

## 내림프낭 종양 - 1예 보고 -

엄대운 · 노재윤 · 강신광 · 김창진<sup>1</sup>  
조경자

울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과  
신경외과

접 수 : 2003년 1월 20일  
게재승인 : 2003년 7월 23일

책임저자 : 조 경 자  
우 138-736 서울시 송파구 풍납동 388-1  
서울아산병원 병리과  
전화: 02-3010-4560  
Fax: 02-472-7898  
E-mail: kjc@amc.seoul.kr

### Endolymphatic Sac Tumor - A Case Report -

Dae-Woon Eom, Jae Y. Ro, Shin Kwang Khang, ChangJin Kim<sup>1</sup> and Kyung-Ja Cho

Departments of Pathology and <sup>1</sup>Neurosurgery, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Endolymphatic sac tumor (ELST) is a very rare adenomatous tumor of the temporal bone histologically characterized by a typical papillary pattern. This tumor often shows a locally aggressive growth and recurrence despite its relatively benign histology. We report a case of endolymphatic sac tumor of the right jugular foramen in a 50 year-old male. Microscopically, the tumor was composed of uniform cuboidal to low columnar epithelial cells arranged in an arborizing papillary pattern. Under immunohistochemistry, the tumor cells were positive for cytokeratin, CD56, epithelial membrane antigen, neuron specific enolase, and vimentin. Discussion on the classification and histogenesis of adenomatous tumors of the middle ear and temporal bone has been active in western countries during the recent decades; however, these tumors have been very unusual in Korea. This is the second report of ELST in Korea, and consists of a discussion on related problems.

**Key Words** : Endolymphatic sac-Tumor-Temporal bone-Middle ear

내림프낭 종양(endolymphatic sac tumor; ELST)은 내이의 내림프낭 신경외배엽 세포 기원으로 생각되는 드문 종양으로 조직학적으로 저등급의 유두상 선암종의 소견을 보인다. 비슷한 해부학적 위치인 중내이 및 측두골에서 발생하는 선종성 또는 유두상 종양들에 대한 조직학적 및 발생학적 이해가 아직 완벽하지 않아서<sup>1</sup> 감별점 및 용어에 대한 혼란이 있으나, ELST는 임상적으로나 병리학적으로 중이 선종과는 다른 독립적인 종양으로 인정되고 있는 추세이다. 국내에서는 최근 1예만이 보고<sup>2</sup>되어 있으며, 이러한 낮은 발생 빈도는 ELST의 희귀함뿐만 아니라 본 질환 자체에 대한 이해 부족에서도 기인했으리라 생각된다. 임상적으로 본 종양은 매우 느리게 자라지만 주위 골 조직을 파괴시키므로, 정확한 진단과 적절한 수술적 치료를 필요로 한다. 저자들은 내림프낭 종양의 1예의 소견을 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증 례

50세 남자환자가 약 1년 전부터 시작된 우측 청력 감퇴를 주

소로 내원하였다. 과거 병력상 특이 사항은 없었고 신체 검사에서 감각신경성 난청을 보였으며 안면신경의 이상 소견은 없었다. 자기공명영상 검사에서 우측 측두골의 후내측 추체부를 파괴하며 경정맥공 내에서 팽창하면서 자라나는 3.5 cm 직경의 둥근 종괴가 발견되었다(Fig. 1). 수술 전 시행된 혈관 조영술에서 종양은 혈관 발달이 풍부하여 조영 증강이 잘 되었으며, 임상적으로 사구종양(glomus tumor) 의진 하에 종양 절제술이 시행되었다. 적출된 조직은 회백색의 고형성 종괴로 피막은 없었으며 여러 조각으로 부서진 상태였다. 종괴의 단면에서 괴사는 관찰되지 않았다. 현미경적 관찰에서 종양은 비교적 일정한 입방형 또는 원주형의 상피세포로 이루어진 유두상 구조를 보였으며 잘 발달된 풍부한 혈관들이 섬유간질에서 관찰되었다(Fig. 2). 일부에서는 이러한 종양 세포들이 판상으로 증식하는 양상과 함께 납작해진 입방형 상피세포가 PAS 양성의 호산성 물질을 둘러싸면서 둥글게 배열되어 갑상선의 여포 구조와 유사한 곳도 자주 관찰되었다(Fig. 3). 개개의 세포는 주로 호산성 또는 간혹 투명한 세포질과 원형이나 난원형의 균일한 염색질을 보이는 핵을 가지고 있었으며, 핵의 과염색성이나 염색질의 뭉침과 같은 세포학적 비정형

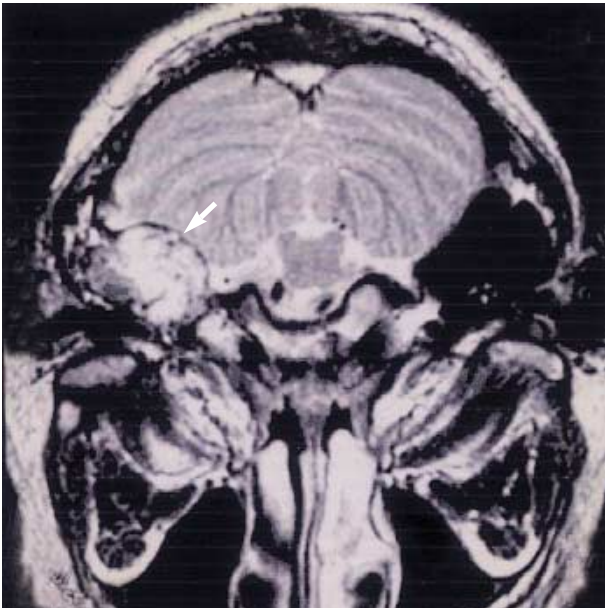


Fig. 1. Axial T1-weighted MRI image. The tumor arising in the right jugular foramen, destroys the petrous bone and extends to the mastoid antrum and shows heterogeneous high signal intensity (arrow).

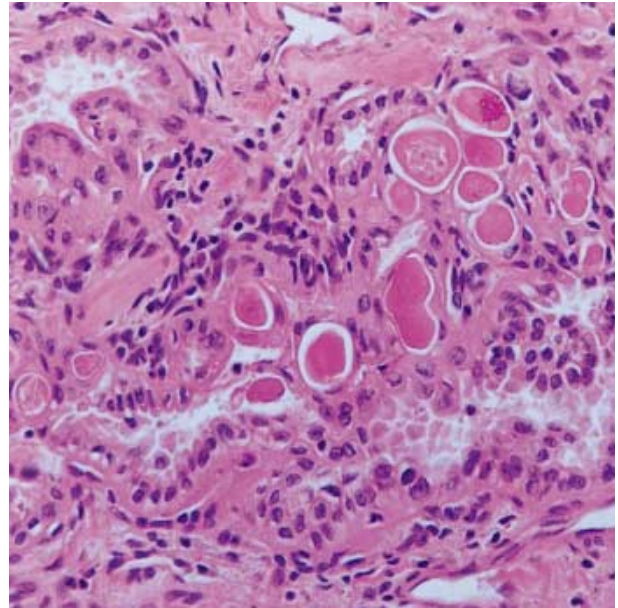


Fig. 3. Endolymphatic sac tumor shows eosinophilic material-filled spaces surrounded by a single layered flat epithelium.

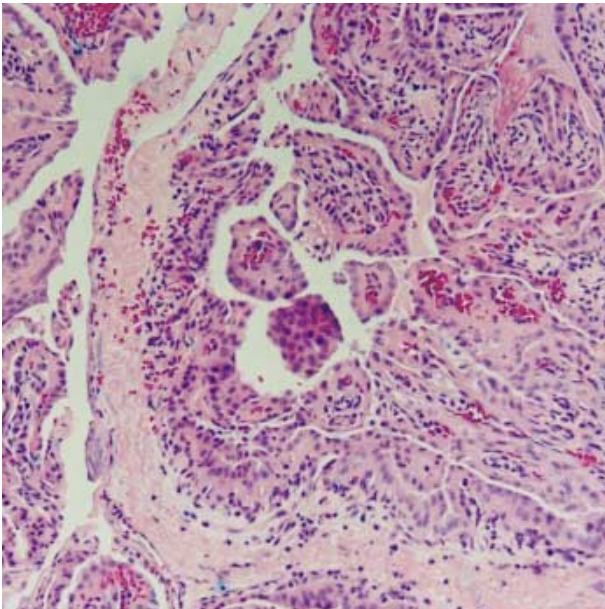


Fig. 2. Endolymphatic sac tumor shows papillary structures composed of cuboidal cells.

성은 보이지 않았다. 갑상선 유두상 암종에서 관찰되는 핵의 가성 봉입체를 닮은 구조가 간혹 관찰되었으나, 사중성 미소 석회화는 관찰되지 않았으며 유사분열 및 괴사 또한 관찰되지 않았다. 면역조직화학 염색에서 종양세포는 cytokeratin (AE1/AE3), epithelial membrane antigen, CD56, vimentin, neuron-specific enolase 등에 양성이었으며(Fig. 4), factor VIII-related antigen, CD31, CD34, glial fibrillary acidic protein (GFAP), CD34,

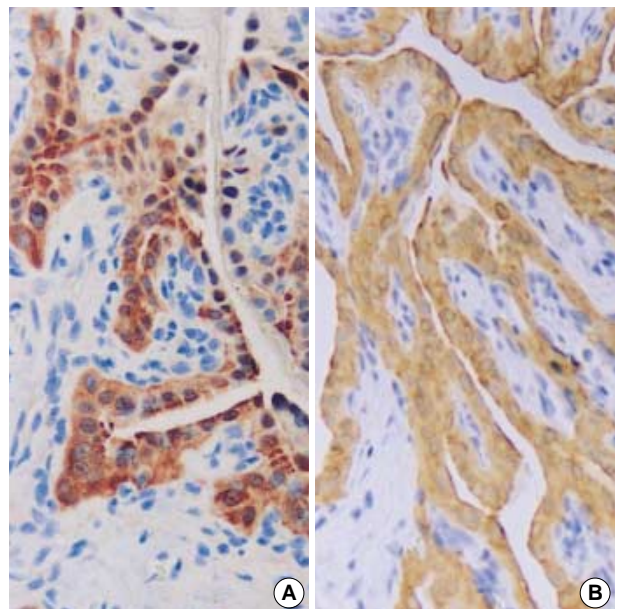


Fig. 4. By immunohistochemistry, the tumor cells are positive for CD56 (A) and cytokeratin (B).

RET, thyroglobulin, S100 protein, synaptophysin, 그리고 chromogranin 등에 음성이었다.

### 고 찰

측두골의 후내측 추체부에서 발생하는 내림프낭 종양은 1989

년 Heffner<sup>1</sup>가 내이도의 내림프관에서 유래된 것으로 추정되는 저등급의 선암종 20예를 발표한 이래 임상 및 병리학적으로 독립적 질환으로 인정되고 있는 매우 드문 종양이다. 측두골의 추체부, 내이 및 중이에서 발생하는 선종성 종양은 adenoma of middle ear, adenocarcinoma of middle ear, carcinoid of middle ear, aggressive papillary middle ear tumor (APMET), aggressive papillary tumor of temporal bone and endolymphatic sac (APTTE), papillary endolymphatic sac tumor, endolymphatic papillary carcinoma 등의 여러 가지 명칭으로 기술되어 왔으며,<sup>2-9</sup> 이들은 조직학적으로나 종양세포의 발생기원에 대해서 명확하지 않은 혼란스러운 명칭들이다. 중이의 선종성 종양은 1976년 중이 점막 상피세포 기원의 양성 종양으로 처음 소개되었다.<sup>3</sup> 그러나 Gaffey 등<sup>6</sup>이 1988년 APMET를 임상적-병리학적으로 중이 선종과는 상이한 종양으로 보고하면서 이들 종양의 생물학적 특성에 대한 다양성이 제기되었다. Heffner<sup>1</sup>가 측두골에서 발생하는 저등급 선암종을 내림프관(endolymphatic sac) 기원으로 처음 추정하였고, 1990년 Benecke 등<sup>10</sup>은 중이의 선종성 종양 중에서 유두형은 악성의 가능성이 높다고 보고하였다. 그 후 papillary ELST, endolymphatic papillary carcinoma, ELST 등의 명칭으로 기술된 종양들은 중이 선종과는 다른 신경외배엽성 기원으로 저등급의 악성 종양으로 받아들여지고 있다. Wenig 등<sup>11</sup>은 내림프관 종양은 분명한 임상 및 병리적 특징을 가지는 별개의 질환으로 중이 및 추체골에서 생기는 다른 유두상 구조의 종양들과는 구별되어야 한다고 주장하였다. 중이 선종은 ELST에 비하여 발생 빈도가 높고, 중이 점막상피에서 발생한 내배엽 기원 종양이며 양성 경과를 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 흥미로운 점은 중이 선종 또한 신경내분비 항원성을 흔히 보여서, 중이의 잔존 신경성 세포에서 기원했을 가능성을 완전히 배제할 수 없다는 것이다. 또한 ELST와 동일한 조직학적 조건을 보이는 선암종이 중이에서 발생한다는 주장도 있어,<sup>12</sup> 이들 사이의 관계에는 모호한 점이 아직 남아 있다.

현미경적으로 ELST를 이루는 세포는 비정형성이 거의 없는 입방형 또는 원주상피세포로 유두상 구조를 이루고 있으며 혈관성분이 풍부한 간질조직을 가지고 있다. 또한 이러한 입방형 세포들이 PAS 양성의 단백질양 호산성 물질을 둥글게 둘러싸면서 마치 갑상선 여포와 유사한 구조를 보일 수도 있다. 처음 본 종양을 기술한 Heffner<sup>1</sup>는 이러한 종양의 기원에 관해서 내림프관 상피세포 또는 중이와 연속성을 가지는 유양골의 합기세포의 두 가지 가능성을 검토하면서, 종양의 위치 및 구성 세포의 형태 등을 고려할 때 내림프관 상피 기원으로 보는 것이 합당하다고 주장하였다.

정상적인 내림프관 상피세포는 신경성 기원의 외배엽에서 유래한다고 알려져 있다.<sup>13</sup> 면역조직화학 염색에서 ELST는 cytokeratin, synaptophysin, S-100 protein, GFAP, Leu-7 등을 발현함으로써 내림프관 상피에서 기원했음을 잘 뒷받침한다고 보고되어 있다.<sup>14</sup> 본 종양의 경우 synaptophysin, GFAP를 제외한 나

머지는 동일한 결과를 보였으며, 특징적으로 CD56에 대해 세포질에서 강한 양성을 나타내었다. CD56이 NK T세포 표지자인 동시에 신경성 기원의 외배엽에서 발생한 신경모세포종이나 소세포암종에 대한 항원이라는 점을 고려할 때 본 증례가 내림프관 상피에서 유래한 종양임을 시사하는 새로운 증거로 생각되며, 본 종양의 진단에 있어서 도움이 되는 소견으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

ELST의 조직학적 감별 진단으로는 갑상선 유두상 암종을 포함한 전이성 암종, 혈관 종양, 맥락층 유두종, 중이의 선종 등을 들 수 있지만, 본 종양의 가능성을 염두에 두면서 임상 정보 및 조직학적 조건을 면밀히 살피고 thyroglobulin, CD34, factor VIII-related antigen 등의 면역조직화학 염색의 도움을 받는다면 감별할 수 있을 것이라고 생각한다. 중이의 선종의 경우 기본적으로 조직학적 조건이 유두 모양이 아닌 선이나 육주상 구조로 이루어져 있고 고실 내에서 자라면서 주위 골 조직을 침윤하지 않는다는 점에서 차이를 보인다. ELST는 부분적으로 밀집된 선상 피 세포들이 보이는 점 외에는 악성 종양을 시사하는 괴사나 세포학적 비정형성 혹은 유사분열 등이 관찰되지 않으며 원격전이도 없다. 하지만 주위 골 조직을 파괴하면서 성장하는 저등급의 악성도를 가지는 종양이기 때문에 초기에 정확한 진단을 하는 것이 환자의 예후에 매우 중요하다.

ELST의 발생 연령은 15세부터 71세로 다양하며 평균 연령은 41세로 남녀 모두에게서 비슷한 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있다. 대부분의 경우 산재성으로 발생하지만 일부에서는 von Hippel-Lindau 증후군을 이루는 혈관 발달이 풍부한 신세포암종, 혈관모세포종, 크롬친화세포종 등과 함께 생긴다는 보고도 있다.<sup>14</sup> von Hippel-Lindau 증후군에서 이러한 종양들의 발생에 관여하는 염색체 3p25.5에 위치한 종양억제 유전자인 VHL의 돌연변이가 이 증후군과 동반되어 나타나는 ELST에서도 발현됨이 보고되어 있다.<sup>15</sup> von Hippel-Lindau 증후군에서 ELST의 발생 빈도는 정확하게 알려져 있지 않다. 그러나 von Hippel Lindau 증후군 환자에서 정밀한 청력검사를 할 경우 65%의 환자에서 청력감퇴를 보였지만 자기공명영상 검사에서는 6%의 환자에서 ELST가 발견되었다는 보고가 있고,<sup>16</sup> Gaffey 등<sup>17</sup>은 조직학적으로 15%의 von Hippel Lindau 증후군 환자에서 ELST가 동반되었다고 하였다. 이는 본 종양이 내이의 기능 이상을 초래하지만 매우 천천히 자라므로 방사선학적으로 발견되기까지 많은 시간이 걸린다는 것을 의미하며, 이 기간은 평균 15년 정도로 보고되어 있다.<sup>16</sup>

ELST의 임상 증상은 대부분의 환자에게서 감각신경성 난청과 안면신경 마비를 보이고, 현훈이나 소뇌교각의 침범에 의한 보행실조, 평형장애 등을 보일 수도 있다. 종양 내에 혈관성분이 매우 풍부하므로 수술 전 방사선학적 검사에서 사구종양이나 부신절종으로 오진되는 경우가 흔하다. 본 증례의 경우도 수술 전 시행된 자기공명영상 검사에서는 사구종양으로 오진되었다. 수술 후 시행된 조직검사서 내림프관 종양으로 확진되고 von

Hippel-Lindau 증후군의 동반 여부를 알아보기 위해서 시행된 임상 검사에서 특이한 소견은 발견되지 않았다. 환자는 수술 후 4개월 뒤 시행된 방사선학적 검사에서 추체골의 후측부에서 국소적인 골 파괴를 동반된 병변이 다시 발견되어 국소적 재발일 것으로 추측되었다.

ELST의 치료 원칙은 수술적으로 완전 절제를 시행하는 것이지만, 종양의 위치로 인하여 기술적으로 어려움을 겪거나, 수술 전 정확한 진단이 이루어지지 않는 경우가 많으므로 경우에 따라서는 보조적 방사선 치료도 필요한 것으로 보고되어 있다.<sup>10</sup> 수술 후 재발률은 약 12% 정도로 보고<sup>6</sup>되어 있다. 그러나 추적기간이 짧고 증례의 수가 많지 않으므로 비교적 서서히 성장하면서 주위 골 조직을 침습하는 본 종양의 생물학적 특징을 고려한다면 더 높을 수도 있을 것으로 사료된다. 따라서 수술 후 충분한 기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

### 참고문헌

1. Hefner DK. Low-grade adenocarcinoma of probable endolymphatic sac origin. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1989; 64: 2292-302.
2. Cho CH, Lee WS, Park JH, Choi JY, Park CI, Kang HY. A case of endolymphatic sac tumor. *Korean J Otolaryngol* 2000; 43: 996-1000.
3. Hayms VJ, Michaels L. Benign adenomatous neoplasm (adenoma) of the middle ear. *Clin Otolaryngol* 1976; 1: 17-26.
4. Pallanch JF, Weiland LH, Facer GW, Harner SG. Adenocarcinoma and adenoma of the middle ear. *Laryngoscope* 1982; 92: 47-54.
5. Ruck P, Pfisterer EM, Kaiserling E. Carcinoid tumour of the middle ear. A morphological and immunohistochemical study with comments on histogenesis and differential diagnosis. *Pathol Res Pract* 1989; 185: 496-503.
6. Gaffey MJ, Mills SE, Fechner RE, Intemann SR, Wick NR. Aggressive papillary middle ear tumor: A clinicopathologic entity distinct from middle ear adenoma. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 790-7.
7. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF Jr. Atlas of tumor pathology. Tumor of the upper aerodigestive tract and ear. 3rd series. Fascicle 26. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000.
8. Mukherji SK, Albernaz VS, Lo WW. Papillary endolymphatic sac tumors: CT, MR imaging and angiographic findings in 20 patients. *Radiology* 1997; 202: 801-8.
9. Panchwagh J, Goel A, Shenoy A. Bilateral endolymphatic papillary carcinoma. *Br J Neurosurg* 1999; 13: 79-81.
10. Benecke JE, Noel FL, Carberry JN, House JW, Patterson M. Adenomatous tumors of middle ear and mastoid. *Am J Otol* 1990; 11: 20-6.
11. Wening BM, Hefner DK. Endolymphatic sac tumors: fact or fiction? *Adv Anat Pathol* 1996; 3: 378-87.
12. Kempermann G, Neumann HPH, Volk B. Endolymphatic sac tumor. *Histopathology* 1998; 33: 2-10.
13. Michaels L. The ear. In: Sternberg SS, editor. *Histology for pathologists*. 2nd ed. New York: Lippincott-Raven 1997; 337-66.
14. Horiguchi H, Sano T, Toi H, Kageji T, Hirokawa M, Naghiro S. Endolymphatic sac tumor associated with a von Hippel-Lindau disease: an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2002; 14: 727-32.
15. Kasahara N, Kume H, Ueki K, Mishima K, Sasaki T, Jurino T. VHL gene inactivation in an endolymphatic sac tumor associated with von Hippel Lindau disease. *Neurology* 1999; 53: 208-10.
16. Manski TJ, Hefner DK, Glenn GM, et al. Endolymphatic sac tumors. A source of morbid hearing loss in von Hippel-Lindau disease. *JAMA* 1997; 277: 1461-6.
17. Gaffey MJ, Mills SE, Boyd JC. Aggressive papillary tumor of middle ear/temporal bone and adnexal papillary cystadenoma: Manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1254-60.