

## 갑상선 수질암으로 오인된 갑상선 부신경절종 1예

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 이비인후과학교실  
이상연 · 이원용 · 정우진 · 안순현

= Abstract =

### Paraganglioma of the Thyroid Gland Mimicking Medullary Thyroid Carcinoma

Sang Yeon Lee, MD, Won Yong Lee, MD, Woo-Jin Jeong, MD, Soon-Hyun Ahn, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University College of Medicine,  
Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Paraganglioma of the thyroid is a neuroendocrine tumor originating from the neural crest. To our knowledge, only 32 cases of thyroid paraganglioma(TP) have been reported to date. TP is difficult to distinguish from medullary thyroid cancer(MTC), hence correct diagnosis is seldom obtained preoperatively. Although immunohistochemistry is helpful for confirmation of TP, these markers are not specific for differential diagnosis between TP and MTC. Therefore, an index of suspicion is important when encountered with MTC with unusual features, or given pathology with neuroendocrine features and unusual immunohistochemical findings. The authors report a case of TP misdiagnosed as MTC at preoperative work-up and intraoperative frozen section analysis, with a review of the literature. The case depicts various immunohistochemical characteristics of the tumor.

**KEY WORDS** : Thyroid paraganglioma · Medullary thyroid carcinoma · Immunohistochemistry.

## 서 론

두경부 영역에서 갑상선 부신경절종(thyroid paraganglioma)은 매우 드물고 천천히 자라는 신경내분비종양이다. 갑상선 부신경절종의 원인은 아직 명확하지 않으며 갑상선 피막 안에 있는 하부 후두 부신경절에서 기원한다고 생각하고 있으나 태아기에 부신 외에 존재하는 부신경절 조직들이 태생 후 퇴축되지 않고 종양을 발생시키는 것으로 주장하기도 한다.<sup>1)</sup> 두경부에서 발생하는 흔한 부신경절종은 경동맥소체종양(carotid body tumor), 고실정맥구종양(glomus tympanicum), 경정맥구종양(glomus jugulare)이다.<sup>2)</sup> 갑상선 부신경절종은 현재까지 전 세계적으로 단 32개의 증례가 보고되었고,<sup>3)</sup> 수술 전

세침흡인검사에서 갑상선 부신경절종이 갑상선 수질암으로 잘못 진단되었다는 보고가 있었다.<sup>3-5)</sup> 현재, 갑상선 부신경절종의 진단과 치료에 대해 많은 연구가 이루어지고 있으며, 특히 신경내분비 특징을 가진 갑상선 종양과의 감별을 위해 면역조직화학검사(immunohistochemistry)의 중요성이 대두되고 있다. 저자들은 갑상선 수질암으로 반복적으로 오인된 갑상선 부신경절종에 대해 보고하며 면역조직화학적 소견의 의미에 대해 알아보고자 한다.

## 증 례

74세 여성이 초음파 검사에서 우연히 발견된 갑상선 우엽의 결절로 내원하였다. 환자는 갑상선 질환과 경부 방사선 조사의 과거력이 없었고 갑상선 질환의 뚜렷한 가족력 또한 없었다. 환자는 어렸을 때 유행성 이하선염(mumps)을 앓은 과거력과 고혈압 외에는 특이 병력이 없었다. 신체검사상 환자의 갑상선 우엽에 무통성의 경계가 좋은 종괴가 만져졌으며 양측 성대의 움직임은 정상이었다. 수술 전 검사에서 혈압과 갑상선기능검

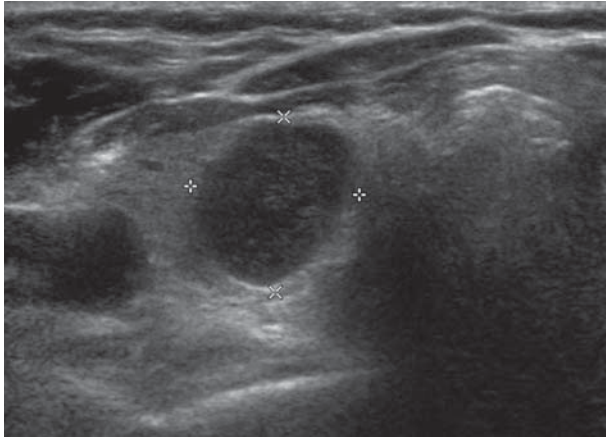
Received : November 1, 2012 / Revised : November 13, 2012

Accepted : November 14, 2012

교신저자 : 정우진, 463-707 경기도 성남시 분당구 구미동 300  
서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 이비인후과학교실  
전화 : (031) 787-7409 · 전송 : (031) 787-4057

E-mail : safar@snuh.org

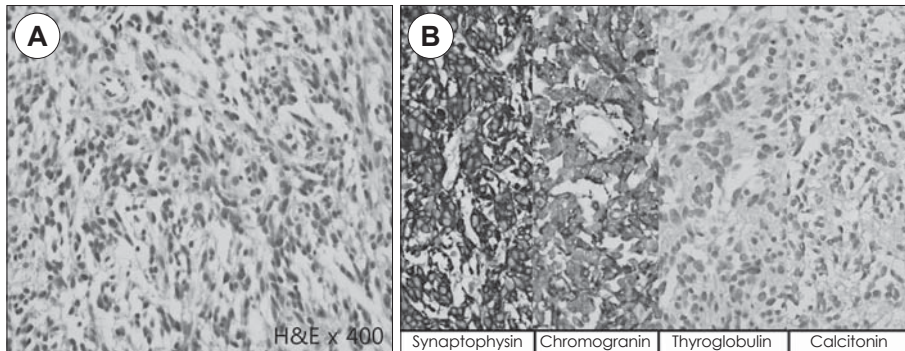
사 결과는 모두 정상이었으며, 혈중 calcitonin 수치 또한 정상 범위였다. 그 외 갑상선 초음파 검사, 경부 컴퓨터단층촬영과 중심부바늘생검(core needle biopsy)을 시행하였다. 갑상선 초음파 검사에서 크기 2.2cm의 저에코성의 결절이 발견되었으며 미세석회화는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 경부 컴퓨터단층촬영에서는 오른쪽 갑상선에 작은 결절이 발견되었으며 피막 밖으로의 침습은 보이지 않았고 양쪽 경부에서 비정상적인 림프절 소



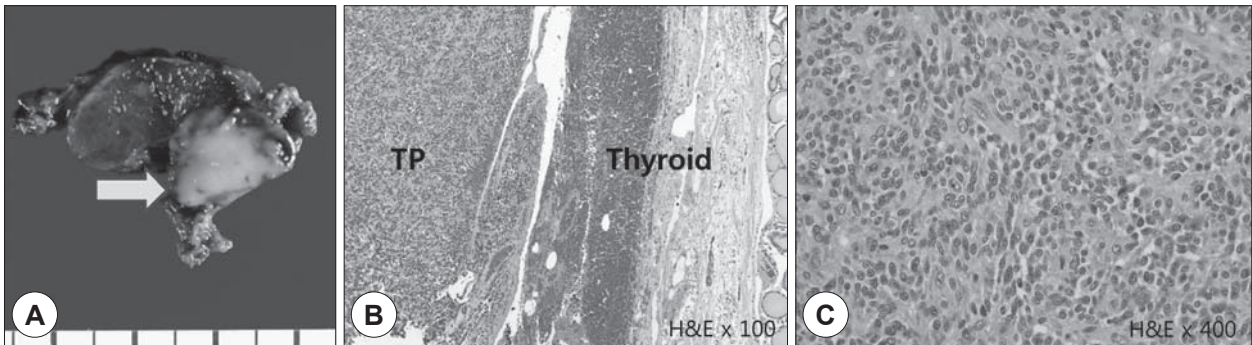
**Fig. 1.** Preoperative thyroid ultrasonography. Upper portion of the right thyroid shows a 2.2×1.3×1.3cm hypoechoic mass with well-defined margin, with no microcalcifications.

견을 관찰할 수 없었다. 중심부바늘생검에서 관찰되는 세포들은 느슨하게 밀집해 있었고, 타원형과 방추형 모양을 띄며 호산성 핵들을 가지고 있었으며(Fig. 2A), 면역조직화학염색에서 calcitonin은 약하게 염색되었다(Fig. 2B). 면역 과정의 문제로 인하여 몇 개의 세포에만 양성 소견이 나온 것으로 판단하였고, 갑상선 수질암으로 진단하였다. 상기 진단을 바탕으로 갑상선 전 절제술과 중심구역 림프절절제술을 시행하였으며 수술 중 시행한 갑상선 우엽의 동결절편 조직검사에서는 호산성 기질, 과염색성 세포 등이 관찰되었고, 수술 전 진단을 고려하여 갑상선 수질암으로 진단하였다.

술 후 얻은 조직의 육안 검사에서 경계가 분명한 1.5×1.3×1.3cm 크기의 연한 갈색 종괴가 갑상선 우엽 상부에 관찰되었는데(Fig. 3A), 종괴는 갑상선 조직 및 피막과 경계가 잘 지어져 있었다(Fig. 3B). 세포는 중간 크기 이상의 가늘고 긴 다각형 모양이었으며, 핵은 중등도의 다형성을 보였고 고른 염색질, 풍부한 호산성 세포질을 가졌다(Fig. 3C). 면역조직화학검사에서 chromogranin이 강하게 염색되었고synaptophysin이 발견되었으나 calcitonin은 음성이었다(Fig. 4A). 또한, S-100 protein은 지지세포(sustentacular cell)에서 양성 소견을 보였다(Fig. 4B). 그 외 TTF-1, galectin-3, thyroglobulin, cytokeratin은 음성 소견을 보였다(Fig. 4C). 상기 소견을 바탕으로 최종 외과 병리

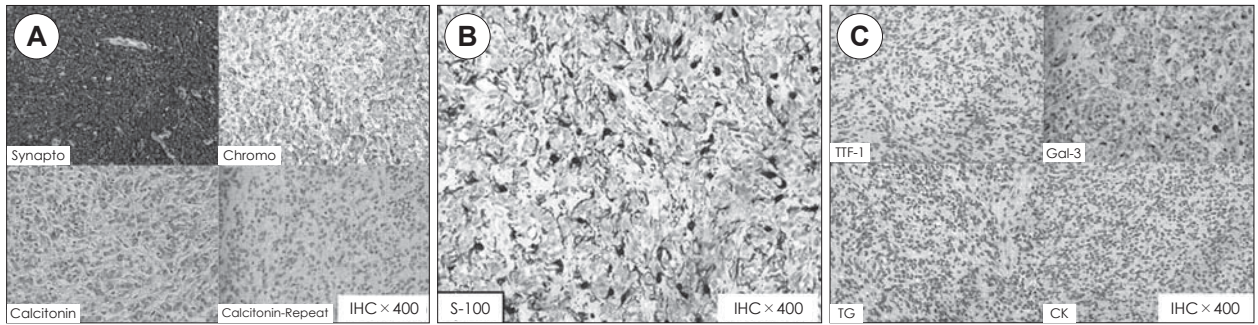


**Fig. 2.** A : Core needle biopsy. Loosely cohesive cells oval to spindle shape and having hyperchromatic nuclei are visible. The pattern is mixed with some nesting and some sheets(H&E, ×400). B : Immunohistochemistry. Representative features corresponding to the staining for the markers in preoperative TP. Synaptophysin, chromogranin, calcitonin is positive in a few cells. Thyroglobulin is negative.



**Fig. 3.** A : Gross appearance, the tumor is located perithyroid(arrows) and shows pale brown solid cut surface. B : Microscopic appearance of postoperative TP. Well defined margin of mass in the left side portion of this image is observed, proving it to be an extrathyroidal lesion. C : Growth pattern is mainly sheets with focal organoid, nesting pattern with scanty stroma. Cellular pattern is medium to large polygonal cells(focal spindling, abundant eosinophilic cytoplasm, fine chromatin pattern).





**Fig. 4.** Immunohistochemistry. Representative features corresponding to the staining for the markers in postoperative TP. A : Neuroendocrine markers such as synaptophysin and chromogranin are both positive but repeated calcitonin was negative. B : S-100 is positive for sustentacular cells. C : All thyroid related markers such as TTF-1, galectin-3, thyroglobulin are negative. Epithelial markers (also related to thyroid tumors) such as CK are also negative.

조직검사 결과는 갑상선 부신경절종으로 보고하였다. 술 후 환자는 경부 초음파 검사와 갑상선 기능검사로 추적관찰하였고 술 후 10개월째 재발은 없었으며 전이 여부를 알아보기 위해 촬영한 양전자단층촬영에서 자궁부속기에 SUV 6.3으로 과대사 되는 병변 외에 이상소견 관찰되지 않았다. 환자 정기적인 추적 관찰 및 부인과적 검진 예정이다.

## 고찰

갑상선 부신경절종은 매우 드문 종양으로 전세계적으로 현재까지 32예의 증례가 보고되었다.<sup>3)</sup> 임상적으로 대부분의 환자는 40~60세의 여성이며 남성에서 발견된 갑상선 부신경절종은 두 개의 증례에 불과하다.<sup>1,6,7)</sup> 본 증례는 74세의 여성으로 지금까지 보고된 사례 중 가장 고령의 환자이다.

갑상선 부신경절종의 경우 대부분 비기능성 종양으로 알려져 있으며 32개의 사례 중 대부분의 환자들이 갑상선 종괴와 초음파에서 발견된 갑상선 결절로 내원하며 3명의 환자만이 목부위 통증으로 내원하였다.<sup>2,3,8)</sup>

수술 후 갑상선 부신경절종으로 진단된 경우를 문헌 고찰해보았을 때, 수술 전에 세침바늘검사를 시행한 19개의 사례 중 4개에서는 진단이 되지 않았고 6개의 사례에서는 갑상선 수질암으로 의심되었으며 8개의 사례는 그 외 다른 질환으로 진단되었으며 1개의 사례에서만 갑상선 부신경절종으로 진단하였다.<sup>7)</sup> 국내에서 본 증례의 경우 보고된 증례 중 최초로 수술 전 중심부바늘생검을 시행하였으나 정확한 진단에 이르지 못하는 못하였다. 또한, 본 증례의 경우 국내에서 보고된 두번째 갑상선 부신경절종이며 술 전 갑상선 수질암으로 진단된 경우는 국내에서 아직 보고된 예가 없다.<sup>9)</sup>

지금까지 보고된 갑상선 부신경절종 32개의 증례 중 3명의 환자에서 동결절편 검사를 시행하였고, 2명의 환자에서 갑상선 수질암, 한 명의 환자에서 Hurthle cell 종양으로 보고되었다.<sup>10,11)</sup>

갑상선 부신경절종의 감별진단으로는 갑상선 수질암, 유리질 소주선종(hyalinizing trabecular adenoma), 전이성 카르시노이드 종양 등을 고려할 수 있다.<sup>12)</sup> 대부분의 증례에서 가장 흔

히 오진되는 것은 갑상선 수질암으로 특유의 세포소 모양이나 신경성 표지자에 염색되는 성질, 그리고 전자현미경상 신경분비과립을 보이는 등의 공통점이 관찰되기 때문에 감별진단에 어려움이 있다.<sup>13)</sup>

현재 갑상선 부신경절종을 정확히 진단하기 위한 연구들을 통해 면역조직화학염색의 중요성이 강조되고 있으며,<sup>4,5)</sup> chromogranin이나 synaptophysin과 같은 신경성 표지자에 대해 양성 반응을 보이고 S-100 단백질에 양성을 보이는 지지세포를 확인함으로써 진단을 내릴 수 있다. 한편, 갑상선 수질암의 경우는 대개 cytokeratin과 같은 상피성 표지자와 calcitonin에 대해 양성 소견을 보이고, congo red 염색에서 양성인 아밀로이드가 존재하며 S-100 단백질에 양성을 보이는 지지세포가 없다는 점으로 진단할 수 있다. 하지만 LaGuette 등<sup>11)</sup>에 의해 갑상선 부신경절종에서 cytokeratin과 calcitonin에 양성인 면역반응을 보이는 경우도 보고된 바 있다.

본 증례의 경우, 수술 전 중심부바늘생검을 통해 얻은 조직의 전자현미경 소견상 세포들은 느슨하게 밀집해 있었으며 타원형, 방추형 모양을 띠고 호산성으로 과립성인 핵들을 가지며 약간의 망상조직의 세포구 형태를 보이며 단순한 판 양상이 잘 구별이 되지 않는 증식소견을 보이고 있었고, 부신경절종을 시사하는 혈관의 섬세한 망상조직으로 구분되는 전형적인 세포구 형태(zellballen pattern)는 관찰되지 않았다(Fig. 2A). 그리고 수술 전에 시행한 면역조직화학검사에서 cytokeratin에 음성, synaptophysin, chromogranin, calcitonin에 양성 반응을 보였다(Fig. 2B). Calcitonin은 소수의 세포에서만 양성을 보였으나 이는 면역염색 과정의 오류로 몇 개의 세포에서만 양성 소견이 나온 것으로 판단하였고, 전자현미경 소견과 면역조직화학검사 소견을 바탕으로 갑상선 수질암으로 진단하였다.

수술 후 얻은 조직의 전자현미경 소견에서도 갑상선 부신경절종을 시사하는 혈관의 섬세한 망상조직으로 구분되는 전형적인 세포구 형태는 관찰되지 않았으나(Fig. 3C), 면역조직화학적 검사에서는 신경성 표지자인 chromogranin과 synaptophysin이 발견되었고 calcitonin에서는 음성 소견을 보였으며 (Fig. 4A), S-100 protein이 지지세포에서 양성 소견을 보였기

때문에 갑상선 부신경절종으로 최종 진단할 수 있었다(Fig. 4B).

갑상선 부신경절종은 대부분 양성이지만 악성으로 보고 되기도 한다.<sup>3)</sup> 조직학적으로 양성과 악성을 감별 진단하는 것은 매우 어렵다. 악성의 경우에는 괴사, 혈관 침범, 많은 유사분열을 보이는 경향이 있다.<sup>3)</sup> 그러나 몇몇 저자들은 양성과 악성에서 조직학적으로 차이를 보이지 않으며 악성을 시사하는 유일한 소견은 국소재발과 원격전이라고 주장한다.<sup>14)</sup> 본 증례는 수술절제부위의 침윤은 관찰되지 않고 병변은 우측의 갑상선 조직 및 피막과 경계가 좋은 소견을 보였다. 이는 갑상선 부신경절종이 갑상선 내부의 병변이 아닌 갑상선의 병변을 시사한다고 볼 수 있으며,<sup>15)</sup> 외과적 절제연의 침범과 림프절 전이, 혈관 침범, 괴사소견은 관찰되지 않았으며, 3/10 HPF의 유사분열 소견으로 본 환자의 경우 악성보다는 양성종양의 가능성이 크다.

갑상선 부신경절종의 치료는 국소 전이 여부에 관계없이 수술적으로 치료하는 것이 중요하다. 수술적 절제 후 재발된 경우는 보고되지 않았다. 하지만 대부분의 내분비계 종양의 경우 조직학적으로 양성과 양성의 구분이 표준화되어 있지 않고 신경륜에서 기원한 자율신경계의 부신경절 조직에서 발생하는 신경분비 종양으로 신체 내 여러 부위에 발생 가능하므로 장기적인 임상경과관찰이 필요하다.<sup>3,6)</sup>

## 결 론

갑상선의 부신경절종의 진단에 있어서 세포 흡인 조직검사는 큰 도움이 되지 못하는 것으로 알려져 있으며, 전자현미경 소견으로 갑상선 수질암과 감별하기 어렵다. 면역조직화학검사의 표지자들이 갑상선 부신경절종의 진단 및 감별진단에 가장 근본이 되지만, 전형적인 소견을 보이지 않는 예외적인 증례들이 종종 보고되고 있기 때문에 절대적인 진단 수단으로 이용할 수는 없다. 게다가 수술 전 시행한 세침흡입검사나 중심부바늘생검을 통해 얻은 조직을 통해서도 진단이 더욱 어려울 수 있다. 그러므로 신경 내분비 종양이 의심될 때는 갑상선에 부신경절종의 가능성을 인지하고 부신경절종을 감별진단에 포함시키는 것이 필요하겠다. 저자들은 두경부 영역에서 드문 질환이며 갑상선 수질암으로 오진될 수도 있는 갑상선 부신경절종에 대해 신경내분비적인 특징을 가지는 갑상선 종양과의 감별 및 면역조직화학염색을 이용한 진단과정과 의미에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어** : 갑상선 부신경절종 · 갑상선수질암 · 면역조직화학.

## References

1) Kronz JD, Argani P, Udelsman R, Silverberg L, Westra WH. Pa-

raganglioma of the thyroid: Two cases that clarify and expand the clinical spectrum. *Head & Neck*. 2000;22:621-625.

- 2) Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Benign paragangliomas: Clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5210-5216.
- 3) Armstrong MJ, Chiose SI, Carty SE, Hodak SP, Yip L. Thyroid paragangliomas are locally aggressive. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*. 2012;22:88-93.
- 4) Ferri E, Manconi R, Armato E, Ianniello F. Primary paraganglioma of thyroid gland: A clinicopathologic and immunohistochemical study with review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29:97-102.
- 5) Castelblanco E, Gallel P, Ros S, Valls J, De-Cubas AA, et al. Thyroid paraganglioma. Report of 3 cases and description of an immunohistochemical profile useful in the differential diagnosis with medullary thyroid carcinoma, based on complementary DNA array results. *Human Pathology*. 2012;43:1103-1112.
- 6) Tiong HY, White SA, Roop L, Furness PN, Nicholson ML. Paraganglioma-an unusual solitary nodule of the thyroid. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:720-721.
- 7) LaGuette J, Matias-Guiu X, Rosai J. Thyroid paraganglioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of three cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:748-753.
- 8) Hodge KM, Byers RM, Peters LJ. Paragangliomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;114:872-877.
- 9) Baek JJ, Lee YS, Kang CS, Sim SI, Lee KY. Paraganglioma of the Thyroid- A Case Report. *The Korean Journal of Pathology*. 2008;42:401-404.
- 10) Ashraf MJ, Azarpira N, Vasei M, Tavakol MH, Khademi B. Thyroid paraganglioma: Diagnostic pitfall in fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytologica*. 2008;52:745-747.
- 11) Plaza JA, Wakely PE Jr, Moran C, Fletcher CD, Suster S. Sclerosing paraganglioma: Report of 19 cases of an unusual variant of neuroendocrine tumor that may be mistaken for an aggressive malignant neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:7-12.
- 12) DeLellis RA. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon: IARC Press;2004.
- 13) Bockhorn M, Sheu SY, Frilling A, Molmenti E, Schmid KW, Broelsch CE. Paraganglioma-like medullary thyroid carcinoma: a rare entity. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*. 2005;15:1363-1367.
- 14) Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM. Paragangliomas of the head and neck region. A pathologic study of tumors from 71 patients. *Human Pathology*. 1979;10:191-218.
- 15) Schmit GD, Gorman B, van Heerden JA, Gharib H. Inferior laryngeal paraganglioma mimicking a primary thyroid tumor. *Endocr Pract*. 2006;12:432-435.