

칼시토닌 발현과 아밀로이드 축적을 보인 중이의 유암종 - 1예 보고 -

임범진 · 양우익 · 홍순원 · 박찬일

연세대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2001년 10월 5일
게재승인 : 2002년 1월 23일

책임저자 : 박 찬 일
우 135-270 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 영동세브란스병원
진단병리과
전화: 02-3497-3540
Fax: 02-3463-2103
E-mail: ydpath@yumc.yonsei.ac.kr

Calcitonin Producing Middle Ear Carcinoid with Amyloid Deposition - A Case Report -

Beom Jin Lim, Woo Ick Yang, Soon Won Hong and Chanil Park

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Carcinoid tumor of the middle ear cavity is a rare neoplasm of low malignant potential. It grows slowly and rarely metastasizes. We recently experienced a case of carcinoid tumor of the middle ear cavity occurring in a 51-year-old female who was presented with hearing loss and tinnitus of the right ear. A 1 cm sized pinkish soft mass was noted in the promontory of the middle ear. Histologically, the mass was composed of nests and cords of tumor cells with slightly pleomorphic nuclei and eosinophilic cytoplasm. The extracellular matrix was glassy pink, homogeneous and exhibited apple green birefringence under a polarized light microscope after Congo red staining. The tumor cells showed immunoreactivity for cytokeratin, chromogranin A, synaptophysin, neuron-specific enolase and calcitonin. Electron microscopic examination confirmed the presence of neurosecretory granules. The production of calcitonin and amyloid by the tumor cells suggests the possible relationship of this tumor to the thyroid C cells.

Key Words : Carcinoid Tumor-Ear, Middle-Calcitonin-Amyloid

중이의 유암종은 1980년 Murphy 등¹에 의해 처음 보고된 이래 30에 정도의 보고가 있으나²⁻⁵ 국내에서는 지금까지 보고된 바가 없다. 저자들은 최근에 중이에 생긴 원발성 유암종 1예를 경험하였으며, 이 종양이 아밀로이드 기질을 함유하고 칼시토닌을 발현하는 등 중이의 종양으로서 지금까지 알려지지 않은 특성을 보여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자는 51세 여자로서 약 2년 전부터 생긴 우측 귀 청력 감소와 이명을 주소로 이비인후과에 내원하였다. 약 3년 전에도 편두통과 함께 청력 감소가 있었으나 당시 시행한 검사상 별다른 이상이 없다는 이야기를 들었다. 다른 전신적인 질환의 과거력은 없었으며 검사실 소견상 혈청의 칼슘(9.7 mg/dL)과 칼시토닌(6 pg/mL)치를 비롯하여 이상 소견은 없었고, 갑상샘을 포함한 신체 다른 부위에서도 종괴를 발견하지 못하였다.

이학적 검사에서 우측 고막이 푸른색으로 변색되어 있는 것을 발견하고 중이염의 의진하에 수술을 시행하였다. 수술 중 고실꽃(tympanic promontory)에서 귀인두관을 막고 있는 작은 종괴를 발견하고 종괴로부터 생검 조직을 채취하였다. 생검 결과 신경내분비 종양으로 진단되어 꼭지절제술(mastoidectomy)을 시행하였다.

절제된 조직은 1 cm 크기의 연분홍색을 띤 부드러운 조직이었다. 현미경 소견상 종괴는 호염기성 핵과 호산성 세포질을 가진 세포들이 줄을 지어 배열하거나 작은 덩어리 형태로 연분홍색의 균질성 물질로 이루어진 기질 사이에 분포하고 있었다. 핵의 이형성은 중등도 이상이었으나 유사분열은 발견할 수 없었다. 면역조직화학염색상 종양 세포에서 cytokeratin (MNF 116, 1:75, DAKO, Denmark)과 chromogranin A (1:75, Immunon, Pittsburgh, U.S.A.), synaptophysin (1:40, DAKO, Denmark), neuron-specific enolase (NSE, 1:75, DAKO, Denmark) 등 신경내분비세포 표지자들이 미만성 또는 산발적으로 발현되었고, 그 외에 칼시토닌도 종양 세포에서 미만성으로 발

현되었다(Fig. 1). 세포외기질에서는 칼시토닌 발현이 관찰되지 않았다. Carcinoembryonic antigen (CEA, 1:100, DAKO, Denmark)과 S-100 단백질(1:200, DAKO, Denmark)에 대한 면역조직화학염색 결과는 음성이었다. 세포외기질의 성상을 알아보기 위하여 Congo red 염색 후 편광현미경으로 검정한 결과 황록색의 이중굴절성을 보여 기질의 연분홍색 물질들이 아밀로이드임을 알 수 있었다(Fig. 2). 전자현미경 검색상 종양 세포의 세포질에서 직경 160-300 nm 정도의 막으로 둘러싸인 전자 고밀

도의 신경내분비 과립의 존재를 다수 확인하였다(Fig. 3).

고 찰

중이의 유암종은 양성 샘종 또는 분화가 나쁜 샘암종 및 부신 경절종 등으로 종종 오인되기도 하며, 서서히 그러나 국소적 침윤성으로 성장하는 저등급 악성 종양이다.² 지금까지 보고된 중

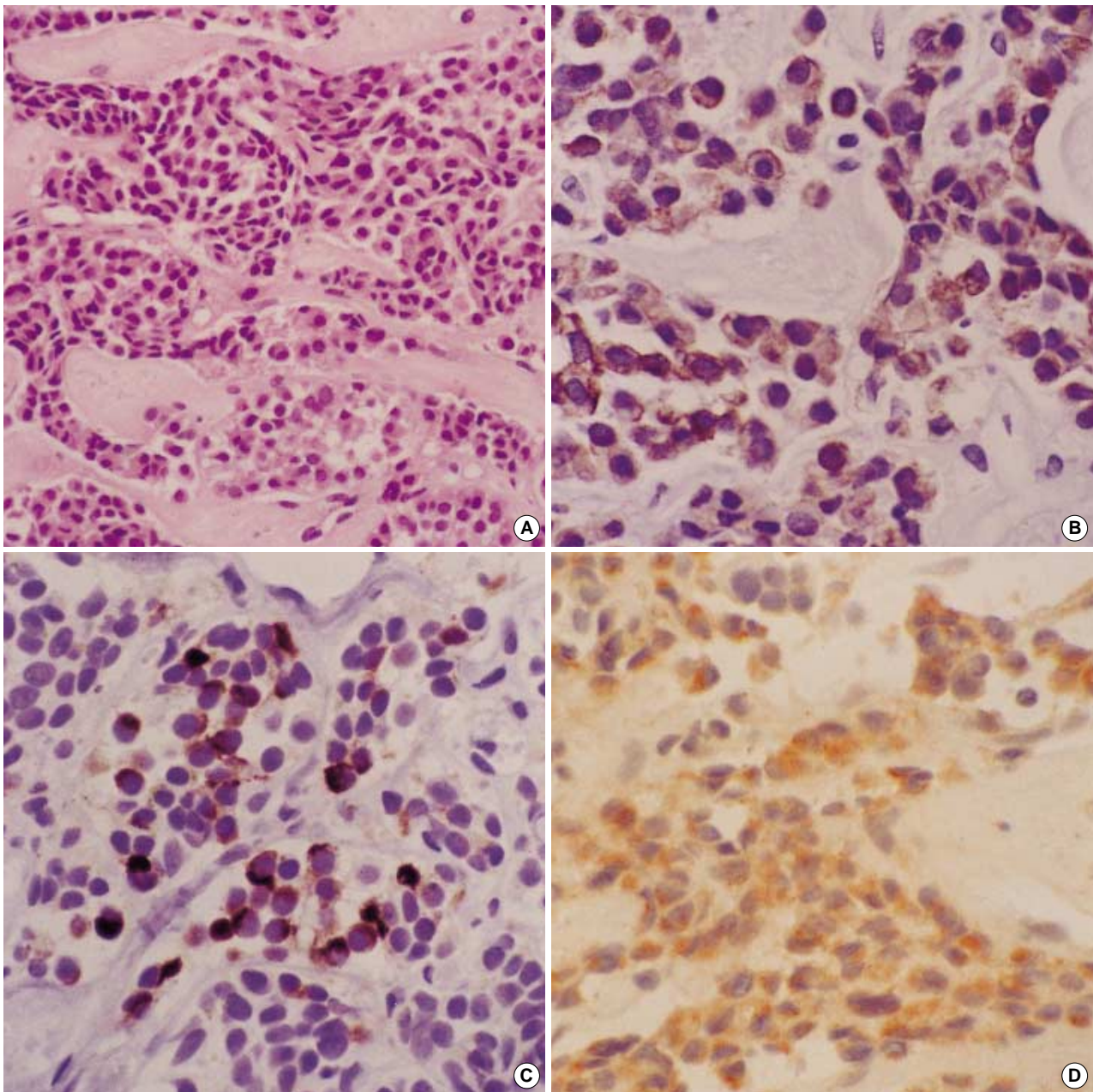


Fig. 1. The tumor is composed of nests or cords of relatively uniform cells showing fine chromatin pattern and moderate amount of cytoplasm. The background is glassy pink and homogeneous (A). The immunohistochemical stains show positive reaction to chromogranin (B), synaptophysin (C), and calcitonin (D).

이의 유암종 중 전이를 보인 예는 단 1예 뿐으로서, 처음에는 부신경절종으로 진단되었다가 9년 후 동측 경부 림프절의 전이소와 함께 조직학적 재검색을 통하여 유암종으로 밝혀졌다.³ 조직학적으로 종양 세포는 입방형 또는 원주형이며, 리본, 끈 또는 기둥(trabeculae) 형태로 증식한다. 종양 세포가 Grimelius 염색에서 은친화성을 보이고, cytokeratin, serotonin, chromogranin, NSE 등에 대한 면역조직화학염색상 양성이므로 상피에서 기원한 신경내분비 종양임을 알 수 있으며, 전자현미경으

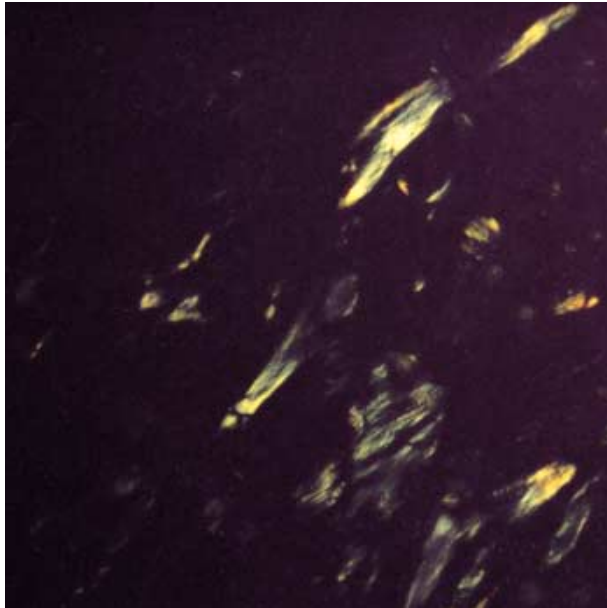


Fig. 2. The polarized light after Congo red stain exhibits apple green birefringence.

로 관찰하면 특징적인 신경내분비 과립을 발견할 수 있다. Cytokeratin에 양성인면서 S-100 단백에 음성이라는 점에서 이와는 반대의 면역염색상을 보이는 부신경절종과 감별할 수 있으며, 샘구조를 형성하지 않는다는 점에서 샘종이나 샘암종과 감별할 수 있다.

본 증례는 신경내분비 종양의 일반적인 면역조직화학적 및 전자현미경적 특성을 보일 뿐 아니라, 종양 세포가 칼시토닌을 발현하고 세포외기질이 Congo red 염색에 양성인 아밀로이드를 함유하고 있다. 아밀로이드를 함유하는 종양으로는 췌장의 인슐린종, 뇌하수체 샘종 및 갑상샘의 수질암종이 대표적으로 알려져 있다. 그 밖에 매우 드물지만 기관지 기원의 유암종에서 아밀로이드를 함유한 유암종이 보고된 바 있다.^{6,7} 그 중 Gordon 등⁷은 갑상샘에 발생하는 수질암종과의 관련성을 제시하였으나, Al-Kaisi 등⁶은 칼시토닌에 대한 검사를 시행하지 않은 점을 지적하여 이를 부정하면서 별도의 신경내분비 종양이라고 주장하였다.

칼시토닌과 아밀로이드 기질을 모두 갖출 수 있는 것은 갑상샘 C세포에서 기원하는 수질암종의 특징으로서, 중이의 유암종이 이러한 성상을 갖고 있는 예는 일찍이 보고된 바 없으며, 다만 췌장의 폴리펩티드와 칼시토닌을 발현하는 1예가 보고되었을 뿐이다.⁵ 그러나 후두에서는 갑상샘의 수질암종을 닮은 몇몇 유암종의 보고가 있는데⁸⁻¹¹ 이들은 공통적으로 비정형 유암종의 조직학적 특성과 호은성을 보이며, 칼시토닌과 CEA에 대한 면역조직화학염색상 양성이고 일부 예에서는 혈청 칼시토닌치의 증가도 동반되어 있다.^{9,10} 이러한 사실을 근거로 일찍이 Sweeney 등¹⁰은 발생 과정에서 갑상샘으로 이동하지 못한 C세포에서 유래하였을 가능성을 제시하였다. 그 뿐만 아니라 난소에 생긴

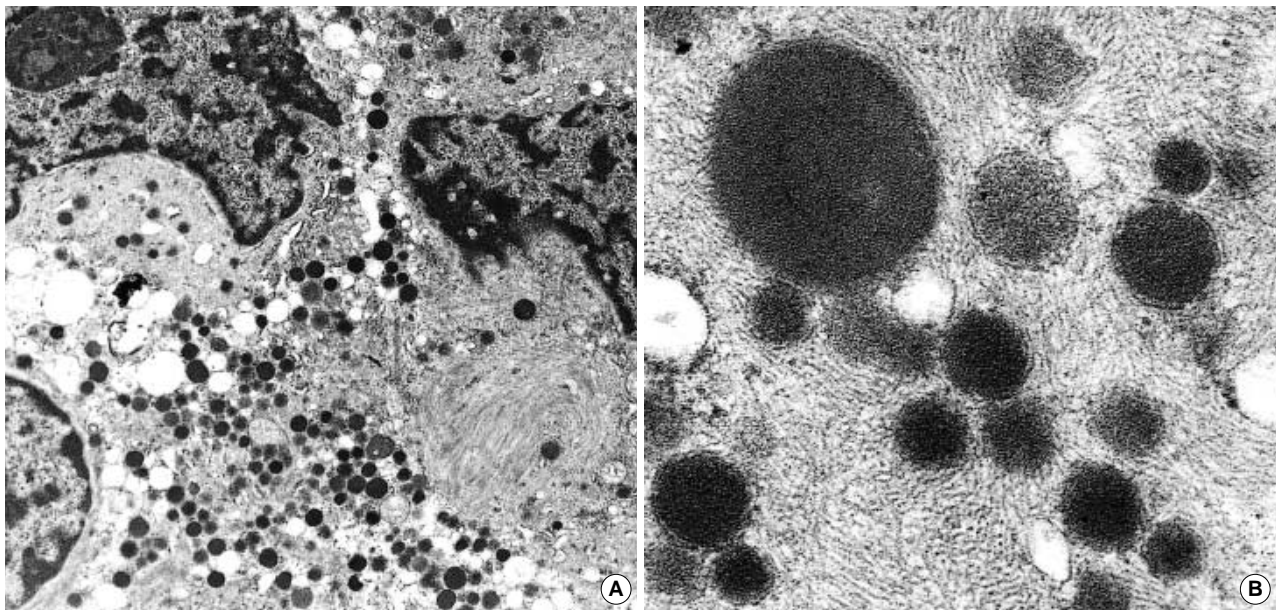


Fig. 3. The electron microscopic examinations confirm the presence of numerous neurosecretory granules in the tumor cells (A: $\times 10,400$, B: $\times 57,000$).

갑상샘종-유암종(strumal carcinoid)이 아밀로이드를, 그리고 때로는 칼시토닌까지 발현하는 것으로 보아^{12,13} 갑상샘 C세포와의 관련을 부인할 수는 없을 것 같다.

본 증례에서는 혈청 칼시토닌 치의 증가가 없고 종양 세포에서 CEA 발현이 없었지만, 면역조직화학염색과 전자현미경검색으로 증명된 신경내분비 종양으로서 칼시토닌을 발현하고 세포외기질에 아밀로이드의 축적을 보이는 점이 위에서 고찰한 후두 유암종과 유사하다. 그러나 중이에 발생한 유암종으로서는 지금까지 알려지지 않은 특성을 가지고 있을 뿐 아니라 우리나라에서는 이제까지 중이의 유암종이 보고된 바 없기 때문에 이 증례를 보고한다.

참고문헌

- Murphy GF, Pilch BZ, Dickersin GR, Goodman ML, Nadol JB Jr. Carcinoid tumor of the middle ear. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 816-23.
- Krouse JH, Nadol JB, Goodman ML. Carcinoid tumors of the middle ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 547-52.
- Mooney EE, Dodd LG, Oury TD, Burchette JL, Layfield LJ, Scher RL. Middle ear carcinoid: an indolent tumor with metastatic potential. *Head Neck* 1999; 21: 72-7.
- Nyrop M, Skov BG, Katholm M, Nielsen HW. Carcinoid tumor of the middle ear. *Ear Nose Throat J* 1994; 73: 688-93.
- Riddell FA, LeBoldus GM, Joseph MG, Hearn SA. Carcinoid tumour of the middle ear: case report and review of the literature. *J Otolaryngol* 1994; 23: 276-80.
- Al-Kaisi N, Abdul-Karim FW, Mendelsohn G, Jacobs G. Bronchial carcinoid tumor with amyloid stroma. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 211-4.
- Gordon HW, Miller R Jr, Mittman C. Medullary carcinoma of the lung with amyloid stroma: a counterpart of medullary carcinoma of the thyroid. *Hum Pathol* 1973; 4: 431-6.
- El-Naggar AK, Batsakis JG, Vassilopoulou-Sellin R, Ordonez NG, Luna MA. Medullary (thyroid) carcinoma-like carcinoids of the larynx. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 683-6.
- Smets G, Warson F, Dehou MF, *et al.* Metastasizing neuroendocrine carcinoma of the larynx with calcitonin and somatostatin secretion and CEA production, resembling medullary carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 416: 539-43.
- Sweeny EC, McDonnell L, O'Brien C. Medullary carcinoma of the thyroid presenting as tumours of the pharynx and larynx. *Histopathology* 1981; 5: 263-75.
- Woodruff JM, Shah JP, Huvos AG, Gerold FP, Erlandson RA. Neuroendocrine carcinomas of the larynx. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 771-90.
- Dayal Y, Tashjian Jr AH, Wolfe HJ. Immunocytochemical localization of calcitonin-producing cells in a strumal carcinoid with amyloid stroma. *Cancer* 1979; 43: 1331-8.
- Morgan K, Wells M, Scott JS. Ovarian strumal carcinoid tumor with amyloid stroma-report of a case with 20-year follow-up. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 121-8.