

A Case of Thyroid Granular Cell Tumor

Yong Hee Cho, Yong Bae Ji, Chang Myeon Song and Kyung Tae

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

갑상선에 발생한 과립세포종 1예

조용희 · 지용배 · 송창면 · 태 경

한양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received January 7, 2013

Revised March 8, 2013

Accepted March 14, 2013

Address for correspondence

Kyung Tae, MD

Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Hanyang University
College of Medicine,
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu,
Seoul 133-792, Korea
Tel +82-2-2290-8585
Fax +82-2-2293-3335
E-mail kytae@hanyang.ac.kr

Granular cell tumor is an uncommon neoplasm that can occur everywhere in the human body. Granular cell tumor of the thyroid gland is very rare and only eight cases of thyroid granular cell tumor have been reported. Histopathologically, granular cell tumor consists of large polygonal cells with small dark nuclei and abundant, fine, granular eosinophilic cytoplasm that show positive immunohistochemical staining using S-100 protein. Surgical excision is the treatment of choice for granular cell tumor. Recurrence is rare, but inadequate resection of granular cell tumor may cause local recurrence. We have experienced one case of thyroid granular cell tumor that we report here with a review of literatures.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57:108-11

Key Words Granular cell tumor · Thyroid.

서 론

증 례

과립세포종은 말초 신경조직의 신경초세포(Schwann cell)에서 기인하는 비교적 드물게 발생하는 종양으로, 조직학적으로 풍부한 호산성 과립세포질과 작고 둥근 핵으로 구성된다.¹⁻⁴⁾ 신체의 어느 부위에서나 발생할 수 있으며, 50%는 구강에서 발생하는데, 1/3은 설배부에, 나머지는 연구개, 구개수, 구순 점막 등에 발생한다.³⁾ 그 외의 호발부위는 흉벽, 상지 등이다.⁵⁾ 갑상선에 발생한 경우는 매우 드물어 전 세계적으로도 8예만이 보고되어 있다.^{1-4,6-9)} 영상학적 검사상, 다른 종류의 갑상선 종양과 비교하여 과립세포종을 의심케 하는 소견은 뚜렷하지 않으며, 진단을 위해 갑상선 세침흡인검사가 필수적이나, 이 또한 갑상선 여포종양이나 휘르트로 세포 종양(Hurthle cell neoplasm)과의 명확한 별이 매우 어렵다. 최근 저자들은 23세 여자 환자에서 갑상선 절제술 후 과립세포종으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

23세 여자 환자가 3년 전부터 전경부 종물이 있었으나, 특별한 치료 없이 지내던 중, 1주일 전부터 때때로 통증이 발생하여 내원하였다. 과거력상 선천성 특발성 백내장에 대한 수술을 13세 때 시행한 것 외에는 특이 병력은 없었다. 갑상선 초음파 검사에서는 우엽 하부에 1.8 cm 크기의 경계가 불분명한 현저한 저에코의 결절이 관찰되었고 기도와 넓은 면에 인접해 있었으며, 우엽 중앙부에도 1.1 cm 크기의 석회화를 동반한 저에코 결절이 관찰되었다. 그 외, 비교적 경계가 명확하며, 1.3~2.7 cm 크기의 다수의 부정형 결절이 좌측에도 여러 개 관찰되었다. 경부 전신화단층촬영에서도 갑상선 양측에 여러 개의 결절들을 확인할 수 있었으며, 이 결절들은 조영증강 되지 않았다(Fig. 1). 우엽 하부 결절의 세침흡인세포검사는 Bethesda system에 따라 “benign, consistent with a benign follicular nodule, with Hurthle cell change”로 보고되었다(Fig. 2). 갑상선 기능 검사는 정상 범위였다. 우엽 하부 결절은 경계가 불분명하며 현저한 저에코 소견으로, 초음파상 악성이 의

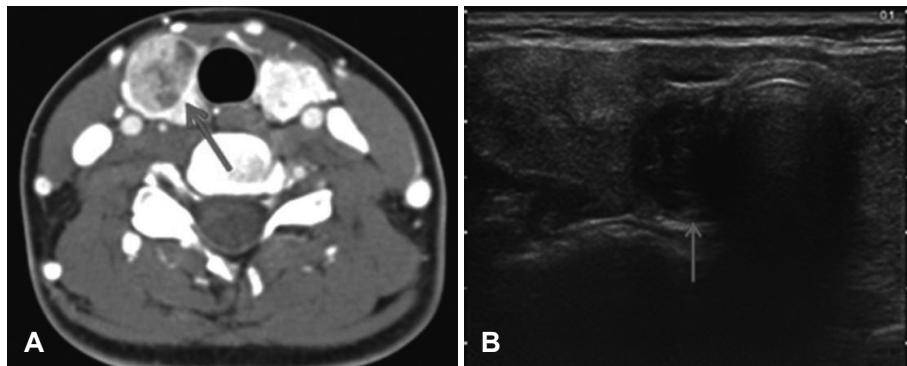


Fig. 1. Axial neck CT scan showing multiple thyroid nodules. Well-defined, ovoid, homogeneously non-enhancing solid mass was found at the posterior aspect of right lower thyroid (arrow)(A). Thyroid ultrasonography showing marked hypoechoic nodule in the lower portion of right thyroid gland (arrow)(B).

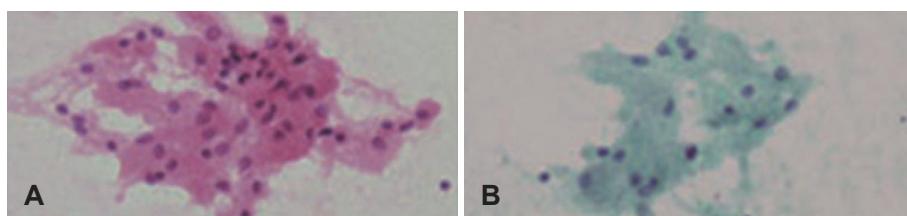


Fig. 2. Fine needle aspirate smear showing abundant granularity of the cytoplasm with uniform round to oval nuclei. H&E ($\times 400$)(A). Papanicolaou ($\times 400$)(B).

심스러운 결절이었으나, 세포검사상 양성 소견을 보여, 환자에게 6개월 후 추적관찰을 권하였다. 그러나 환자는 암일지 모른다는 두려움을 가지고 있어, 주기적인 추적관찰보다는 수술을 원하였다. 갑상선 수술 범위는, 갑상선 우엽 하부에 악성이 의심되는 결절이 있었으며, 갑상선 좌엽에도 초음파상 불확정(indeterminate) 결절이 여러 개 관찰되었기 때문에 갑상선 전절제술을 시행하였으며, 수술 중 동결절편검사에서 우엽의 결절은 과립세포종이 의심되는 양성결절로 보고되었다. 갑상선 우엽 하부의 결절은 옅은 노란색을 띠고 있었으며, 비교적 경계가 좋고 단단하였다. 병리 조직학적 검사상, 세포들은 다각형이며, 호산성 과립세포질이 풍부하였고, 둥근 핵을 가지고 있었다. 이들 세포들은 고형의 군집을 이루고 있었으며, 인접한 갑상선 조직으로 뻗어나가는 양상을 보였다. 특수 면역염색에서 Periodic acid-Schiff stain(PAS), S-100, neuron specific enolase, CD68에 양성이었고, glial fibrillary acidic protein과 thyroid transcription factor-1에서는 음성으로, 과립세포종에 해당하는 소견이었다(Fig. 3). 이외의 갑상선 양측 엽의 다른 발성 결절들은 선종 증식으로 진단되었다. 현재 술 후 1년째 재발 소견 없이 갑상선 호르몬을 투여하고 추적관찰 중이다.

고 쟈

과립세포종은 1926년 Abrikosoff¹⁰⁾가 근육에서 기원한 종양으로 주장하여 myoblastic myoma로 명명하였으나, 설배부, 성대, 피하조직 등에서도 발생하는 것이 밝혀져 1931년 granular cell myoblastoma로 명명되었다.^{1,8)} 이후 조직학적 연구가 진행됨에 따라 1935년 Feyrter는 신경에서 기원한다고 주장하였

으며, 이를 바탕으로 1949년 Fust와 Custer¹¹⁾는 granular cell neurofibroma라고 다시 명명하였다. 1962년 Fisher와 Wechsler는 전자현미경을 통해 신경초세포 기원임을 주장하며 granular cell schwannoma로 부르게 되었다.¹²⁾ 이후에도 많은 논란과 주장 속에 여러 가지 명명법이 혼용되어 사용되어 왔으나, 1971년 조직발생적인 기원은 미해결 상태로, World Health Organization에서 제안한 granular cell tumor라는 명칭으로 통일되었다.⁵⁾

조직학적으로 과립세포종의 세포는 큰 다각형이거나 둥근 형태로, 작고 어두운 핵과 풍부한 호산성과립 세포질로 이루어져 있으며, PAS 및 Sudan black B, p75, vimentin, calretinin, NKI/C3, inhibin- α , protein gene product 9.5 염색에 양성이다.^{2,9,13)} 또한, 말초신경섬유와 같이 S-100 단백에 양성으로, 과립세포종의 기원이 신경초세포라는 주장을 뒷받침하는 근거가 된다. 그러나, 병적 세포와 그 기원 세포가 반드시 같은 성질을 보인다고 볼 수 없다는 주장도 있어 그 기원에는 아직까지 논란이 있다. 10~30% 가량에서 가성상피증식증을 보이므로, 조직을 충분하게 얻지 못한 경우 평평세포암종으로 오인될 수 있다.^{4,9)}

과립세포종은 모든 연령대의 환자에서 나타날 수 있으나 30~50대 사이에 호발하며, 남자에 비해 여자에서 2배 정도 많고, 백인에 비해 흑인에서 4배 더 많이 발생한다.^{1,2)} 신체 어느 부위에서나 발생할 수 있으나, 구강에서 가장 호발하며, 특히 설배부가 가장 흔하여 모든 과립세포종의 23~28%, 구강내 과립세포종의 65~85% 정도를 차지한다.^{3,4,9)} 그 외 드물게 발생하는 부위로는 피부 및 피하 지방층이 많고, 드물게 내부 장기를 침범하며, 식도, 위장점막, 담도, 기관지, 심장, 방광, 뇌하수체, 여성

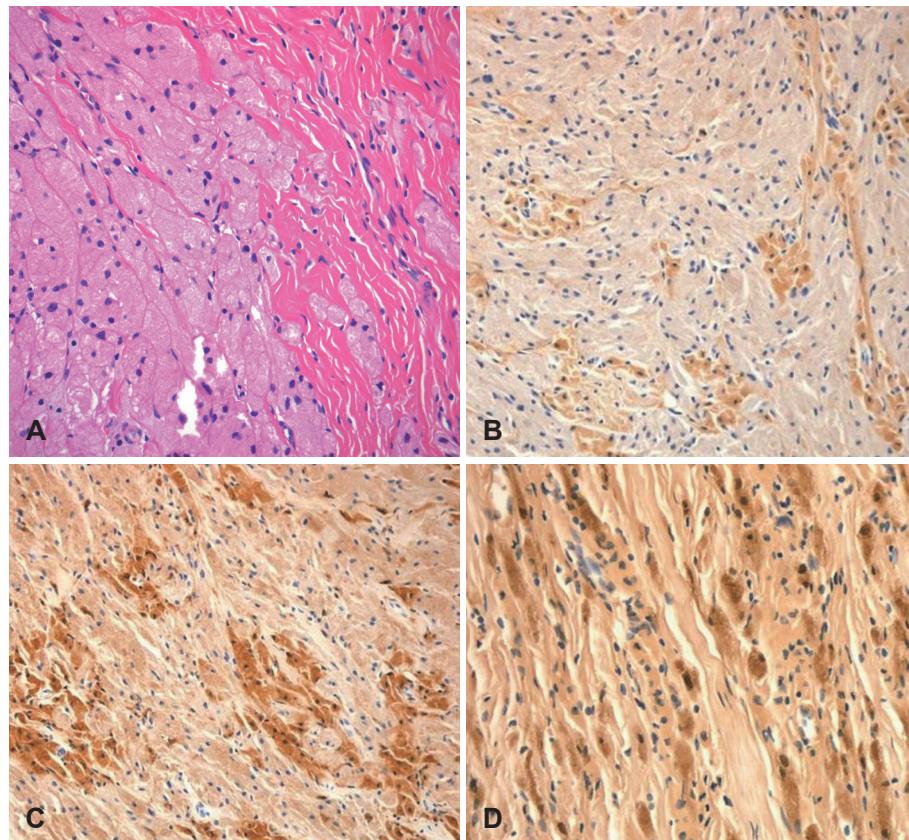


Fig. 3. Demonstration of immunohistochemical staining. Polygonal granular cells have distinct, eosinophilic granular cytoplasm and round uniform nuclei (H&E, $\times 400$)(A). Tumor cells are positive with immunohistochemical stain for NSE ($\times 200$)(B), CD68 ($\times 200$)(C) and S-100 protein ($\times 200$)(D). NSE: neuron specific enolase.

생식기 등에 발생한 예들이 보고된 바 있다.^{13,14)} 내부 장기에 발생한 경우에는 위치에 따라 다양한 증상이 발생할 수 있으나, 이외의 경우에는 대부분 무증상이다.^{2,5)} 눈에 발생하는 매우 드문 사례도 있으며, 외안근, 누낭, 안검, 결막에 발생할 수 있다. 그러나 수정체에 발생한 사례나, 백내장과의 연관성은 보고된 바 없다.¹⁵⁾

갑상선에 발생하는 경우는 세계적으로도 8예만이 보고되어 있을 정도로 매우 드물다. 앞서 보고된 8예의 갑상선 과립세포종 증례들을 살펴 보면, 성별은 여성이 7예, 남성이 1예였고, 연령은 12세에서 47세까지의 분포를 보였으며, 환자의 주소는 무증상 경부 종물이 6예, 무력감 및 심계항진 1예, 목의 충만감 1예였다. 크기는 1 cm부터 4.2 cm로 다양하였다.^{1-4,6-9)} 본 증례는 3년 전부터 무증상의 경부 종물을 알고 있었으나, 최근 때때로 통증이 유발되어 병원을 방문하게 되었으며, 진찰상 압통은 없었으며, 종양의 크기는 1.8 cm였다.

치료는 보존적 국소 절제술이 일차적인 치료 방침이며, 방사선 치료에는 잘 반응하지 않고, 오히려 악성화 가능성이 있어 시행하지 않는다.⁵⁾ 국소 재발의 혼란 원인은 부적절한 절제이므로, 충분한 절제를 시행하여야 하며, 발생 부위에 따라, 후두 또는 구강 내 병변 등은 CO₂ 레이저를 이용할 수 있다.¹⁴⁾ 불충분한 절제가 시행된 경우 5% 미만에서 재발하는 것으로 알려져 있다.^{5,9)}

본 증례에서는 과립세포종으로 진단된 갑상선 우엽 하부의 결절 외에도 양측 엽에 걸쳐 다수의 불확정 결절이 있었기에, 갑상선 전절제술을 시행하였고, 종양의 갑상선외 침범 등은 관찰되지 않아, 충분한 절제가 이루어진 것으로 판단된다.

악성 과립세포종은 1~3%로 보고되고 있으며, 평균직경은 4.0 cm에서 8.1 cm까지 다양하나, 대체로 양성 과립세포종에 비해 크다. 조직학적으로 세포의 다형질과 과염색질화, 고배율상 10개당 2개 이상의 핵분열상, 괴사, 출혈, 전이 등의 병리학적 소견이 있는 경우 악성 과립세포종으로 진단할 수 있으며, 임상적으로는 종양의 급속한 성장, 큰 크기, 주위조직으로의 침윤 등이 있는 경우 악성을 의심할 수 있다.^{3,4,8)} 악성 과립세포종은 국소절제와 함께 병변 주변부의 림프절도 같이 제거하여야 하며, 재발 또는 전이 여부를 주의 깊게 경과관찰 하여야 한다. 항암 화학요법이나 방사선 치료는 치료 반응이 좋지 않아 추천되지 않는다.⁵⁾

갑상선 주위의 기관 또는 조직에서 유래한 과립세포종이 갑상선에서 발생한 원발 종양으로 오진될 수 있으므로, 술 전 방사선학적인 검사와 수술 중 소견을 통하여 확인하여야 하며, 악성인 경우 종양의 전이 가능성이 있으므로, 필요시 광범위 절제 또는 술 후 방사선 치료 등을 고려할 수 있다.¹⁴⁾

갑상선에 발생한 증례가 매우 드물어, 술 전 세침흡인세포 검사를 통해 과립세포종을 진단하기는 어려우며, 과립세포종의 세침흡인세포검사를 통한 세포학적 특징에 대한 정의가 명확히 내려진 바는 없으나, 일반적으로 조직학적 특징과 마찬가지로 경계가 희미하고 균일한 형태의 세포질이 풍부한 큰 세포 내에 원형 내지는 타원형의 작은 핵이 존재한다고 보고되었다.⁸⁾ 본 증례에서도 갑상선 결절에 대해 수술 전 세침흡인세포검사를 시행하였으나, 휘르트로 세포 종양이나 양성 여포결절 내 낭성 변성을 갖는 대식세포, 비종양성 여포세포 등과의 구별이 어렵고, 발생 빈도상 과립세포종이 매우 적기 때문에 세포검사 결과는 benign, consistent with a benign follicular nodule로 보고되었으며, 휘르트로 세포 소견이 관찰됨을 덧붙여 언급하였다.^{13,14)} Harp와 Caraway⁷⁾는 세포학적 검사에서 과립세포종과 휘르트로 세포와의 차이점에 대해 기술하였는데, 휘르트로 세포 병변에서는, 핵이 더 크고 타원형보다는 원형이며, 핵소체가 잘 발달되어 있고, 세포질막의 경계가 보다 뚜렷하지만, 과립세포질 잔해는 잘 발견되지 않는 특징을 기술하였다. 그러나 이는 휘르트로 세포 종양, 양성 여포 결절 내 대식세포, 비종양성 여포세포 등과도 유사한 특징이므로, 발생률이 매우 드문 갑상선의 과립세포종으로 수술 전 세포검사를 통해 진단하는 것은 매우 어렵다.¹³⁾ 본 증례에서도 수술 전 세침흡인검사상 과립세포질이 풍부하며 둥글고 작은 핵을 갖는 세포 소견을 보여 전형적인 과립세포종의 조직학적 특징을 보였으나, 휘르트로 세포를 보이는 양성종양으로 진단되었다.

결론적으로 본 증례와 같이 영상학적 검사와 세침흡인세포 검사만으로 갑상선에 발생한 과립세포종을 진단하는 것은 매우 어렵지만, 세침흡인세포검사상 과립세포질이 풍부하며 둥글고 작은 핵을 갖는 세포 소견을 보이는 경우, 매우 드물지만 갑상선 과립세포종의 가능성을 고려해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Milias S, Hytioglou P, Kourtis D, Papadimitriou CS. Granular cell tumour of the thyroid gland. *Histopathology* 2004;44(2):190-1.
- Paproski SM, Owen DA. Granular cell tumor of the thyroid. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125(4):544-6.
- Baloch ZW, Martin S, Livolsi VA. Granular cell tumor of the thyroid: a case report. *Int J Surg Pathol* 2005;13(3):291-4.
- Cimino-Mathews A, Illei PB, Ali SZ. Atypical granular cell tumor of the thyroid: cytomorphic features on fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2011;39(8):608-11.
- Song HM, Nam SY, Kim SY, Choi SH. Granular cell tumors of the head and neck: a case report of 9 cases. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005;48(6):823-7.
- Chang SM, Wei CK, Tseng CE. The cytology of a thyroid granular cell tumor. *Endocr Pathol* 2009;20(2):137-40.
- Harp E, Caraway NP. FNA of thyroid granular cell tumor. *Diagn Cytopathol* 2013;41(9):825-8.
- Espinosa-de-Los-Monteros-Franco VA, Martínez-Madrigal F, Ortiz-Hidalgo C. Granular cell tumor (Abrikossoff tumor) of the thyroid gland. *Ann Diagn Pathol* 2009;13(4):269-71.
- Bowry M, Almeida B, Jeannon JP. Granular cell tumour of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Endocr Pathol* 2011;22(1):1-5.
- Abrikossoff A. Über Myome, ausgehend von der quergestreiften willkürlichen Muskulatur. *Virchows Arch Pathol Anat* 1926;260:215-33.
- Fust JA, Custer RP. On the neurogenesis of so-called granular cell myoblastoma. *Am J Clin Pathol* 1949;19(6):522-35.
- 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.
- Min KW, Paik SS, Jun YJ, Han H, Jang KS. Fine needle aspiration cytology of a granular cell tumour arising in the thyroid gland. *Cytopathology* 2012;23(6):411-2.
- Liu J, Krishnamouthy S. The importance of fine needle aspiration in conjunction with radiologic examination in the evaluation of granular cell tumor presenting as a thyroid mass: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(2):197-9.
- Poyraz CE, Kirathi H, Söylemezoğlu F. Granular cell tumor of the inferior rectus muscle. *Korean J Ophthalmol* 2009;23(1):43-5.