

Langerhans cell histiocytosis

동아의료원, 의과대학, 치과학교실

오수진 · 김철훈 · 최설희 · 허 준

박성환 · 장창덕 · 신상훈 · 황희성

LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS

Su-Jin Oh, Cheoul-Hun Kim, Soel-Hi Choi, Jun Hoe,
Sung-Hwan Park, Chang-Dug Jang, Sang-Hun Shin, Hee-Sung Hwang

Dept. of Dentistry, College of Medicine, Dong-A University

Langerhans cell histiocytosis(LCH) appears to arise from Langerhans cell and comprises a spectrum of clinical disease previously described in the literature by a variety of eponyms including histiocytosis X, eosinophilic granuloma, Hand-Schüller-Christian disease, and Letterer-Siwe syndrome.

This rare disorder occurs in all age groups, predominantly affecting children & young adults. LCH has a wide spectrum of clinical features. The differentiation of several forms of this disease is primarily a clinical and not a histologic one.

The radiographic characteristics include the appearance of solitary "intraosseous" lesions, the multiplicity of "alveolar bone" lesions, the bone lesions, periosteal new bone formation, and slight root resorption.

Prognosis of a single bone lesion, is known to be excellent. In contrast, disseminated disease has seen associated with a chronic course, a high rate of morbidity and late consequences, and possible mortality.

Treatment of LCH remains problematic. Treatment of multisystem disease, where organ function is being compromised has generally been with high-dose systemic corticosteroids or multiple chemotherapy.

Key word : Langerhans cell Histiocytosis

I. 서론

Histiocytosis X disease는 1953년 Lichtenstein¹⁾이 처음 도입한 용어로, 현재에는 Langerhans cell Histiocytosis(LCH)로 받아들여지며 이 LCH는 다양한 조직의 손상을 유발하고 이환된 기관의 기능 이상을 야기한다. 기관의 기능이 장애를 받은 multisystem disease의 치료는 일반적으로 고용량의 전신적인 스테로이드와 화학요법으로 시행한다.

본 교실에서는 multisystem LCH의 전형적인 소견을 보이는 남아를 치험하고 그 치료 및 예후에 대하여 보고하고 이 질환에 관한 구강내와 골의 이환에 대해 기술한 문헌을 고찰해 보고자 한다.

II. 증례보고

18개월된 남아가 좌측 중안모의 종창을 주

소로 1995년 1월 11일 내원하였다. 종창은 1개월전부터 증가되어왔으며 치과개원의를 방문한후 주위 종합병원에 의뢰되어 CT상 육종이 의심되어 생검을 권유받아 본과에 내원하였다. 내원시 좌측 상악골 부위의 약간의 경결감을 가지는 종창을 보였으며 동측의 치은부위에 괴사성 궤양을 보였다(Fig. 1, 2). Waters view와 PNS CT상에 좌측의 상악동내 종물이 의심되며 주위 골 및 안와저, 경구개내 이환이 의심되는 상태였고(Fig. 2) abdomen CT시 간 조직에 다발성 종양병소가 관찰되었고(Fig. 3) 임상적으로도 6~7cm의 크기로 촉진되었다. 실험실 검사시 SGOT-SGPT, alkaline phosphatase, cholesterol이 증가되어 있었고 CBC 상 특이소견은 없었으며 전신상태는 양호하였다. 구강 치은조직의 생검 결과 간질조직에 일부 eosinophil과 neutrophil이 포함되어 있으며 많은 langerhans cell로 침윤되어 있고, 이 langerhans cell은 S-100 protein stain에 양성반응을

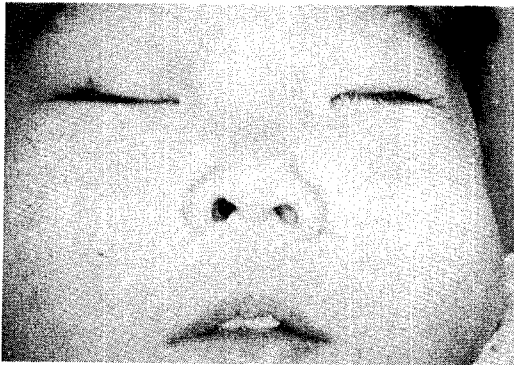


Fig. 1. 환자의 안면 소견



Fig. 2. 환자의 초진시 구강 소견



Fig. 3. 환자의 PNS CT 소견

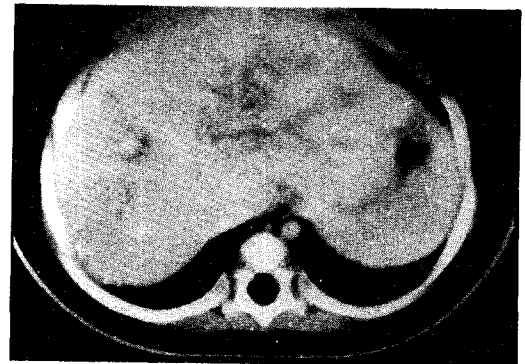


Fig. 4. 환자의 abdomen CT 소견

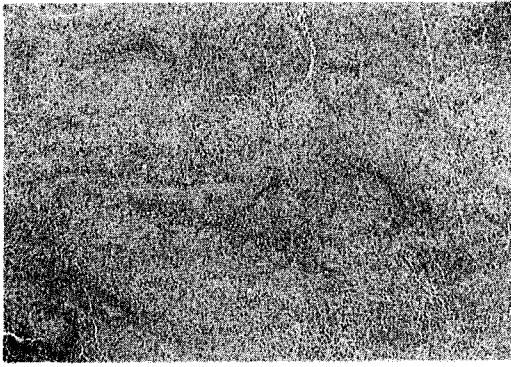


Fig. 5. 조직학적 소견(H & E staining, $\times 40$)

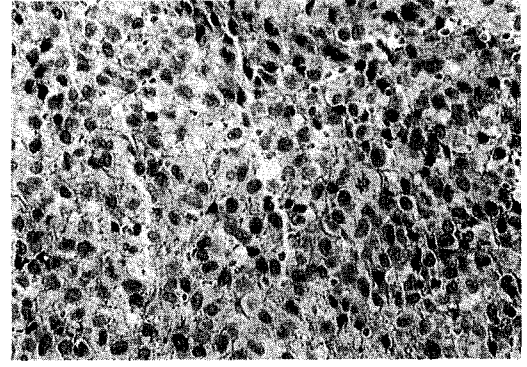


Fig. 6. 조직학적 소견(H & E staining, $\times 100$)

보여 LCH로 확진되었으며(Fig. 4, 5) bone scan상 다른 골 이환은 없었다. 이후 상기도 감염의 병행으로 항생제 치료와 Ara-c, Vincristine과 Prednisone등을 병용한 화학요법을 시행하기로 하였다. 8차례의 입원기간 동안 화학요법 실시후 피부의 홍반성 피진을 보여 피부에도 이환된 것으로 진단되었고 간 부전으로 인한 치은의 자연 출혈과 현저한 복부팽만, sepsis, 하지의 pitting edema, 침식을 동반한 scrotal swelling을 보여 supportive care를 위해 1995년 8월 11일 재입원을 권유하였으나 더 이상 내원하지 않았다.

III. 총괄 및 고찰

Langerhans cell은 dendritic bone marrow derived cell로서 대부분 피부, 치은을 포함한 구강점막의 상피세포와 같은 중층 편평 상피세포내의 suprabasal layer에 존재한다²⁾. Langerhans cell은 면역반응이 유도되는 동안 antigen-presenting cell(APC)로 작용하는 것으로 여겨진다. 구강점막에서 실제로 Langerhans cell이 담당하는 역할은 명확하게 밝혀지지는 않았으나, 정상적이거나 병적인 상황에서 antigen challenge의 반응에 관여하고 있는 것으로 알려져 있다²⁾. LCH는 현재는 자가면역질환으로 여겨지며 일부 환자에서는 면역결핍과 관련을 가진다³⁾.

LCH는 드문 질환으로 사망율은 일차적으로 연령에 의존한다⁴⁾. 성별에 따른 발생율의 차

이는 없으며 모든 연령층에서 발생 가능하나 특히 소아에서 호발하며 골의 이환이 가장 흔히 나타난다. 이 질환은 조직학적 성상에 의하지 않고 임상적 차이에 의하여 분류한다. Eosinophilic granuloma는 단독 병소로 나타나는, 가장 양성에 가까운 질환으로 양호한 예후를 보이며 흔히 두개골이나 장골(long bone)에 호발한다. Disseminated form은 과거에는 Hand-Schüller-Christian disease나 Letterer-Siwe syndrome으로 분류된 것으로, 여러 기관에 이환되어 기능 이상을 초래하며, 2세 이하의 유아에서 multisystemic disease로 진단되고 특히 기관 이상을 초래하는 경우 치명적이다.

호발부위를 살펴보면 두경부는 골의 국소화된 histiocytosis의 발현시 가장 흔히 발생하는 부위로 병소를 가진 환자의 27%가 여기에 해당된다⁵⁾. 구강내 이환율에 대해서는 Hartman⁶⁾은 10% 정도로 보고하였으며 주로 10세 이하의 남아에서 발병하였고 단방성이거나 다발성 골 질환과 연관되어 있다고 하였다. 이런 관점에서 보면 구강내 이환을 보이는 모든 환자에서 가장 흔히 호발되는 부위인 skull과 femur의 방사선 촬영이 동반되어야 한다.

국소화된 histiocytosis의 가장 흔한 증상은 국소부위의 동통이나 부종이다. 상악골이나 하악골의 침윤은 치아의 소실이나 동통과 같은 치과적 증상을 야기할수도 있는데⁷⁾, 유아에서는 치아의 조기 맹출이 흔히 LCH의 진단을 가능하게 하는 첫 번째 인지사항이 된다⁸⁻¹⁰⁾. Broadbent¹¹⁾는 Great Ormond Street group에서 82

%의 골내 발병율에 주목하여 양호한 예후의 증거로서 피부이환의 부재를 보이는 골질환을 예시하였다. 이 질환의 만성적인 disseminated form은 일차적으로 골에 한정되며 대개 다수의 골이 이환된다. 골 이환외에 심한 seborrhea와 귀에서부터 양측 협부와 경부까지 이환된 maculopapular rash가 동반된다. 급성의 disseminated form은 잘못 진단되는 경우가 많은데, 이는 초기 증상과 징후가 다양하고 다른 질환들과 유사하기 때문이다. 대개 유아에서 호발하고 원인을 알 수 없는 열과 식욕저하, 체중 감소와 불안정, 기면 등의 증상이 나타난다. 간과 비장의 크기가 현저히 증가할수있고 폐도 흔히 이환된다. 이 상태는 악성의 양상을 띄며 빠른 fatal course를 가지고 특히 2세 이하의 소아에서는 치명적이다.

많은 병소는 특히 두경부에서 주의깊은 physical examination으로 발견가능하다. 두경부는 골의 이환을 발견하기 위해 반드시 촉진해 보아야 하고 중이, 눈, 안와와 구강내를 주의깊게 관찰해야 한다. Laboratory study는 CBC, platelet count, sedimentation rate, liver function study, renal function test와 urine specific gravity 등을 포함한다.

방사선학적 검사로서 chest X-ray와 skeletal survey가 필수적이다. 많은 연구가 LCH의 골 격병소를 평가하는데 있어 bone scan보다는 conventional survey의 우위를 보여주었는데¹²⁻¹⁶⁾, 특히 multifocal case나 epiphyses에 이환된 경우에 그러하다. 이것은 본 환자에서도 적용되었는데, bone scan이 방사선상 관찰된 많은 병소의 감지에 실패하였다. 대부분의 골병소는 lytic하며 치유되기 시작할때까지는 sclerotic border는 형성되지 않는다. 악골에 나타나는 방사선상 특징들을 살펴보면, periosteal bone formation을 동반한, 경계가 명확한 단방성 골 내병소와 경계가 명확한 주변부를 가지는 치조골의 다발성 병소, scooped-out effect를 보이는 병소와 sclerosis, root resorption등이 다양하게 나타난다¹⁷⁾. 이러한 방사선상 소견들은 조직병리학적 검사의 확진에 도움을 준다.

LCH의 치료는 아직 완전히 정립되지 않은

경우로, 단일 골병소는 biopsy와 curettage로 치료하는데, 병소의 70% 정도가 치유된다¹⁸⁻²⁰⁾. 진단된 병소와 진단시 심한 중이염, 안구돌출증과 같은 증상을 보이는 경우는 방사선 요법이 추천되며 병소의 85~90%에서 600-900cGy dose가 적당하다²¹⁾. 단독병소의 eosinophilic granuloma의 예후는 매우 좋다. Disseminated LCH의 치료결과는 이와는 대조적으로, 이들 환자의 예후는 일차적으로 연령, 기관의 기능 이상의 유무와 치료에 대한 반응에 달려있다²²⁾. 일반적인 치료는 고용량의 전신적인 스테로이드와 multiple chemotherapy로 시행하는데, vinblastine, vincristine, cyclophosphamide, chlorambucil, methotrexate와 6-mercaptopurine이 prednisone과 병용되는 경우 모두 효과적이다. 다발성 골병소만을 가지는 경우는 조기에 완전한 치유는 되지 못하더라도 survival이 가능하다. "Poor-risk" category를 가지는 환자들은 많은 서로 다른 chemotherapeutic agent의 요법에도 불구하고 치료에 반응을 보이지 않으며 빠른 시일에 사망하게 된다.

IV. 결 론

LCH는 골에 가장 흔히 이환되는 질환으로, 기본적인 병변은 세망내피세포의 증식이며 비지질세망내피증식증이라 불리워진다. 본 교실에서는 발생빈도가 매우 드물며 상악골 및 상악동, 경구개와 안와저 등의 골과 간, 피부에 이환된 LCH를 스테로이드와 화학요법제를 병행하여 치험하였기에 문헌고찰과 함께 진단, 예후, 치료에 관하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Lichtenstein L. : Histiocytosis : integration of eosinophilic granuloma of bone, "Letterer-Siwe disease.", and "Schuller-Christian disease" as related manifestations of a single nosologic entity, Arch Pathol, 56 : 84-102, 1953.
2. Lombardi T, Hauser C, Budtz-Jorgensen

- E. : Langerhans cells : structure, function and role in oral pathological condition, *J Oral Pathol Med*, 22 : 193–202, 1993.
3. Nesbit ME Jr, O'Leary M, Dehner LP, Ramsay NKC. : The immune system and the histiocytosis syndromes, *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 3 : 141–149, 1981.
 4. Glass AG, Miller RW. : US mortality from Letterer-Siwe disease, 1960–1964 *Pediatrics*, 42 : 364–367, 1968.
 5. Bunch WH. : Orthopedic and rehabilitation aspects of eosinophilic granuloma, *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 3 : 151–156, 1981.
 6. Hartman KS. : Review of 114 cases with oral involvement of LCH, *Oral surgery*, 49 : 38–53, 1980.
 7. Komp DM. : Long term sequelae of Histiocytosis X, *American Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 3 : 165–8, 1983.
 6. Shaw L, Clenwright HD. : Histiocytosis X : an oral diagnostic problem, *Journal of Clinical Periodontology*, 15 : 312–5, 1988.
 8. Shaw L, Clenwright HD. : Histiocytosis X : an oral diagnostic problem, *Journal of Clinical periodontology*, 15 : 312–5, 1988.
 9. Sandor GK, McShane D9, Tarshis LM. : Histiocytosis X-its oral manifestations, *Oral Health*, 77 : 21–5, 1987.
 10. Purnell AN. : Eosinophilic granuloma presenting as alveolar anesthesia, *British Dental Journal*, 164 : 355–6, 1988.
 11. Bortholdy N, Thommesen P. : Prognostic significance of skull lesions, *Acta Radiology and Oncology*, 22 : 125–7, 1983.
 12. Westra SJ, Van Worden H, Postman A et al. : Radio-nucleotide bone scintigraphy in patients with Histiocytosis X, *European Journal of Nuclear Medicine*, 8 : 303–6, 1983.
 13. Crone-Munzebrock W, Brassow F. : A comparison of radiographic and bone scan findings in Histiocytosis X, *Skeletal Radiol*, 9 : 170–3, 1983.
 14. Schaub T, Ash JM, Gilday DL. : Radionuclide imaging in Histiocytosis X, *Pediatric Radiology*, 17 : 397–404, 1987.
 15. Siddiqui AR, Tashjian JH, Lazarus K et al. : Nuclear medicine studies in evaluation of skeletal lesions in children with Histiocytosis X, *Radiology*, 140 : 787–9, 1981.
 16. Ennis JT, Whitehouse G, Ross FGM, Middlemiss JH. : Radiology of bone changes in HX, *Clinical Radiology*, 24 : 212–20, 1973.
 17. McGavran MH, Spady HA. : Eosinophilic granuloma of bone : a study of 28 cases, *Bone Joint Surg*, 42A : 979–92, 1960.
 18. M. Dagenais, M.J. Pharoah, P.A. Sitorski., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 74 : 230–6, 1992.
 19. Berry DH, Gresik M, Maybee D, Marcus R. : Histiocytosis X in bone only, *Med Pediatr Oncol*, 18 : 292–294, 1990.
 20. Liebermah PH, Jones CR, Dargeon HWK, Begg CF. : A reappraisal of eosinophilic granuloma of bone, *Hand-Schuller-Christian syndrome and Letterer-Siwe syndrome*, *Medicine*, 48 : 375–400, 1969.
 21. Smith DG, Nesbit ME Jr, D'Angio GJ, Levitt SH. : Histiocytosis X : role of radiation therapy in management with special reference to dose levels employed, *Radiology*, 106 : 419–422, 1973.
 22. Komp DM, Herson J, Starling KA, Vietti TJ, Hvizdala E. : A staging system for histiocytosis X, a Southwest Oncology Group study. *Cancer*, 47 : 798–800, 1981.