특징을 보고하였고 그 후 영어 문헌에 약 60여 정도가 보고되었다.⁴⁻²¹

문헌 보고에 의하면¹ 유리질 소주형 선종은 주로 갑상선 기능이 정상인 여성에서 발생하고 발생 연령은 27세에서 72세이다. 이 종양은 가끔 축적되는 갑상선 종괴의 증상으로 발현하며 대부분의 증례들은 저자들의 증례와 마찬가지로 갑상선 방사선 요오드 주사 소견상 냉결절로 나타나고 아주 드물게 혈청 T₃가 약간 증가한 정도의 갑상선기능 항진이 동반된다. 본 종양이 Hashimoto 갑상선염과 동반되거나 이전에 경부에 방사선 조사를 한 적이 있는 환자들에서 발생한 경우가 있어 갑상선의 유두상 암종과 유사한 연관성을 가질 것으로 생각된다. 유리질 소주형 선종의 주변에 잠재형 유두상 암종 (occult papillary carcinoma)이 있는 증례¹와 유리질

소주형 선종의 내부에 미소 유두상 암종 (micropapillary carcinoma)이 발생한 증례도 보고되었다.²² 본 종양이 종양 세포의 핵구나 핵내 세포질 봉입을 보이며 사종체가 관찰되는 점 등 갑상선의 유두상 암종과 유사한 조직학 및 세포학적 소견을 보여 병리학적으로도 유두상 암종과 감별되어야 하지만 본 종양이 피막으로 잘 둘러싸인 점과 분명한 유두상 구조가 관찰되지 않는 점으로 유두상 암종과는 구별될 것으로 생각한다. 본 종양이 뚜렷한 "zellballen" 형태의 배열을 보이므로 부신경절종과 감별진단하여야 하지만 갑상선내의 부신경절종은 매우 드물고 본 종양에서 종양내 여포 형성이 잘 관찰되고 종양세포들이 thyroglobulin에 양성 반응을 보이는 등 부신경절종에 맞지 않는 소견들이 있으므로 부신경절종과는 감별진단될 수 있다.⁸ 저자들의 증례에서 수술 중 동결 절편 검사가 의뢰되었는데 방추형 세포들의 소주형 배열과 아밀로이드로 오인한 세포외 유리질 물질의 침착으로 인해 수질성 암종으로 오진하였고 문헌 보고에서도 여러 증례들이 동결절편시 수질성 암종으로 진단되었다.^{12,16} 특수 염색을 시행한 결과 congo red 염색상 확인되는 아밀로이드가 없었고 면역조직화학적 염색상 종양세포들이 thyroglobulin에 양성, calcitonin에 음성이었으므로 수질성 암종과는 감별될 수 있었다.

Bondeson 등¹⁸은 세침흡인 세포학적 검사상 도말 슬라이드를 May-Grunwald-Giemsa 염색을 하여 기저막 물질의 침착에 해당하는 적자주색 기질 물질이 유리질 소주형 선종의 특징적인 소견이며 colloid나 아밀로이드와는 구별이 되므로 이 종양의 세포학적 진단에 도움을 주는 소견이라고 보고하였다. 저자들의 증례에서 수술전 세침흡인 세포학적 검사를 시행하지는 않았지만 수술중 동결절편 검사가 의뢰되었을 때 종괴의 단면에서 찰과도말 세포학적 검사 (scrape smear cytology)를 시행하여 공기 건조후 Diff Quik[®]으로 염색하여 위에 기술한 적자주색 기질 물질을 확인할 수 있었다. 본 종양은 문헌 보고상 전자현미경 검사상 많은 양의 기저막 물질이 기저판을 잘 형성하지 않으며 종양세포 주위를 싸며 세포질내에 중간 사상체 (intermediate filament)의 다발이 자주 관찰된다고 한다. 저자들의 증례에서도 중간 사상체가 세포질을 채우고 있는 소견이 관찰되었으나 이들 중간 사상체는 분화가 나쁜 다른 암종에서도 발견되는 소견이므로 비특이적인 소견으로 간주되기도 하였다.¹³ 전자현미경 소견상 본 종양에서 신경분비형 과립이 발견되고 면역조직화학적 염색상 neuron specific enolase, chromogranin A, neurotensin 등의 발현이 기술되어 본 종양이 신경내분비 분화를 보인다고 주장되었으나 저자들의 증례에서는 이와 같은 소견들은 발견되지 않았다.^{8,11} 최근 Hirokawa 등²⁰이 갑상선의 종양 및 비종양성 병변에 대한 MIB1 면역조직화학 염색을 시행한 결과, 대부분의 종양을 포함한 병변들이 MIB1에 대하여 음성반응을 보인 반면 유리질 소주형 선종은 특징적인 세포질의 강양성 반응을 보여, MIB1 양성반응이 다른 종양과의

감별진단에 유용한 소견일 것이라는 보고를 발표하였다. 저자들의 증례에서도 MIB1의 세포질, 특히 세포질막의 강한 양성반응을 확인 하였으나 이 현상에 대한 설명은 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Molberg 등²²은 조직학적 소견 및 면역조직화학적 소견이 본 종양과 동일하며 종양세포들이 피막을 침범한 증례들을 유리질 소주형 암종 (hyalinizing trabecular carcinoma)으로 보고하였는데 이들 증례들은 추적 관찰 중 재발 및 전이의 소견이 없었으므로 미소 침윤성 여포성 암종 (minimally invasive follicular carcinoma)과 유사한 경과를 취할 것으로 생각하였다. 현재까지의 문헌 보고에 의하면 유리질 소주형 선종은 천천히 성장하고 수술 후 재발 및 전이가 없는 양성 종양으로 보는 견해가 대부분이나^{1,8} 종양의 세포학적 소견과 관련 조건의 유사성등으로 유두상 암종의 드문 변형이라는 주장도 있다.¹⁹ 그러나 저자들은 본 종양이 피막을 침범하지 않고 대부분 임상 경과가 양호한 점등의 소견들로 미루어 보아 이 종양을 양성 종양으로 생각한다.^{1,22}

결 론

저자들은 갑상선의 유리질 소주형 선종 1예를 경험하였는데 이 종양은 긴 난원형 또는 다각형 세포들이 현저한 소주형 배열, 부신경절종 유사 배열을 보이고 핵구 및 핵내 세포질 봉입체를 자주 보이며 세포외 호산성 유리질 물질의 침착을 보이는 등 매우 특징적인 병리학적 소견을 보이는 갑상선의 양성 종양이다. 본 종양의 특징적인 병리학적 소견을 숙지하여 유두상 암종이나 수질성 암종 같은 다른 악성 종양과의 감별에 주의해야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Carney JA, Ryan J, Goellner JR. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 583-91.
2. Bronner B, LiVolsi VA, Jennings T. Paraganglioma-like adenomas of the thyroid. *Surg Pathol* 1988; 1: 383-9.
3. Ward JV, Murray D, Horvath E, et al. Hyaline cell tumor of the thyroid with massive accumulation of cytoplasmic microfilaments. *Lab Invest* 1982; 46: 88A.
4. Heimann R, Demeester-Mirkine N, Van Sande J. Trabecular thyroid adenoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 803-4.
5. Carney JA. Authors reply: Trabecular thyroid adenoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 804.
6. Carney JA. Hyalinizing trabecular adenoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 809-10.
7. Goellner JR, Carney JA. Cytologic features of fine-needle aspirates of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 115-9.
8. Katoh R, Jasani B, Williams ED. Hyalinizing trabecular ade-

- noma of the thyroid. A report of three cases with immunohistochemical and ultrastructural studies. *Histopathology* 1989; 15: 211-24.
9. Sambade C, Lopes C, Lima-Bastos A. Hyalinizing trabecular adenoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 808-9.
 10. Sambade C, Sarabando F, Nesland JM, et al. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid (case of the Ullensvang course). *Ultrastruct Pathol* 1989; 13: 275-80.
 11. Fomes P, Lesourd A, Dupuis G, et al. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. Histologic and immunohistochemical study. Report of two cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1990; 38: 203-7.
 12. Strong CJ, Garcia BM. Fine needle aspiration cytologic characteristics of hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. *Acta Cytol* 1990; 34: 359-62.
 13. Sambade C, Franssila K, Camaselle-Teijeiro J, et al. Hyalinizing trabecular adenoma: A misnomer for a peculiar tumor of the thyroid gland. *Endocr Pathol* 1991; 2: 83-91.
 14. Cerasoli S, Tabarri B, Farabegoli P, et al. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. Report of two cases, with cytologic, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Tumori* 1992; 78: 274-9.
 15. LiVolsi VA, Gupta PK. Thyroid fine-needle aspiration: Intracellular inclusions, nuclear grooves and psammoma bodies-paraganglioma-like adenoma of the thyroid. *Diagn Cytopathol* 1992; 8: 82-4.
 16. Takata H, Katagiri M, Yasuda K, Fukuya T, Manabe T, Harada T. Hyalinizing trabecular adenoma. *Thyroidology* 1992; 4: 83-6.
 17. Hicks MJ, Batsakis JG. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 239-40.
 18. Bondeson L, Bondeson AG. Clue helping to distinguish hyalinizing trabecular adenoma from carcinoma of the thyroid in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 25-9.
 19. Chetty R, Beydoun R, LiVolsi VA. Paraganglioma-like (hyalinizing trabecular) adenoma of the thyroid revisited. *Pathology* 1994; 26: 429-31.
 20. Hirokawa M, Shimizu M, Manabe T, Kuroda M, Mizoguchi Y. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid: Its unusual cytoplasmic immunopositivity for MIB1. *Pathol Int* 1995; 45: 399-401.
 21. Schmid KW, Mesewinkel F, Bocker W. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid-morphology and differential diagnosis. *Acta Med Austriaca* 1996; 23: 65-8.
 22. Molberg K, Albores-Saavedra J. Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland. *Hum Pathol* 1994; 25: 192-7.
-