

## 유전분 갑상선종 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

박근용 · 박기락 · 한성엽 · 조성래 · 이인규  
강영우 · 박성배 · 김현철 · 김상표<sup>1</sup> · 권건영<sup>1</sup>

### Amyloid Goiter

Keun Yong Park, M.D., Ki Lack Park, M.D., Seung Yeup Han, M.D., Sung Rae Cho, M.D.,  
Kyu Lee, M.D., Young Woo Kang, M.D., Sung Bae Park, M.D., Hyun Chul Kim, M.D.,  
Sang Pyo Kim, M.D.<sup>1</sup> and Kun Young Kwon, M.D.<sup>1</sup>

*Department of Internal Medicine and Department of Pathology<sup>1</sup>,  
Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

### ABSTRACT

Amyloidosis is a systemic disorder of unknown etiology. The pathophysiological process is caused by deposition of amyloid fibrils in tissues of the body. Almost any organ in the body can be affected, but amyloid goiter is a very rare presentation.

A definitive diagnosis of amyloidosis requires tissue examination using special stains and electron microscopy. We had recently experienced a case of 62 year-old man who was found to have amyloid goiter after thyroid surgery.

The patient was admitted Keimyung University Medical Center for evaluation of rapid growing thyroid mass and lobectomy of right thyroid gland was performed.

The light microscopic finding showed eosinophilic hyalinized stroma containing one thick-walled blood vessel in the hematoxyline and eosin stain. Congo-red stain on polarized light showed apple-green birefringence of amyloid in thyroid and abdominal fat tissues. Using the PAP method, nodular deposits of amyloid in the stroma and blood vessels are stained positively with anti-AA serum. Electron microscopic finding showed randomly arranged and nonbranching fibrillary rods in the stroma(J Kor Soc Endocrinol 10:125~130, 1995).

**Key Words:** Amyloid goiter, Congo-red stain

### 서 론

유전분증은 염증성, 유전적 또는 암질환과 동반되어

불용성의 섬유당단백인 유전분이 신체조직에 전신적 또는 국소적으로 침착되어 주로 장기의비대 또는 기능 장애를 야기하는 만성침윤성 질환으로 다양한 임상적 소견, 기전, 생화학적, 면역학적 특징을 가지며 생검에

서 얻어진 조직의 특수염색 및 전자현미경적 소견으로 확진이 가능하다[1~4].

갑상선의 유전분 침윤은 1855년 Rokitansky에 의하여 처음 보고 되었고[5], 유전분증의 약 50%에서 갑상선 침윤을 보인다고 알려져 있다[6]. 그러나 유전분증에 의한 갑상선 비대는 매우 드물며[7], 1858년 Beckman에 의해서 처음으로 기술 되었고, 1904년 Eiselberg가 이를 amyloid goiter라고 최초로 명명하였다[5]. 이후 Rukavina 등은 유전분증에 의한 갑상선 비대는 0.04%에서만 발견되었다고 보고 하였다[8].

갑상선 유전분증에 대한 외국보고에서는 갑상선 수질암과 동반된 유전분증과 Myeloma에 의한 유전분증 등의 다수가 보고 되어 있고[9,10], 국내에서는 유 등[11], 이 등[12]이 갑상선 유전분증을 보고 하였다. 저자들은 최근에 급작스럽게 비대된 갑상선 종창과 체중 감소를 호소하는 62세 남자 환자에서 갑상선 우엽절제술을 시행하여 유전분 갑상선종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 한 0 봉 (61세, 남자).

**주 소:** 무통성 전경부 종창.

**현병력:** 1개월전 갑자기 생긴 우측 경부의 종창으로 내원하였다. 환자는 빈맥이나 피곤감 등은 없었으나 체중감소가 2개월에 걸쳐 약 4kg정도 있었다. 외래에서 시행한 갑상선 우엽의 세침 흡인 검사에서 여포세포 이외에는 특이 소견을 찾을 수가 없었고, 갑상선 호르몬 제로 약 3개월간 억제요법중 종물의 크기 변화가 없고 체중감소가 지속되어 수술하기 위해 입원하였다.

**가족력:** 특이 사항 없음.

**이학적소견:** 내원시 체온은 36.4℃, 맥박수는 84회/분, 호흡수는 18회/분, 혈압은 120/80mmHg 였으며 의식은 명료하였다. 결막은 창백해 보이지 않았고 전경부에 무통성의 직경 3cm 크기의 종괴가 만져졌다. 촉진상 표면은 평활하였으며 단단하고 주위와 경계가 분명하였으며 주위조직에 고정되어 있지 않았다. 흉부촉진 및 청진상 이상소견은 없었고 복부 이학적 검사에서도 특이소견은 없었다. 사지에서도 부종이나 홍반 및 수지

진전은 관찰되지 않았다.

**검사실소견:** 입원시 말초혈액 검사상 백혈구 7050/mm<sup>3</sup>, 혈액소 14.0g/dl, 혈소판 178,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강 속도는 3mm/hr였다. 뇨화학 검사상 혈뇨 및 단백뇨는 없었으며, 생화학 검사상 총단백은 7.2g/dl, 알부민 4.2g/dl, 총콜레스테롤 231mg/dl, BUN 및 크레아티닌은 각각 16mg/dl 및 1.6mg/dl 이었다. 혈청Calcitonin지 및 전해질은 정상이었고, 흉부 방사선 및 복부 방사선 촬영상 특이소견은 없었다.

내원시 시행한 갑상선기능 검사상 T<sub>3</sub>: 154.62ng/dl, T<sub>4</sub>: 10.62ug/dl, TSH: 0.38uIU/ml으로 정상 이었고 갑상선 주사에서는 우측 갑상선에 냉결절 소견을 보였고 좌측 갑상선에서는 정상소견을 나타내었다. 항 미소체 항체, 항 티로글로불린 항체, 항 갑상선 자극 호르몬 수용체 항체, antinuclear antibody(ANA) 및 RA test는 음성이었다.

처음 내원하여 실시한 갑상선 초음파 검사상 우측 갑상선에 주위에 고형 결절을 동반한 경계가 분명한 낭포성 종괴가 있었으며 낭포막을 따라서 석회 침착 소견을 나타내었고, 약 3개월후 수술직전에 시행한 초음파 검사에서는 우측 갑상선의 낭포성 종괴의 크기변화는 없었으나 저에코도(hypoechoic)를 보이는 다수의 소결절이 보였다

**병리조직소견:** 본 증례에서는 갑상선 절제술 후 얻어진 갑상선 조직 및 복부지방 흡인술을 시행하여

**Fig. 1.** Thyroid follicles lined by flat or cuboidal epithelium are separated by eosinophilic hyalinized stroma containing one thick-walled blood vessel (arrow), H&E, ×100.

Fig. 2. Well identified green birefringent amyloid material (arrows) on polarizing microscope. Congo-red,  $\times 200$ .

Fig. 4. Ultrastructurally the amyloid material present a feltwork of delicate fibrils. Uramyl acetate and lead citrate.  $\times 48,000$ .

Fig. 3. Multiple amyloid deposits(arrows) are well identified in abdominal fat tissue. Congo-red,  $\times 100$ .

Fig. 5. Strongly stained amyloid(AA type) material (arrows) on immunohisto chemistry,  $\times 200$ .

Congo-red 염색후 갑상선 follicle주위 및 소혈관주위에서 apple-green 복굴절을 관찰할 수 있었으나 다량의 지방침착은 관찰할 수 없었고(Fig. 1, 2, 3) 전자현미경에서 nonbranching fibril을 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

또한 면역조직화학적 염색에서 유전분 AA 미세섬유에 대한 항체에 대하여 양성으로 관찰되어 AA형으로 확진되었다(Fig. 5).

**임상경과:** 입원후 환자는 별다른 불편없이 지내다가 입원 1주일째 갑상선 우엽 절제술을 시행한후 현재까지 별다른 이상없이 외래에서 추적 검사중이다.

## 고 찰

유전분증은 일반적으로 ① 원발성, ② 다발성 골수종

과의 동반형, ③ 속발성, ④ 유전가족형, ⑤ 국소성, ⑥ 노인성으로 분류되며, 형태학적으로는 면역글로불린인 light chain fragment 침착인 AL 유전분증, 비면역 글로부린 유전분 섬유질의 침착인 amyloid A 유전분증, 혈청내 Trans thyretin과 비면역글로불린 유전분 섬유질의 침착을 보이는 가족성 유전분증(familial amyloidosis), 세포표면의 MHC 항원인 A, B, C의 light chain과  $\beta_2$  - microalbumin의 monomer와 dimer로 구성된 섬유질이 침착되는 Hemodialysis-associated amyloidosis 등으로 나누어진다[13~15].

원발성 유전분증은 동반되는 질환없이 신체 각조직에 유전분이 침착되며, 형태학적으로는 AL이 주로 침착되며 속발성은 결핵, 류마치스 관절염, 골수염 등과

같은 만성감염 또는 염증성 질환에 이차적으로 동반되며 형태학적으로는 AA가 주로 침착된다[5].

유전분종의 증상은 침범된 장기에 따라 다르게 나타나는데 일반적으로 피로감, 체중감소, 부종, 호흡곤란 등이 흔한 증상이다[16].

갑상선의 유전분 침착은 3가지 형태, 즉, ① Amyloid goiter, ② Nongoitrous amyloid of thyroid, ③ Medullary carcinoma of thyroid로 나누어지며, 원발성 유전분종의 50%, 속발성 유전분종의 80%에서 갑상선이 침범된다는 보고가 있다[17]. 이러한 유전분의 갑상선의 침윤은 대개 혈관벽에 한정되고 갑상선 비대를 일으킬 만큼 많은 양의 침착은 매우 드문 것으로 보고 되고 있다[18].

이와 같이 갑상선 비대를 일으키는 경우는 매우 드물지만 때로는 유전분 갑상선종에서 수개월내에 정상크기의 수배로 급속히 비대되어 국소 압박증상을 호소할 수 있다[19].

본 증례에서는 환자의 임상증상 및 검사실 소견에서 동반된 타질환을 발견할 수 없었고, 1개월 동안에 갑자기 커진 우측 경부 종창을 호소 하였으며, 약 3개월간의 갑상선 호르몬제를 이용한 억제요법 후에도 종창의 크기변화가 없었고 체중감소가 지속되어 악성종양을 의심하여 외과적 수술을 시행 하였던 점으로 미루어 볼 때 앞서 언급한 바와 같이 빠른기간내에 갑상선 비대를 유발하는 유전분 갑상선종의 임상상과 유사하였다. 본 증례의 환자에서는 국소압박 증상은 호소하지 않았다.

또한 본 증례에서는 동반된 타질환을 발견할 수가 없어 원발성 유전분종에 의한 유전분 갑상선종으로 생각 하였으나, 유전분 AA미세침윤에 대한 항체에 양성반응을 나타 내었다. AA 유전분 침착은 현재까지의 분류에서 염증반응에 이차적으로 오는 속발성 유전분종과 신병증을 초래하는 가족성 유전분종에서 발견되는데, 본 증례의 경우에는 단백뇨, 혈뇨 및 뇨화학검사상의 이상을 발견하지 못하여 염증과 연관된 속발성 유전분종으로 추측된다. 본 증례에서와 같이 속발성 유전분종 환자에서 동반된 질환을 발견할 수 없는 경우가 약 10% 정도에서 있다고 보고 되어 있다[20].

갑상선 유전분종에서 갑상선기능은 대개 정상이지만 때로는 갑상선 기능항진증 또는 갑상선 기능저하증 소

견을 보일 수 있으며[17], 본 증례에서는 정상 갑상선 기능을 나타내었다.

유전분 갑상선종의 진단은 수술전보다 대개는 수술 후에 발견되었고, 만성염증성 질환이 있으면서 갑상선이 점진적으로 급속히 커지는 경우 유전분 갑상선종을 의심해야 한다. 진단에서 가장 흔히 범하는 오류는 갑상선이 급속히 커지면서 경도가 증가하기 때문에 악성종양으로 오진하는데 있다[7].

갑상선 초음파검사 또는 단층촬영이 유전분 갑상선의 진단에 도움을 줄 수 있는데, 이러한 유전분 갑상선종에는 많은 양의 지방이 침착되어 초음파 검사시 증가된 에코도(echogenicity)를 보이며, 단층촬영에서는 갑상선의 밀도가 미만적으로 감소되어 있다[21~23]. 본 증례에는 초음파 검사에서 갑상선의 낭성변화외에 특이소견은 관찰할 수 없었다. 유전분종의 확진은 간, 신장, 치은 또는 직장생검에서 얻어진 조직에서 Congo-red염색후 특징적인 apple-green 복굴절을 관찰함으로써 확인할 수 있으며, 전자현미경에서 nonbranching fibril을 관찰함으로써 진단이 가능하다[24~26].

또한 Westermark 와 Stenkivist가 복부지방 흡인술을 이용한 유전분종 진단방법을 소개한 이후 Duston등은 복부지방 흡인술로 84%의 유전분종 진단율을 보고하면서 유전분종 진단에 가장 안전한 방법이라고 하였다[24~26]. 이외에 Gharihi와 Goeliner 등은 세침흡인 생검에 의하여 갑상선의 유전분종을 진단하였으며, 다른 부위의 조직생검보다 갑상선의 세침흡인생검이 안전하다고 보고하였다[27].

조직학적으로 전신성 유전분종의 경우에는 소혈관에 소량의 유전분 침착이 관찰되어지는 반면, 유전분 갑상선종에서는 거의 완전히 여포(follicle) 주위의 유전분 침범과 함께 갑상선 여포의 붕괴가 관찰되어지며, 다량의 지방조직이 중요한 조직학적 특성인데 지방조직의 양은 갑상선의 혈류공급과 역비례 관계에 있다고 한다[28].

Amyloid goiter의 치료는 유전분 갑상선종을 외과적으로 제거하여 국소 압박 증상을 없애주는 것이다[5]. 약물치료로는 스테로이드, 콜키친, 또는 스테로이드와 각종 세포독성 약제의 병합요법 등이 시도되고 있으나 효과는 확실하지 않다[29].

## 요 약

저자들은 내원 1개월전에 갑작스럽게 커진 우측 경부 종창으로 입원한 환자에서 갑상선 우엽 절제술을 시행하여 광학현미경, 전자현미경 및 면역조직 화학적 검사에서 AA형의 유전분증에 의한 유전분 갑상선종으로 판명된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Linke RP, Huhn D, Casanova S, Donini U: *Methods in laboratory investigation: Immunoelectron microscopic identification of human AA type amyloid: Exploration of various monoclonal AA-antibodies, method of fixation, embedding and of other parameters for the protein A gold method.* Lab Invest 61:691-697, 1980
2. Danini U, Casanova S, Zucchelli P, Linke RP: *Immunoelectron microscopic classification of amyloid in renal biopsies.* J Histochem Cytochem 37:1101-1108, 1989.
3. Noel LH, Droz D, Caneval D: *Immunohistochemical characterization of renal amyloidosis.* J Clin Invest 87:756-762, 1987
4. Ritchie AC: *Textbook of Pathology, Malvern, PA, Lea and Febiger, p152-156, 1990*
5. Stanley TS, Robert IK, James MP, Gainesville F: *Amyloid goiter.* Arch Otolaryng 93:203-208, 1971
6. Cohen AS: *Amyloidosis.* NEJM 277:522-530, 1967
7. Daoud FS, Nieman RE, Vilter RW: *Amyloid goiter in a case of generalized primary amyloidosis.* Am J Med 43:604-608, 1967
8. Rukavina IG, Block WP, Jackson CE, Falls HF, Carey JH, Curtis AC: *Primary systemic amyloidosis. A review and an experimental genetic and clinical study of twenty-nine cases with particular emphasis on the familial form.* Medicine 35: 239-246, 1956
9. Caballol R, Sirrent JJ, Manresa JM: *Amyloid goiter: Clinical presentation form of secondary amyloidosis.* Med Clin Barc 97:636-641, 1941
10. Hirota S, Miyamoto M, Dasugai T, Kitamura Y, Morimura Y: *Crystalline light-chain deposition and amyloidosis in the thyroid gland and kidneys of a patient with myeloma.* Arch Pathol Lab Med 114: 228-234, 1981
11. 유용걸, 윤석남, 손정일, 김정호, 김인순, 안유현, 김복현: *아급성 갑상선염양 증후군을 갖는 갑상선 유전분증.* 대한내과학회잡지 47:574-582, 1994
12. 이정애, 은진호, 송재란, 이진오, 강태웅: *갑상선과 심장을 침범한 유전분증 1예.* 대한내과학회잡지 39:421-428, 1990
13. Cohen AS, Connors LH: *The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis.* J of Pathol 151:1-10, 1987
14. Glenner GG: *Amyloid deposits and amyloidosis.* NEJM 302:123-129, 1982
15. Symmers WS: *Primary amyloidosis : A review.* J Clin Pathol 9:187-211, 1967
16. Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakly CM: *The functional defect in amyloid heart disease: The stiff heart syndrome.* Am J Cardiol 36:438-443, 1975
17. James PD: *Amyloid goiter.* J Clin Pathol 25:683-688, 1972
18. Lee VW, Rubinow PJ, Skinner M, Cohen AC: *Amyloid goiter. Preoperative scintigraphic diagnosis using Tc-qm pyrophosphate.* J Nucl Med 25:468-471, 1984
19. Areal VM, Klein RE: *Amyloid goiter. Review of the literature and report of a case.* Am J Clin Pathol 36:341-349, 1961
20. Schrier RW, Gottschalk CW: *Amyloidosis.* Little Brown and Company 5th ed. 3:2205-2237, 1993

21. Mache CJ, Schwingshand J, Riccabona M, Ran-  
ner G: *Ultrasound and MRI findings in a case of  
childhood amyloid goiter. Pediatr Radiol* 23:565-  
566, 1993
22. Reshaid K, Tamami M, Johny KV, Madda JP,  
Hakim A: *Amyloidosis of the thyroid gland: Role  
of ultrasonography. J Clin Ultrasound* 22:239-  
244, 1994
23. Perez FJ, Mosguera OJ, Pombo FF, Rodriguez  
SI, Arnaiz PS: *Amyloid goiter in a child-US, CT  
and MR evaluation. Pediatr Radiol* 22:393-394,  
1992
24. Westermarck P, Stenkvist B: *A new method for the  
diagnosis of systemic amyloidosis: Arch Intern  
Med* 132: 522-523, 1973
25. Blumenfeld W, Hildebrandt RH: *Fine Neddle  
aspiration of abdominal fat for the diagnosis of  
amyloidosis. Acta Cytologica* 37:170-174, 1993
26. Duston MA, Skinner M, Shira hama T, Cohen  
AS: *Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat  
aspiration. AJM* 82: 412-414, 1987
27. Gharib H, Goeliner JR: *Diagnosis of amyloidosis  
by fine-needle aspiration biopsy of the thyioid.  
NEJM* 34: 586-593, 1981
28. Fuller A: *Discussion of amyloidosis of the larynx.  
J Laryrg* 77:92-98, 1963
29. Escalanate A, Ehresmann GR, Quismari FP: *Re-  
gression of reactive systemic amyloidosis due to  
ankylosing spondylitis following the administra-  
tion of colchicine. Arthritis Rheum* 18:1-7, 1991