

A Case of Parathyroid Carcinoma Presenting as Brown Tumors

Joo Yul Choi, Young Bum Kim, Guk Haeng Lee, and Myung-Chul Lee

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

부갑상선암에 의해 전신에 발생한 갈색종 1예

최주열 · 김영범 · 이국행 · 이명철

한국원자력의학원 원자력병원 이비인후-두경부외과

Received March 10, 2014

Revised April 21, 2014

Accepted June 10, 2014

Address for correspondence

Myung-Chul Lee, MD, PhD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Korea Cancer Center Hospital,
75 Nowon-ro, Nowon-gu,
Seoul 139-706, Korea
Tel +82-2-970-2173
Fax +82-2-970-2450
E-mail lmc@hanmail.net

Carcinoma of the parathyroid gland has been reported as a rare disease occurring in 0.5 to 4% of patients with the primary hyperparathyroidism. Brown tumor is characterized as the terminal stage of remodeling processes during the primary or secondary hyperparathyroidism. Brown tumor induced by the primary hyperparathyroidism can commonly occur in the ribs, clavicle, and pelvic bone. We experienced a case of a 29-year old female patient, who had parathyroid carcinoma leading to primary hyperparathyroidism, followed by multiple Brown tumor. We present this case of parathyroid carcinoma with Brown tumors with a brief review of literature.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(8):562-6

Key Words Osteitis fibrosa cystica · Parathyroid carcinoma.

서 론

원발성 부갑상선암은 1904년 de Quevain¹⁾에 의해 최초 발표된 이후 전세계적으로 700여 증례만 보고²⁾될 정도로 드문 질환으로 초기에는 특이한 증상이 없으나 대부분 신결석, 대사성 골 병변 등을 수반한 합병증에 의해 발견된다.³⁾

대사성 골 병변, 즉 갈색종은 부갑상선 기능항진증에 의한 것으로 일차성의 경우 대부분 부갑상선 선종에 의해 발생하고 부갑상선암에 의한 경우는 5% 미만을 차지한다.⁴⁾ 갈색종은 부갑상선 호르몬의 만성적인 과다분비로 인해 국소적 골 파괴 활동이 빠르게 진행하여 지주 주위의 섬유화에 의해 생기는 미란성 골 병변으로, 일반적으로 부갑상선 기능항진증의 후기 증상으로 나타난다.⁵⁾ 주로 늑골, 쇄골, 골반, 하악골에 호발하며 상악골이나 경구개는 발생은 극히 드문 것으로 알려져 있다.^{6,7)}

본 증례는 원발성 부갑상선암에 의한 일차성 부갑상선 기능항진증으로 인해 두개골, 상악골을 포함하여 전신에 갈색종이

발생한 드문 경우로 국내에 보고된 바가 없고 갑상선 일엽 절제술 및 부갑상선 절제술을 통하여 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

29세 여자 환자가 내원 2주 전부터 심해진 전신통, 특히 허리 통증 및 고관절 통증과 좌측 전경부에 위치한 4 cm 가량의 종물을 주소로 내원하였다. 환자는 2년 전 제왕절개 외 특이 사항 없이 평소 건강하였고 내원 2주 전 출산 후 임신 중 있던 허리 통증이 심해져 시행한 자기공명영상(Fig. 1)에서 천골, 양측 골반과 대퇴골 등에 골감소증 소견을 보여 다발성 골수종, 암종의 다발성 골전이, 갈색종 등의 의심⁸⁾ 하에 본원 혈액종양 내과로 전원되었다. 내원 당시 시행한 혈액검사상에서 혈청 칼슘 13.5 mg/dL(참고치: 8.6~10.2), 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase) 672 U/L(참고치: 35~104)로 상승되어 있었고 혈청 인산염은 1.8 mg/dL(참고치: 2.7~4.5)로 감소되어 있었다.

베타 2 마이크로글로불린 수치는 3.26 mg/L(참고치: 0.76~2.13)로 약간 상승되어 있었으나 혈청과 소변 검사에서 시행한 단백질 전기영동검사(protein electrophoresis)상 단세포군 감마글로불린병증(monoclonal gammopathy)의 소견이 없어 다



Fig. 1. Magnetic resonance imaging (T2-weighted image) of Brown tumor. T2-weighted image of coronal MRI demonstrates intermediate-high signal intensity in lower lumbar spines, sacrum, both pelvic bones, and both femora, which were homogeneous and some peripherally enhancing lesions (white arrows).

발성 골수종을 감별할 수 있었다. 또한, 암배아항원(carcino-embryonic antigen) 2.83 ng/mL(참고치: 0~4.6), 알파태아단백질(alpha-fetoprotein) 6.74 IU/mL(참고치: ≤ 13) 등의 각종 암표지자 검사에서 정상 수치를 보여 암종으로 인한 골전이의 가능성도 배제할 수 있었다. 혈중 요소 질소 수치는 16.8 mg/dL(참고치: 6.0~20.0), 혈중 크레아티닌 수치는 0.8 mg/dL(참고치: 0.5~0.9)로 신기능은 정상 범위였다. 부갑상선 결절에 대한 평가를 위해 시행한 Tc-99m methoxyisobutylisonitrile(MIBI) 부갑상선 스캔의 15분과 3시간에 촬영한 영상에서 좌측 부갑상선 부위의 흡수 증가소견이 유지되어 부갑상선과기능에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2). 혈액 검사상 부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone, intact PTH) 수치도 942.3 pg/mL(참고치: 14~72)로 증가되어 있었다. 전경부 종물에 대한 검사를 위해 경부 초음파촬영을 시행(Fig. 3A)하여 좌측 갑상선 부위에 54 mm 크기의 고형과 낭종 혼합형 결절이 발견되어 세침흡인생검을 시행하였고 면역병리검사까지 시행한 결과 부갑상선 조직으로 확인되었다. 부갑상선 종물의 감별을 위하여 시행한 경부 컴퓨터단층촬영에서 좌측 부갑상선 종물이 갑상선을 누르고 있는 소견을 보이나 갑상선을 포함한

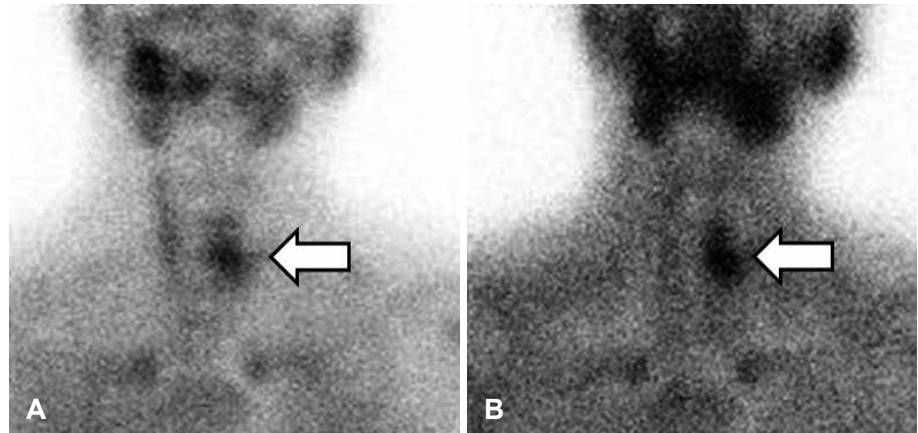


Fig. 2. Tc-99m MIBI parathyroid scan, 15 minutes (A) and 3 hours (B). Radioactive uptake on left upper portion remains on 3 hours delayed scan (white arrows). MIBI: methoxyisobutylisonitrile.

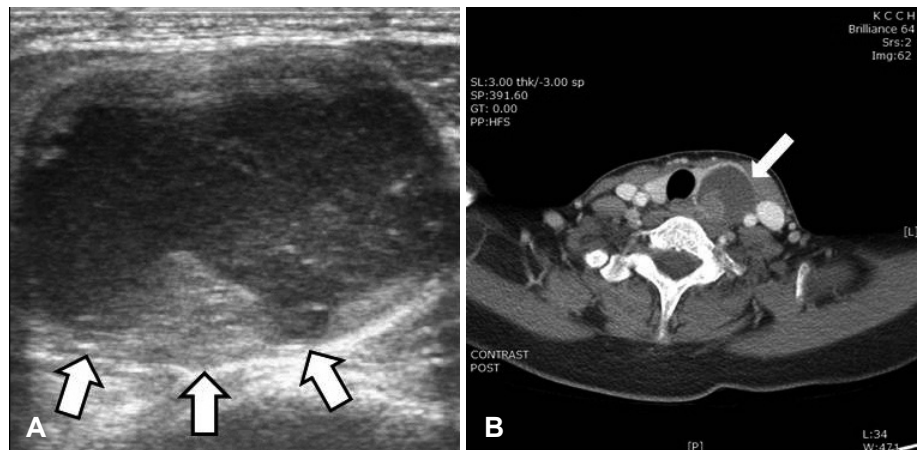


Fig. 3. Neck ultrasonographic (A) and CT (B) findings of thyroid mass. Both images show 54×35×26 mm solid and cystic nodular hyperplasia in left thyroid lobe (white arrows).

주변조직으로의 침윤 소견은 관찰되지 않았고, 경부 림프절 비대 소견은 없었다(Fig. 3B). 전이성 골 병변과의 감별을 위해 양전자방출단층촬영과 골 조직 생검을 시행하였다. 양전자방출단층촬영에서 하악골, 경추에서 요추를 포함한 척추 전체, 양측 쇄골, 상완골, 요골, 척골, 늑골, 골반과 대퇴골 등 거의 전신에 걸쳐 대사 항진 소견을 보였다(Fig. 4). 우측 장골에서 시행한 골 조직 검사에서 헤마톡실린-에오진염색(hematoxylin-eosin stain)상 다핵 거대 세포와 골의 재형성 소견이 관찰되었다(Fig. 5). 이상의 검사 소견을 종합하여 다발성 골수종

이나 전이성 골 병변보다는 부갑상선 선종 혹은 암종으로 인한 일차성 부갑상선 기능항진증 기원의 갈색종을 의심해 볼 수 있었다.

환자는 이비인후과로 전과되어 부갑상선 종양 절제술 및 갑

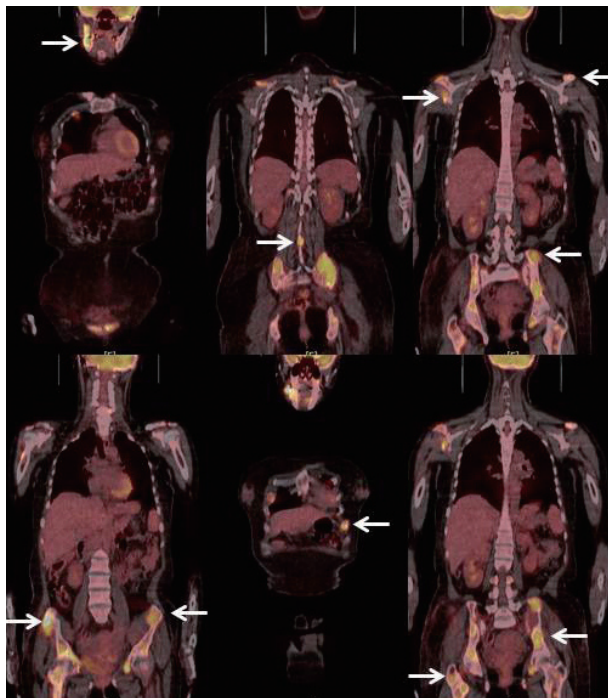


Fig. 4. Coronal sections of positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) scan at Brown tumor. PET-CT scan shows increased uptake of multiple focal hypermetabolic lesions. Hypermetabolic lesions (white arrows) are found in mandible, lower spines, both scapula, both humeri, both ribs, both pelvic bones, and both femora.

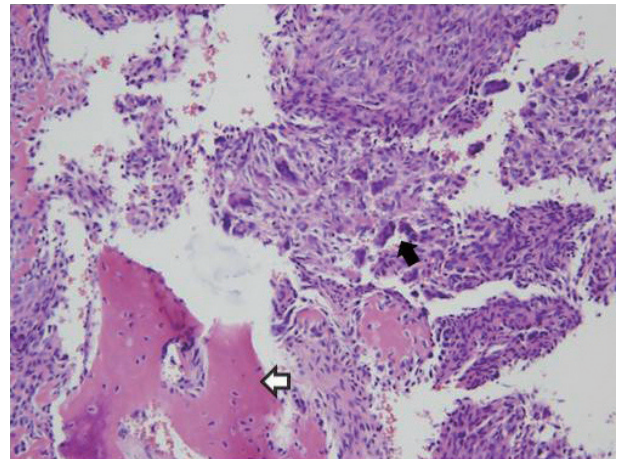


Fig. 5. Pathologic findings of Brown tumor (hematoxylin-eosin stain, $\times 100$). Pathologic findings show the clustered giant cells (black arrow) and remodeling bone (white arrow).



Fig. 6. Intraoperative finding of parathyroid carcinoma. Bluish mass around the left upper part of thyroid lobe was adhered to thyroid gland, so en bloc excision with left lobe of thyroid was performed.

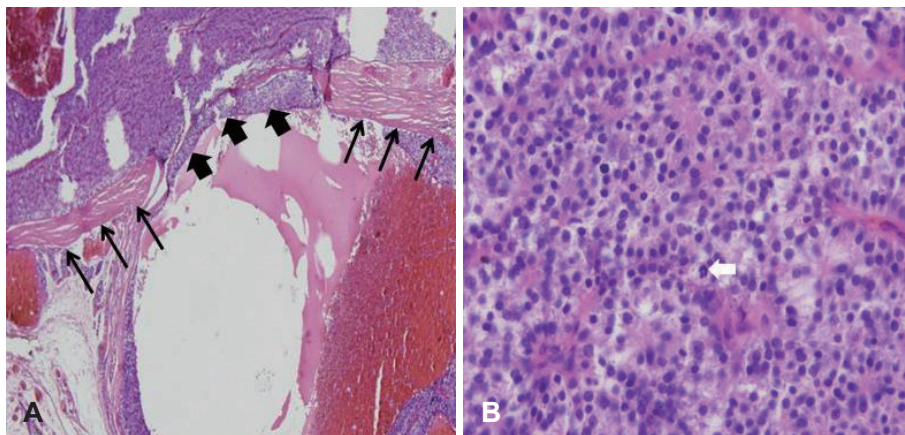


Fig. 7. Pathologic findings of parathyroid carcinoma. They show infiltration of main parathyroid carcinoma (black short arrows) through the capsule (black long arrows)(hematoxylin-eosin stain, $\times 100$)(A). White arrow shows mitotic figure (hematoxylin-eosin stain, $\times 200$)(B).

상선 좌엽 절제술을 시행받았다. 전신마취하에 갑상선 좌엽과 함께 종물을 완전히 제거하였으며 종물은 5×3.5 cm 크기로 상부갑상선으로 추정되는 위치에 있었다. 종물은 갑상선 피막에 유착이 심하여 따로 박리할 수 없어 갑상선 좌엽을 포함하여 절제하였다(Fig. 6). 부갑상선 종물은 갑상선 피막을 제외하고 다른 주변 조직으로의 유착은 관찰되지 않았고 술 전 시행한 경부 CT상 림프절 비대 소견이 없어 부갑상선 암종의 가능성은 많지 않다고 생각하여 수술 중 동결절편검사와 주변 림프절 청소술은 시행하지 않았다. 종물 제거 직후, 5분 간격으로 4번 부갑상선 호르몬을 검사하였다. 술 전 942.3 pg/mL(참고치: 14~72)였던 부갑상선 호르몬은 제거 직후 245.2 pg/mL, 제거 20분 후 95.2 pg/mL까지 감소하여 수술을 종료하였다. 헤마톡실린-에오진염색(hematoxylin-eosin stain)으로 시행한 조직 검사 결과 갑상선내 부갑상선 악성종양으로 최종 진단되었다(Fig. 7).

환자는 경구 칼슘 및 비타민 D를 투여 중으로 술 후 6개월에 시행한 양전자방출단층촬영 상 이전의 골 대사 항진 소견이 모두 소실되었고 혈청 칼슘 9.3 mg/dL(참고치: 8.6~10.2), 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase) 114 U/L(참고치: 35~104), 혈청 인산염은 3.4 mg/dL(참고치: 2.7~4.5), 부갑상선 호르몬(intact PTH) 수치가 35.4 pg/mL(참고치: 14~72)로 정상화되어 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

부갑상선암에 의한 일차성 부갑상선 기능항진증의 빈도는 전체 5% 미만으로 알려져 있다.⁴⁾ 임상증상 발현의 빈도는 골 병변(62%), 전경부 종물(31%), 요로 결석 등 신질환(30%) 순으로 알려져 있다.⁹⁾ 일차성 부갑상선 기능항진증은 초기에는 특이한 증상이 없다가 일반적으로 골격과 신장에 의한 합병증에 의해 발견된다. 신장에서의 발현은 신결석의 생성 혹은 신장 실질에 칼슘-인 복합체 침착에 의한 증상으로 나타나고 골격에서는 부갑상선 호르몬의 영향으로 갈색종의 형태로 나타난다.

갈색종, 즉 낭성 섬유성 골염은 von Recklinghausen에 의해 처음으로 기술되었다.¹⁰⁾ 갈색종은 보통 서서히 자라고 통증을 동반한 형태로 나타나며 그 증상의 정도는 종양의 크기와 위치에 따라 달라진다. 이는 파골 세포의 골파괴적 활동에 의한 국소적인 골소실 병변으로 인한 것이다.²⁾ 단일 또는 다수의 병변으로 어느 뼈에서든지 나타날 수 있고, 주로 골반, 늑골, 쇄골, 하악골 및 사지의 골에서 발생하며^{10,11)} 상악골, 경구개 및 척추의 침범은 점차 증가되는 추세라고 보고되고 있다.⁹⁾ 골소실 병변은 임상적으로 통증을 동반한 종괴의 형태로 나타나며 천천히 그러나 공격적으로 성장하여 주위 조직을 파괴시

킬 수 있지만 전이는 하지 않는다. 다발성의 골용해 병변으로 인해 다발성 골수종, 전이성 암종과 감별을 요한다.

국내에 보고된 갈색종 3예는 각각 경구개와 하악골의 외적 변형을 야기한 경우와 상악골 및 안면부의 변형없이 상악동 내부에 위치한 경우였다. 이번 증례는 기존에 보고된 예처럼 단일 병변이 아닌 전신에 걸쳐 다발성으로 발생되어 최초에는 갈색종보다는 전이성 암종에 의한 골 병변이나 다발성 골수종이 의심된 경우였다.

부갑상선 선종과 구별되는 부갑상선 암종의 조직학적 특징은 세포유사분열의 존재, 두꺼운 섬유대, 특히 피막과 혈관 침범의 소견이 있어야 한다.⁹⁾ 본 증례에서도 조직검사 결과 이러한 소견을 확인할 수 있었다(Fig. 7). 일차성 부갑상선 기능항진증의 경우 비교적 초기에 갈색종이 발생할 수 있기 때문에 병변의 생검이 요구된다.^{12,13)} 갈색종의 경우 골주의 감소 및 거대 다핵 파골세포의 증가, 정상 세포와 골수 성분의 섬유 조직으로의 대체와 그로 인한 미성숙골의 출현 등을 관찰할 수 있으나 다른 거대세포 병변과의 조직학적 감별은 어렵다고 알려져 있다.¹²⁾ 본 증례에서는 장골에서 생검을 시행하였고 거대 세포들이 모여 있는 부분과 연분홍색의 미성숙골이 관찰되어 갈색종에 합당한 소견을 보였다(Fig. 5).

부갑상선암은 다른 원발성 부갑상선 기능항진증에 비해 증상이 심하다. 주요 증상으로 구갈과 다뇨, 근육통, 관절통, 체중감소 등이 있으며, 재발성 체장염, 소화성 궤양, 빈혈 등도 발생할 수 있다.⁴⁾ 부갑상선암의 경우 혈청 칼슘이 14~15 mg/dL 이상으로 크게 증가되고 부갑상선 호르몬은 평균적으로 정상 상한선의 5~10배로 증가되며 75배까지 증가하는 경우도 있다고 알려져 있으나 일반적으로 혈액 검사 소견만으로 부갑상선 기능항진증의 다른 원인과 감별하기는 어렵다.¹⁴⁾ 부갑상선 병변의 위치를 찾기 위해 초음파, 전산화단층촬영, Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔 등이 사용된다. 경부초음파 소견에서 주위 조직의 침습 소견이 있거나 종양의 경계가 불분명한 경우 악성을 의심할 수 있으나²⁾ 현실적으로 수술 전 검사나 수술 중 동결절편을 포함한 어떠한 검사를 통해서도 수술 전 또는 수술 중에 부갑상선암으로 확진하는 것은 불가능하다고 한 문헌도 있다.^{4,15)} 그러므로 영상 및 혈액 검사 소견만으로 암종을 확신할 수는 없으며 수술시 주위 조직 침범이 있거나 림프절 전이가 있을 경우 가장 확실하게 암종을 의심할 수 있다. 따라서 일차성 부갑상선 기능항진증의 수술시에는 반드시 부갑상선 암종의 가능성을 고려해야 하며 의심될 경우 동측 갑상선엽을 포함한 광범위 절제를 시행하여야 한다.¹⁶⁾

본 증례에서는 세침흡인검사나 영상 검사를 통해 부갑상선 병변을 확인하였고 혈청 칼슘 13.5 mg/dL, 부갑상선 호르몬 942.3 pg/mL로 증가되어 암종을 어느 정도 의심할 수 있었다.

수술 당시 경부림프절 전이 소견은 없었으나 주위 조직과 유착이 심하여 부갑상선 암종에 합당한 소견으로 생각되었다.

부갑상선암의 예후는 Hundahl 등¹⁷⁾의 보고에 의하면 5년, 10년 생존율이 각각 85.5%, 49.1%이다. 재발할 경우 첫 치료 후 65% 이상에서 3년 이내에 재발하고, 대부분(60%) 이전 수술 후 잔존암에 의한 고칼슘혈증과 수반될 수 있는 증상의 형태로 나타난다.³⁾ 잔존암이 많이 발견되는 부위는 경부(68%), 종격동(16%)의 순이며, 재발시 재수술을 통하여 잔존암을 제거하는 것이 가장 중요한 치료 방법이다. 재발률을 낮추기 위해서 방사선 치료를 시도해 볼 수 있으나 부갑상선 암종은 방사선 치료에 효과적이지 않다고 알려져 있다.^{3,4)} 그러므로 술 후 혈청 칼슘과 부갑상선 호르몬을 주기적으로 검사하여 재발을 확인해야 한다.⁴⁾ 부갑상선 절제술 후 갈색종의 자발적 소실을 기대할 수도 있으나 아직 논란의 여지가 많으며 자발적 소실에 소요되는 기간도 수개월에서 수년까지 다양하게 보고되어 있다.⁶⁾

환자는 술 후 6개월에 시행한 양전자방출단층촬영 상 이전에 관찰되던 골 병변들의 대사 항진 소견이 소실되었고 크기도 줄었으며 혈청 검사 상 부갑상선 호르몬과 칼슘, 인 수치 모두 정상 범위를 유지하고 있어 재발의 징후를 보이지 않고 외래 추적 관찰 중이다. 저자들은 부갑상선 암종에 의한 일차성 부갑상선 기능항진증 환자의 전신에 발생한 갈색종을 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) de Quevain F. Parastruma maligna aberrata. Deutsche Zeitschrift Fuer Chirurgie 1904;100:334-52.
- 2) Thompson SD, Prichard AJ. The management of parathyroid carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12(2):93-7.
- 3) Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. Medicine (Baltimore) 1992;71(4):197-205.
- 4) Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(2):485-93.
- 5) Leal CT, Lacativa PG, Gomes EM, Nunes RC, Costa FL, Gandelmann IH, et al. Surgical approach and clinical outcome of a deforming brown tumor at the maxilla in a patient with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006; 50(5):963-7.
- 6) Chun BJ, Lee MH, Noh HL, Park YJ. A case of brown tumor of the hard palate in association with primary hyperparathyroidism. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2009;52(7):612-5.
- 7) Keyser JS, Postma GN. Brown tumor of the mandible. Am J Otolaryngol 1996;17(6):407-10.
- 8) Cantwell K, Press HC Jr, Anderson JE. Multiple osteolytic lesions of bone. J Natl Med Assoc 1978;70(4):286-8.
- 9) Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. Cancer 1973;31(3):600-5.
- 10) Pinar Sumer A, Arik N, Sumer M, Karagoz F. A rare complication of secondary hyperparathyroidism. Brown tumor of the maxilla and mandible. Saudi Med J 2004;25(12):2010-2.
- 11) Daniels JS. Primary hyperparathyroidism presenting as a palatal brown tumor. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;98(4):409-13.
- 12) Fineman I, Johnson JP, Di-Patre PL, Sandhu H. Chronic renal failure causing brown tumors and myelopathy. Case report and review of pathophysiology and treatment. J Neurosurg 1999;90(2 Suppl):242-6.
- 13) Buchwald PC, Westin G, Akerström G. Vitamin D in normal and pathological parathyroid glands: new prospects for treating hyperparathyroidism (review). Int J Mol Med 2005;15(4):701-6.
- 14) Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: an update and review. World J Surg 1991; 15(6):738-44.
- 15) Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correct management. World J Surg 1998;22(12):1225-30.
- 16) Tae K, Lee YS, Kim KR, Lee HS, Park DW, Park YS, et al. Radiologic diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 2006;49(7):733-9.
- 17) Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer 1999;86(3):538-44.