

Hürthle 세포선종의 세침흡인 세포학적 소견

- 1 예 보고 -

경희의료원 해부병리과

김 봉 희 · 강 명 숙 · 박 재 훈 · 김 윤 화 · 박 용 구 · 이 주 희 · 양 문 호

= Abstract =

Cytopathology of Hürthle Cell Adenoma

- A Case Report by Fine Needle Aspiration -

Bohng Hee Kim, M.D., Myoung Suk Kang, M.D., Jae Hoon Park, M.D.,

Youn Wha Kim, M.D., Yong Ku Park, M.D.,

Ju Hie Lee, M.D., and Moon Ho Yang, M.D.

Department of Pathology, Kyung Hee University College of Medicine

The increased use of thyroid fine needle aspiration(FNA) has re-focused on Hürthle cell lesions. The cytologic diagnosis of Hürthle cell tumor is a challenge due to the presence of Hürthle cells in non-neoplastic lesions and the inability to differentiate between benign and malignant Hürthle cell tumor.

We report a case of Hürthle cell adenoma(HCA) in a 68-year old woman, with review of the cytopathologic findings. FNA revealed loosely cohesive or sheets of large oval to polygonal Hürthle cells containing abundant granular cytoplasm. The histopathologic examination confirmed the diagnosis of HCA with follicular growth pattern. Ultrastructurally, the cytoplasm was packed with variable sized mitochondria.

Key words: Hürthle cell adenoma, Fine needle aspiration cytology

서 론

갑상선의 세침흡인 검사가 증가함에 따라, 허텔(Hürthle) 세포 병변의 인식과 진단이 중요하게 간주되었다. 허텔 세포는 크고 다각형인

갑상선 세포로서 호산성이고 과립성 세포질과 과염색성의 핵을 보이고, 산화성 효소를 갖는 미토콘드리아를 많이 갖고 있으며¹⁾, Azkanazy 세포, 호산구(oxyphil cell), 호산성 과립세포(oncocytic cell), 염기성 세포 혹은 호산성구

(eosinophilic cell), 그리고 mitochondria-rich cell 등 여러 이름으로 불리운다¹⁾. 이러한 허텔 세포는 종양외에 하시모도 갑상선염, 미만성 독성 갑상선 증대, 다결절성 갑상선 증대 등 여러 비종양성 갑상선 병변에서도 관찰된다. 허텔 세포종양은 종양을 구성하는 세포의 75% 이상이 허텔세포로 구성될 때 진단하며, 모든 원발성 갑상선 상피성 종양의 4.5~10%를 차지한다²⁾. 허텔세포는 특징적인 조직학적 소견을 나타내어 조직검사에 있어 허텔세포 병변의 진단에는 별 어려움이 없으나, 양성 비종양성 결절도 흔히 임상적으로 단일 고형성의 종괴로 인지되므로 세포학적 검색시 종양과 비종양성 병변과의 감별이 문제가 된다. 종양의 경우에는 악성과 양성간의 감별이 어려우며, 때로는 수질암종 혹은 유두상 암종의 허텔 세포 이형과의 감별이나 부갑상선의 호산성 과립세포종과의 감별이 문제가 되기도 한다.

저자는 최근에 세침흡인 세포학적 검색을 통하여 허텔세포 종양으로 진단된 후 조직학적 검색으로 허텔세포 선종으로 확진된 1예를 경험하고, 세침흡인시 허텔세포의 세포학적 기술에 관한 국내보고가 미흡하여 허텔세포의 세포학적 특징 및 감별진단에 중점을 두어 보고하는 바이며, 더불어 전자현미경 검색을 시행하였다. 또한 최근까지 논란이 되어 왔던 허텔세포선종의 악성과 양성의 감별에 도움이 되는 세포학적 소견에 대해 문헌 고찰을 하였다.

증 례

1. 임상소견

68세 여자환자가 14개월 전부터 경부에 종괴가 만져졌으나 그냥 지나다가, 최근 커지는 양상을 보여 내원하였다. 이학적 소견상 갑상선 종괴는 경계가 비교적 좋고 주위조직과의 유착이 없는 무통성의 고형성 종괴였다. 갑상선 스

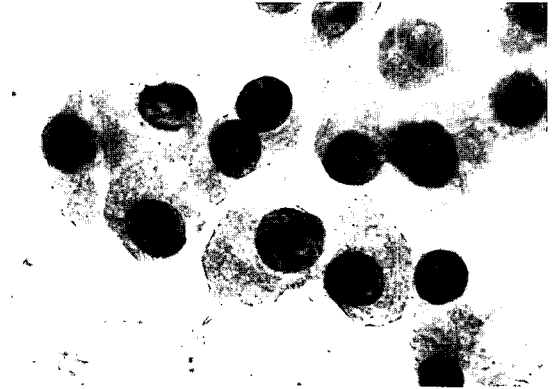


Fig. 1. Large polygonal cells with abundant granular cytoplasm and occasional prominent macronucleoli (Papanicolaou, $\times 1,000$).

캔에서 우엽에 방사선 동위원소가 흡수되지 않는 종괴가 관찰되었고, 갑상선 기능 검사상 T_3 134mg/dl(80~200), T_4 7.8 μ g/dl(5~13), TSH 1.34 μ U/ml(0.4~5.0)로 정상 범위였다. 갑상선의 세침흡인 세포검사를 시행하여 허텔세포 종양으로 진단되어, 갑상선 우엽절제술을 시행받았다.

2. 세포병리학적 소견

갑상선의 세침흡인 세포소견은 비교적 풍부한 세포성분과 소량의 콜로이드를 나타내었다. 세포는 고착성이 없이 느슨히 모여있거나 개개로 흩어졌고 불완전한 여포형성을 보여 주었다. 개개의 세포는 다각형으로 경계가 좋고, 크기가 비교적 크고 일정하며, hematoxylin-eosin 염색에서 분명한 호산성의 과립상 세포질을 나타내었다(Fig. 1). 핵은 크고 둥글거나 난원형으로 치우쳐져 위치하였고 염색질은 일반적으로 섬세하며 때때로 분명한 핵소체를 보이기도 하였다. 심한 다형성증이나 핵내 봉입체는 발견되지 않았다. 도말 배경은 비교적 깨끗하고 염증세포나 괴사는 없었다.

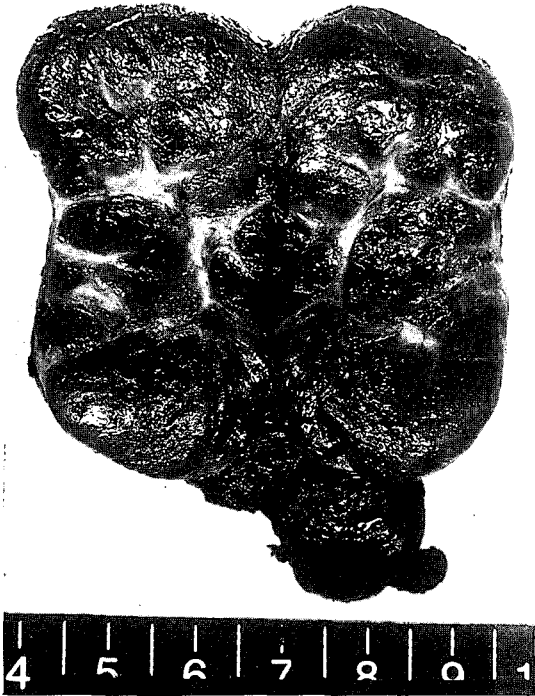


Fig. 2. An encapsulated, oval, homogeneous solid mass with brown to mahogany colored cut surface.

3. 병리조직 및 전자현미경 소견

절제한 갑상선 우엽종괴의 육안소견은 단면상, 섬유성 피막에 의해 잘 둘러 싸여 있었으며, 갈색의 균일한 고형성 종괴로 내부에 불완전한 섬유성 격막을 보였다. 출혈이나 석회화 등의 이차성 병변은 없었다(Fig. 2).

현미경 소견에서도 종양은 섬유성 피막에 의해 완전히 둘러싸여 있었으며, 거의 대부분이 여포성 배열을 보였고, 구성하는 세포의 대부분이 허텔세포 변화를 보였다(Fig. 3). 개개의 종양 세포는 세포 도말 소견과 동일하였다.

전자현미경소견상, 세포질은 수많은 미토콘드리아로 채워져 있었으며, 상대적으로 다른 세포내 소기관들은 감소되어 있었다(Fig. 4).

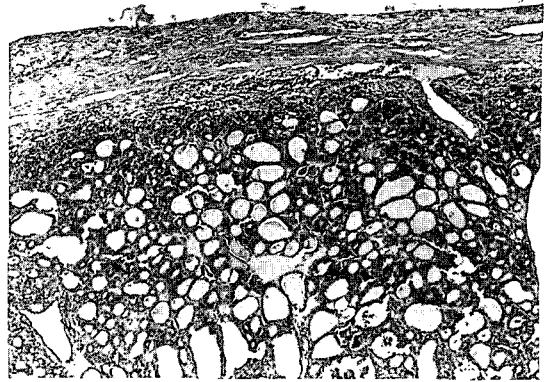


Fig. 3. An encapsulated Hürthle cell adenoma with a follicular pattern of growth(H-E, X10).

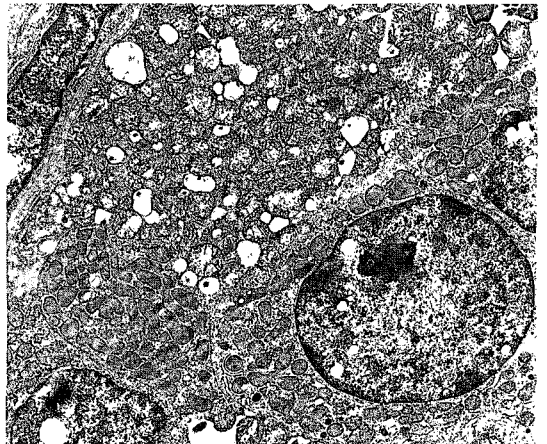


Fig. 4. The cytoplasm is almost completely filled with mitochondria and only a small amount of other organelles. The mitochondria vary widely in shape and size, and their cristae, slender or long, are arranged in stacks. The nuclei have peripherally clumped chromatin (X5,000).

미토콘드리아는 흔히 크기와 모양에 있어서 비정상적인 형태를 취하였다. 크기와 수가 증가되어 있었고, 일부 미토콘드리아는 확장되어 비틀려 있었으며 일부는 cristae가 소실되기도 하였다.

고 찰

허텔세포 종양은 갑상선 종양의 별개의 아형으로 인정되고 있으나, 다른 종양에서도 허텔세포 변화가 나타날 수 있어 진단기준, 치료 및 생물학적 양상과 악성의 기준에 대해서 많은 논란이 있어왔다.

1894년 Hürthle³⁾에 의해 기술된 세포는 현재 부여포성 세포로 믿어지며, 진정한 의미의 허텔세포로 불리었던 호산성 세포 또는 호산성 과립구는 1898년 Askanazy⁴⁾에 의해 처음 기술되었으나, 현재는 허텔세포로 가장 많이 불리우고 있다. 허텔세포란 여포상피에서 기원한 세포로 크기가 크고 다각형 모양으로, 분명한 세포 경계, 풍부한 호산성의 과립성 세포질, 둥글거나 난원형인 핵과 때로는 분명한 핵소체를 보이는 것이 특징이며⁵⁾ 여러가지 풍부한 oxidative enzyme과 thyroglobulin, 소량의 calcitonin, 종종 carcinoembryonic antigen을 포함한다¹⁾. 이러한 세포질의 과립상은 전자현미경 검사상 세포질이 비정상적인 형태와 크기를 갖는 미토콘드리아로 가득 채워져 있는 것에 기인된다⁶⁾. 그러나 허텔세포에 비정상적인 미토콘드리아가 많이 나타나는 기전에 대해서는 알려져 있지 않다⁶⁾. 많은 학자들이 이러한 형태의 변화를 퇴행성 변화 또는 화생현상이라고 설명하고 있다^{5,13)}. 하지만 대부분의 조직에서 화생은 특정 상피세포에서 좀 더 단순한 형태의 상피 세포로 변화하는데, 갑상선에서 허텔세포는 기능적으로 활성이 감소되어 있다 하더라도 형태학적으로나 효소형성 면에서 더 복잡하며^{1,14,15)}, 갑상선 기능 저하증의 오랜 과거력이 있는 후 갑상선 기능 항진증을 나타낸 일부 환자가 조직학적으로 호산성 세포를 갖는 만성 림프구성 갑상선염을 나타내는 것으로 보아 퇴행성 변화라는 설명도 맞지 않다⁷⁾.

허텔세포 병변의 세침흡인 진단시 문제점은 두 가지로 요약될 수 있는데, 첫째는 종양과 비

종양성 병변과의 감별이고 둘째는 종양의 경우 악성과 양성의 감별이다. 허텔세포로 구성된 양성 증식성 결절은 자가면역성 갑상선염이나 다결절성 갑상선 종대에서도 흔히 나타나며 크기가 충분히 크면 방사선 동위원소검사상 기능이 없는 단일 종괴로 나타나므로 종양과의 감별이 어렵다. 하지만 이들은 외과적 절제를 필요로 하지 않기 때문에 종양성 병변과의 감별이 중요하게 취급되어야 한다. 비종양성 허텔세포 결절이 허텔 세포 종양과 감별이 되는 점은 배경에 림프구가 존재하거나, 도말되는 세포가 다양한 형태를 보이는 것이다. 즉 정상 여포세포와 허텔세포 그리고 림프구가 섞여 나오는 경우 자가면역성 갑상선염을 의심할 수 있으며⁸⁾, 이 경우 허텔세포가 전체 세포수의 많은 비율을 차지하더라도 적용된다. Tompson²³⁾ 등은 허텔세포의 크고 농축된 핵은 분명한 악성이 아닌 경우 허텔세포선종에서는 잘 나타나지 않는 소견이며, 자가면역성 갑상선염을 의심할 수 있는 특징이라고 기술하였다. 또한 임상 소견과 검사실 소견이 진단에 도움이 된다. 다결절성 갑상선 종대에서는 흔히 허텔세포가 조직의 조각으로 나타나 벌집 모양으로 배열되므로, 종양에서 고착성 없이 느슨한 그룹을 이루는 것과는 대조된다⁸⁾. 핵의 형태도 특징적이지 않아 크고 분명한 핵소체는 드물며, 정상 상피세포와는 세포의 크기가 증가하고 풍부한 과립상의 세포질을 갖는다는 점으로써만 감별이 된다. 또한 정상 여포 상피세포와 허텔세포가 섞여 나오는 것도 감별에 도움이 된다. 한편 종양과 비종양성 병변과의 감별 외에 허텔세포 종양의 양성과 악성의 구분과 더불어 다른 갑상선 암종에서 허텔세포 변화를 보이는 경우와 부갑상선의 호산성 과립세포종괴도 감별⁹⁾하여야 한다. 그러나 허텔세포 종양의 세포학적 특징만으로 악성과 양성을 구분할 수는 없고¹⁰⁾, 악성의 기준은 다른 여포성 선암과 같아서 피막이나 혈관 침습, 전이가 있는 경우 악성으로

하며^{10,12,18)}, 조직학적으로는 세포 배열이 여포를 형성하기보다는 고형성 혹은 주상 배열의 형태를 보이는 경우 악성을 시사한다¹⁰⁾. 그러나 세침흡인 도말시 통계학적으로 몇 가지 형태가 악성을 더 시사할 수 있다. 악성의 경우 세포가 고착성없이 개개로 흩어져 배열할 뿐 아니라 밀집되거나 조직편으로 나타나고, 핵내에 세포질 봉입이 관찰되거나 세포질의 양이 더 적어 핵/세포질 비율이 더 크며 여러 개의 뚜렷한 핵소체를 보인다. 또한 세포가 둥글거나 다각형이기보다는 입방형의 형태를 더 많이 취하며, 세포 경계가 분명하지 않은 합포체 배열(syncytial arrangement)을 나타내고, 핵은 크고 다형성과 과염색성을 보이며, 유사분열 수가 증가한다¹⁰⁾. 수질암종이나 유두상 암종의 허텔세포 아형의 경우 감별이 비교적 어렵지 않은데, 수질암종의 경우 좀 더 균일하고 작은 핵을 갖고, 세포질의 과염색성이 떨어진다. 검사실 소견, 전자현미경 검색, 그리고 calcitonin과 thyroglobulin에 대한 면역조직화학적 검색이 감별진단에 도움이 된다¹⁶⁾. 유두상 허텔세포 암종에서는 허텔세포로 덮여 있는 유두상 성장이 관찰되며, 허텔세포의 구성 비율은 이 암종의 경과와 예후에 영향을 미치지 않는다¹⁷⁾.

결 론

68세 여자환자의 갑상선에서 세침흡인 검사상 허텔세포 종양을 진단한 예를 경험하고, 허텔세포 종양의 세포학적 소견에 관한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Roediger WEW: The oxyphil and C cells of the human thyroid gland: A cytochemical and histochemical review. *Cancer* 36: 1758-1770, 1975
2. Savino D, Sibley RK, Summer H: Significance of Hürthle cells in thyroid neoplasms: Reexamination of an old but persistent problem(Abstr). *Lab Invest* 44: 59A, 1981
3. Hürthle K: Beiträge zur kenntiss der Secretionsvorgangs in der Schidddruse. *Arch Gesamte Physiol* 56: 1-44, 1984
4. Askanazy M: Pathologisch-anatomische Beiträge zur kenntiss des Morbus Basedowii, insbesondere uber die dabei auftretende Muskelerkrankung. *Dtsch Arch Klin Med* 61: 118-186, 1898
5. Friedman NB: Cellular involution in thyroid gland; Significance of Hürthle cells in myxedema, exhaustion atrophy, Hashimoto's disease and reaction to irradiation, thiouracil therapy and subtotal resection. *J Clin Endocrinol* 9: 874-882, 1949
6. Nesland JM, Sobrinho-Simoes MA: Hürthle cell lesions of the thyroid; a combined study using transmission electron microscopy, scanning electron microscopy and immunocytochemistry. *Ultrastructural Pathol* 8: 269-290, 1985
7. Fatourrechi V, Mc Conahey WM, Woolner LB: Hyperthyroidism associated with Hashimoto's thyroiditis. *Mayo Clin Proc* 46: 682-690, 1971
8. Kini SR, Miller JM, Hamburger JI: Cytopathology of Hürthle cell lesions of the thyroid gland by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 25: 647-652, 1981
9. Wolpert HR, Vickery AL, Wang CA: Functioning oxyphil cell adenoma of the parathyroid gland: A study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 13: 500-504, 1989
10. Carcangiu ML, Bianchi S, Savino D, Voynick IM, Rosai J: Follicular Hürthle cell neoplasms of the thyroid gland: A study of 153 cases. *Cancer* 68: 1944-1953, 1991
11. Clark OH, Gerend PL: Thyrotropin receptor-adenylate cyclase system in Hürthle cell neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 773-8, 1985
12. Heppe H, Armin A, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E: Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *Surgery* 98: 1162-5, 1985
13. Chesk VE, Dreese WC, Hellwig CA: Hürthle cell tumors of the thyroid gland: A report of 25 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 11: 1535-48, 1951
14. Gardner LW: Hürthle cell tumor of the thyroid. *Arch Pathol* 59: 372-81, 1955
15. Bondeson L, Bonderson AG, Ljungberg O: Oxyphil tumors of the thyroid. *Ann Surg* 194: 677-80, 1981

16. Gosain AK, Clark OH: Hürthle cell neoplasm. *Arch Surg* 119:515-9, 1984
17. Johnson TL, Lloyd RV, Burney RE, Thompson NW: Hürthle cel throid tumors : An Immunohistochemical study. *Cancer* 59:107-12, 1987
18. Heimann P, Ljunggren JG: Oxyphil adenoma of the human thyroid: a morphological and biochemical study. *Cancer* 31:246-54, 1973
19. Tremblay G: Histochemical study of cytochrome oxidase and adenosine triphosphatase in Askanazy cells(C cells) of the human thyroid. *Lab Invest* 11:514-7, 1962
20. Tremblay G, Pearse AGE: Histochemistry of oxydative enzyme systems in the human thyroid with special reference to Askanazy cells. *J Pathol Bacteriol* 80:353-8, 1960
21. Harach HR, Bergholu U: Medullary(C cell) carcinoma of the thyroid with features of follicular oxyphilic tumors. *Histopathology* 13:645-56, 1988
22. Beckner M, Oertel J: Papillary carcinomas of the oxyphil cell subtype(abstract). *Lab Invest* 56:5A, 1987
23. Tompson NW, Duan EL, Batsakis JG, Nishiyama RH: Hürthle cell lesions of the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet* 139:555-60, 1974