

# Corticosteroid를 이용한 하악에 발현된 Langerhans Cell Histiocytosis의 치료 : 증례보고

최정용 · 이상화 · 윤현중

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 구강악안면외과

## Abstract

### USE OF CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF LOCALIZED LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS OF THE MANDIBLE : CASE REPORT

Jung-Yong Choi, Sang-Hwa Lee, Hyun-Joong Yoon

*Department of Oral Maxillofacial Surgery, St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea*

Langerhans cell histiocytosis(LCH), previously known as histiocytosis X, is rare, proliferative disorder in which the accumulation of pathologic Langerhans cell leads to tissue infiltration and destruction. The jaw is involved 10~20% of all LCH and most common oral symptoms are jaw swelling or a palpation mass. Most of subjects are males and disease appears to start before the age of 10 years.

An 11 years old girl was referred from pediatric department. Histological examination confirmed the diagnosis LCH. She was treated intra-lesional injection of corticosteroid.

The overall outcome was excellent. After a follow-up period of 20 month, the patient present with no evidence of residual disease on Panoramic view and whole body bone scan. We report this early recognized LCH case treated by corticoid injection in good progress with literature review.

**Key words:** Langerhans cell histiocytosis, Eosinophilic granuloma, Corticosteroids, Intralesional injection

## I. 서 론

Langerhans cell histiocytosis (LCH)는 과거 Histiocytosis X로 불리우던 드문 질환으로 랑거한스형의 조직구 세포가 종양성 증식을 일으켜 국소 조직에 침투와 파괴를 일으키는 질환이다. 골조직에 발현된 단일 병소부터 간, 비장, 폐, 피부, 골수, 중추신경계, 소화기까지 여러 장기를 포함하는 다발성 병소까지 다양한 형태로 발현된다. 치료 및 예후 판정을 위해 임상적 소견에 따라 다음 세가지 형태로 분류된다. (1) Chronic localized form (과거 Eosinophilic granuloma) (2) Chronic disseminated form (과거 Hand-Shüller-Christian disease) (3) Acute disseminated form (과거 Letterer-Siwe disease). Chronic localized form의 LCH는 모든 LCH의 50~60%를 차지하고<sup>1)</sup> 20~200만 명당 1명 정도 발생하며<sup>2)</sup> 남성이

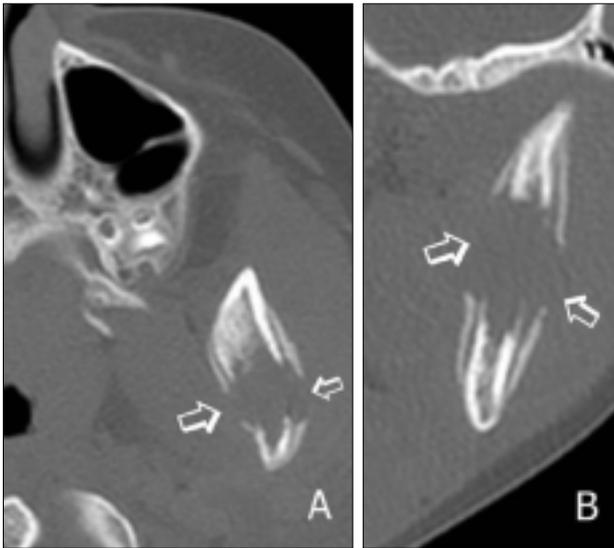
여성에 비해 2~4.7배 높은 빈도를 보인다.<sup>3,4)</sup> 주로 두개골, 하악골, 늑골, 장골 등에 호발하며<sup>1,5)</sup> 악골에는 LCH에 이환된 환자 중 10% 정도가 이환되며 상악 보다는 하악에, 전치부에 비해 구치부에 높은 발생 빈도를 보인다.<sup>3,5)</sup> 구강 내 증상으로는 치은 퇴축과 치조골 소실을 동반한 치주 조직의 파괴, 발치 후 치유 지연 및 동요를 보이는 치아, 안면부 동통과 부종을 주 증상으로 나타내며<sup>5)</sup> 주로 10세 이하에서 발생한다.<sup>3)</sup> 주로 면역조직화학 검사에서 S-100, CD-1a에 양성일 경우 확진을 하며 일반적인 치료법으로 외과적 소파술이 주로 사용되며 화학적 치료, 방사선학적 치료 및 병소내 스테로이드 직접 주사법이 시행된다.

본 증례는 LCH 환자를 본원 소아과에서 의뢰 받아 진단 및 corticosteroid를 병소내 직접 주사하여 치료를 한 경우로 양호한 치료 결과를 나타내었기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

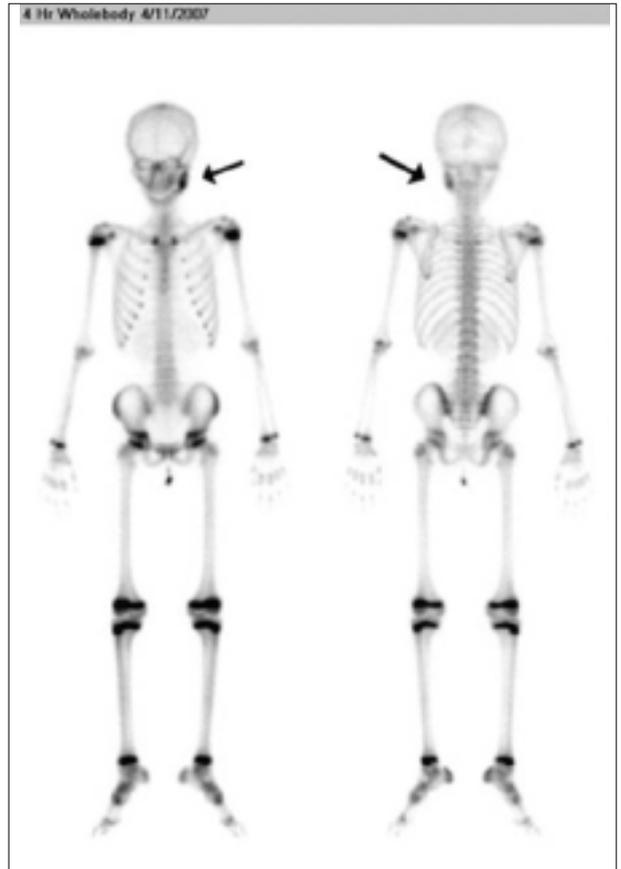
## II. 증례보고

2007년 4월 11세 여자 환자가 왼쪽 턱이 붓고 누르면 아프다는 주소로 본원 구강악안면외과로 소아과에서 의뢰되어 내원 하였다. 내원 6개월 전 하악 좌측 안면부의 부종이 발생되었다가 자연스럽게 증상이 호전된 과거력이 있으며 이후 내원 2주전부터 다시 발생한 부종으로 Local clinic 소아과에서 Sonography 및 CT검사 결과 LCH로 잠정 진단 후 본원 소아과로 의뢰 되었다가 확진 및 처치 위해 본과로 의뢰 되었다. 환자 내원 시 전반적으로 건강한 상태였고 환자 과거력 및 가족력 상 특이사항은 없었다. 임상적으로 하악 좌측 우각부의 부종 및 압통이 존재 하였으나 구강 내 검사 결과 특이 사항은 관찰 할 수 없었다. 파노라마 방사선 사진상 하악 좌측 우각부에 경계가 명확하지 않은 약간의 방사선 투과성 소견을 보였으며 CT검사상 좌측 하악지의 피질 골을 포함하는 국소화된 골 파괴성 병소를 보였다(Fig-1). Bone Scintigraphy (99mTc) 검사상 하악골 좌측부에 방사선 동위 원소의 섭취 증가 외에는 다른 부위 이상 소견은

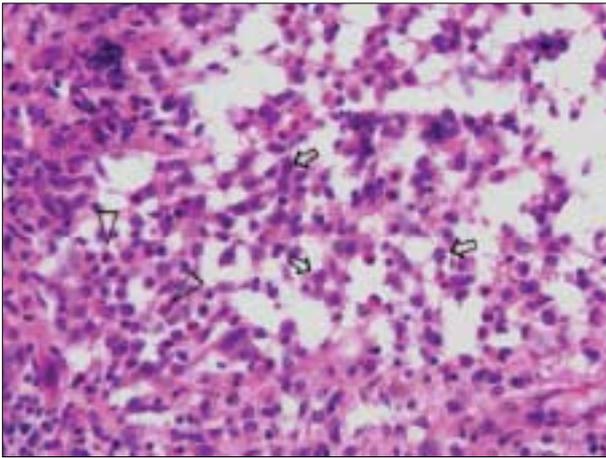
보이지 않았으며(Fig-2) Both extremity A-P 방사선 사진 소견 역시 특이 소견은 보이지 않았다. 혈액 검사 소견 역시 정상 범주에 속했다. 이에 임상적으로 LCH로 잠정 진단 후 전신 마취 하에 좌측 하악지의 조직 생검을 실시 하였다. 병리 조직학적 검사 결과 Nuclear fold와 groove를 특징적으로 가지는 Langerhans cell을 관찰 할 수 있었고 neutrophils, eosiniphils, lymphocyte등이 산재해 있었다(Fig-3). CD3, CD20, CD68등에 음성 반응을 보이나 S-100 단백에 강한 양성 반응을 보여 LCH로 진단 하였다(Fig-4). 생검 8일 후 LCH 확진 하에 외래에서 병소 내 corticosteroid (40mg/cc \* 3cc, Methylprednisolone, 테포메드롤®주, 한국 화이자) 직접 주사를 시행 하였다. 10일 후 검사 결과 부종 및 압통은 발견할 수 없었다. 처치 후 12개월에 촬영된 Bone Scintigraphy 소견상 방사선 동위 원소 섭취가 증가된 양상은 소실된 상태였으며(Fig-5) 처치 후 15개월에 촬영된 CT 검사상 좌측 하악지 골 파괴성 병소 역시 감소된 양상 이었다(Fig-6).



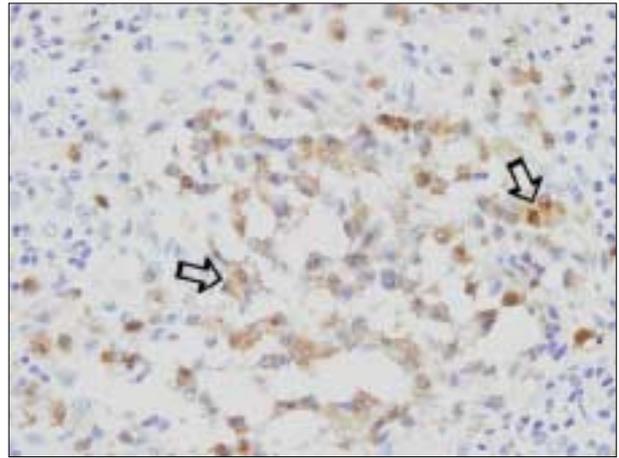
**Fig. 1.** (A) Axial View, (B) Coronal View. CT images at the first medical examination : CT showed osteolytic lesion with cortical bone destruction.



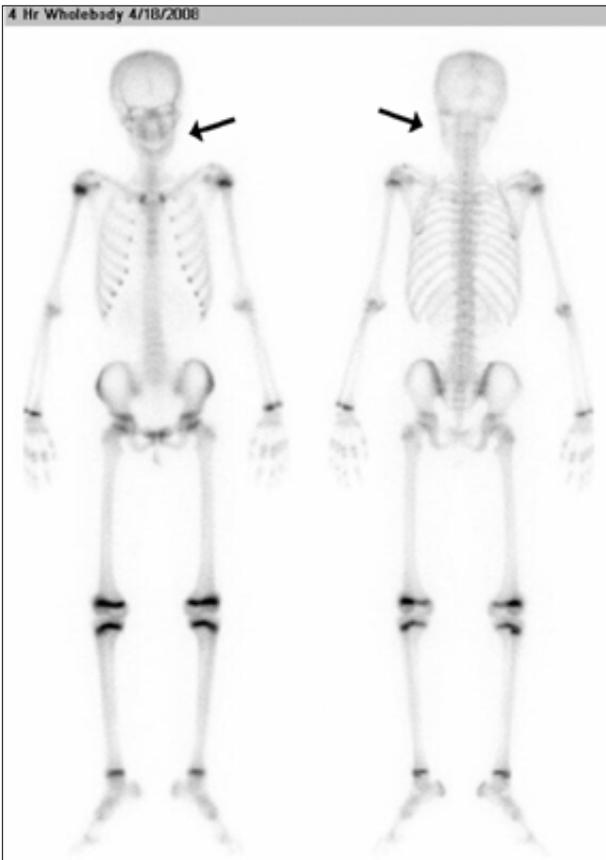
**Fig. 2.** Bone Scintigraphy images at the first medical examination : Bone Scintigraphy showed hot spot on Left ramus.



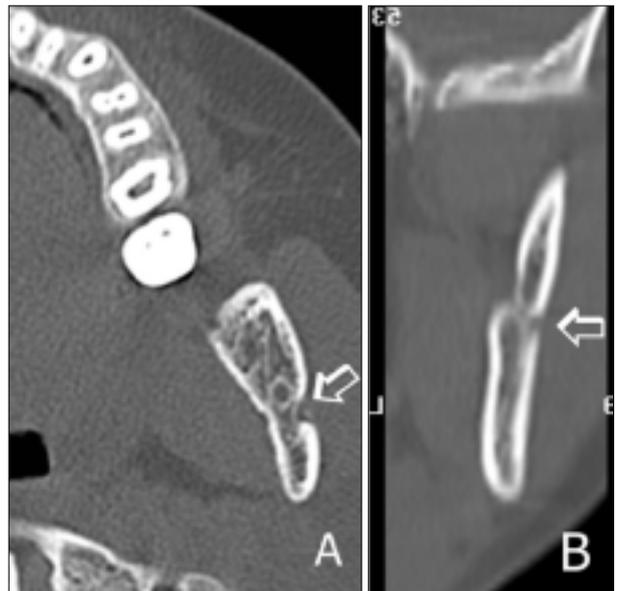
**Fig. 3.** H&E staining showing the typical histological picture of Langerhans cells histiocytosis, i.e. Histiocyte with abundant cytoplasm and grooved or infolded eccentric of Langerhans histiocytes(Arrow). A few cell with bilobed nuclei, consistent with eosinophils(Arrow head) and neutrophils, lymphocyte are present. (original magnification X 100)



**Fig. 4.** Immunohistochemical stain for antigen-S-100 (Arrow). (original magnification X 100)



**Fig. 5.** Bone Scintigraphy images after 12 month of steroid therapy; Bone Scintigraphy did not showed hot spot.



**Fig. 6.** (A) Axial View, (B) Coronal View. CT images after 15 month of steroid therapy; Osteolytic lesion was on the decreased.

### Ⅲ. 고찰 및 결론

LCH는 드물게 발생하는 질환이며 면역 결핍인지 중앙성 병소 인지에 대해서는 논란의 여지가 있으며<sup>6)</sup> 병인론 역시 명확치 않다. Stoll 등은 기본적인 면역 결핍 혹은 Langerhans cell 자신의 유전적 결함으로 비정상적인 증식을 한다고 주장 하였다.<sup>7)</sup> 최근 바이러스 감염에 의한 가능성이 제시 되었는데 Glotzbecker 등은 생검을 시행한 LCH 환자의 71%에서 HHV-6을 발견 하였다.<sup>8)</sup> 또한 Martinez-Lage 등은 슬벤드의 노출, 양성 중앙의 가족력, 임신중의 요도관의 감염, 출생후의 수혈이 LCH의 이환율을 높인다고 하였다.<sup>9)</sup> Yu 등은 하악에 이환된 LCH의 후향적 연구에서 불규칙한 변연과 연속적 혹은 불연속적인 골막 반응을 보이는 골 용해성 병소와 같은 방사선학적 소견을 보인다고 했으며<sup>10)</sup> 또한 Ardekian 등은 63.4%에서 경계가 명확한, 36.6%에서 경계가 불명확한 방사선 투과상을 보인다고 보고 하였다.<sup>5)</sup> 본 증례에서는 Skull PA 방사선 사진에서 경계가 불명확한 방사선 투과상을 보였다. 이러한 방사선학적 진단의 어려움으로 인해 악골에 발현된 LCH는 임상적으로 Bone metastasis, Osteomyelitis, Ewing sarcoma, Lymphoma 등과 감별하기 어렵다. 일반적인 진단 방법은 기존의 조직 소견과 더불어 면역조직화학 검사에서 S-100, CD-1a에 양성일 경우 LCH를 확진 할 수 있다.<sup>5)</sup> LCH의 치료 여부와 치료 방법은 다양한 의견이 제시되고 있다. 2004년 American Society of Hematology는 두개골 및 악골에 이환된 단독 병소의 경우 즉각적인 처치 보다는 "Wait & See" 접근을 권유하고 있으며<sup>6)</sup> 처치 하지 않은 LCH에서 자연스럽게 치유된 케이스가 보고 된 바 있다.<sup>11,12)</sup> 그러나 현재 외과적인 소파 및 절제술이 골내 단독 병소의 이상적인 치료법으로 받아 들여지고 있으며 좋은 결과를 나타내고 있다.<sup>3,5,9)</sup> 하지만 10세 이하의 어린이에서 주로 발생하는 LCH의 특성상 술 후 악안면 변형 및 비대칭, 영구치의 손상, 감각이상, 광범위한 골 결손을 초래할 수도 있게 된다. 방사선 치료의 경우 외과적 접근이 불가능한 부위 혹은 기능 장애, 심미적 장애가 예상되는 부위에 주로 시행이 되며 질환의 정도 및 나이에 따라 하루 1~2Gy 씩 최대 3~10Gy가 조사 된다.<sup>13)</sup> 하지만 외과적 처치에 비해 높은 재발률을 보이며<sup>3)</sup> 어린이의 경우 치아 및 골의 발육에 대한 손상 가능성이 존재 한다.<sup>14)</sup> 다수의 기관에 이환되었을 경우 화학요법, 전신적 스테로이드 주사, cyclosporine A 처치 역시 고려 되어 질 수 있다. 본 증례는 하악 우각부 단독 골 병소로 병소내 Corticosteroids 직접 주입이 시행되었다. 1979년 Scaglietti 등은 72개의 Bony cyst내 Methyprednisolone을 직접 주사해 18개월 이상 추적 조사 결과 96%에서 양호한 결과를 보였다.<sup>15)</sup> 또한 1980년 Michael 등은 9개의 Solitary eosinophilic granuloma에

Methyprednisolone을 주입하여 역시 양호한 결과를 보였으며 동통을 경감 시키고 치유 속도를 높인다고 하였다.<sup>4)</sup> 이후 Chronic localized form의 LCH에서 병소내 corticosteroid의 직접 주사를 통한 증례들이 보고 되고 있다.<sup>16,17)</sup> Corticosteroid의 병소내 직접 주사는 최소한의 침습으로 성공적인 결과를 보이며 주사 후 1주일 이내 병소에 의한 불편감을 없앤다.<sup>18)</sup> LCH에 Corticosteroid의 발현 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 Marusic 등은 동물 실험에서 Langerhans cell이 Interleukin-1과 Prostaglandins D2, E2을 생산한다는 것을 증명 하였고 methylprednisolone이 IL-1에 의한 골 흡수와 prostaglandin의 생산을 억제한다고 주장하였다.<sup>19)</sup>

본 증례에선 병소가 하악지 내, 외측 피질골을 포함하여 광범위하게 이환되어 있는 상태로 임상 검사 및 Bone Scintigraphy 소견 결과 기타 장기 이환은 관찰되지 않고 하악 좌측 우각부에 발생한 chronic LCH의 단독 병소로 병적 골절 가능성 및 향후 악안면 변형 가능성으로 외과적 처치는 시행하지 않고 병소내 Corticosteroid 직접 주사만 시행하였다. 물론 본 증례에서 병소가 치유된 것이 Corticosteroid 주입에 의한 것인지, 생검을 위해 시행된 병소의 부분적 절개에 의한 것인지 또는 앞서 언급한 것처럼 자연적 치유에 의한 것인지는 명확하지 않다. 하지만 Corticosteroid 주사 후 동통 및 부종의 감소를 관찰 할 수 있었다. 현재는 치료가 끝난 지 약 20개월이 지난 상태로 임상 검사 및 CT, Bone Scintigraphy 검사상 재발은 관찰 되지 않았다.

Ardekian 등이 eosinophilic granuloma로 진단받은 25명. 41개의 병소를 외과적 수술 및 방사선 치료 후 평균 9.3년 추적 조사 결과 평균 7.3%로 비교적 낮은 재발률을 보였다.<sup>5)</sup> 하지만 2004년 histiocyte Society- Late effect study group에서 LCH로 진단받은 182명 평균 8년 추적 조사 결과 평균 52%. 다발성 병소 환자에서 71%, 단독 병소 환자에서 24%의 장기적 후유증을 보였다. 요붕증(24%), 골격적 이상(20%), 청각상실(13%) 및 신경계 장애(11%)등을 보였으며 신경계 장애의 경우 LCH 진단 후 10년 혹은 그 이후에도 발현 될 수도 있다.<sup>20)</sup> 따라서 어린 나이에 LCH를 진단 받은 환자는 병소의 재발뿐 아니라 장기적 후유증의 발견을 위해 오랜 기간의 추적 검사를 요한다.

최근 구강악안면외과 영역에서 최소 침습을 통한 치료에 대한 관심이 증가되고 있다. Chronic focal form의 LCH 역시 통상적인 치료법인 외과적 소파술이 아닌 병소내 Corticosteroid 직접 주사를 통한 보존적인 방법이 첫 번째 치료 방법으로 고려 되어져야 할 것이다. 본 증례는 Chronic focal form의 LCH를 생검을 통해 진단하고 병소내 Corticosteroid 직접 주사 후 20개월이 지난 상태로 특이 소견이 관찰되지 않으며, 주기적인 추적 검사 중이다.

Corticosteroid의 병소내 발현 기전에 대해 좀더 명확한 연구가 있어야 될 것으로 사료되며 더 많은 임상 증례 및 장기간의 추적 검사에 대한 연구가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## References

1. Yasko AW, Fanning CV, Ayala AG *et al* : Percutaneous techniques for the diagnosis and treatment of localized Langerhans-cell histiocytosis (eosinophilic granuloma of bone). *J Bone Joint Surg Am* 80 : 219, 1998.
2. Jones AV, Franklin CD : An analysis of oral and maxillofacial pathology found in children over a 30-year period. *Int J Paediatr Dent* 16 : 19, 2006.
3. Hartman KS. Histiocytosis X : a review of 114 cases with oral involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 49 : 38, 1980.
4. Cohen M, Zornoza J, Cangir A *et al* : Direct injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of solitary eosinophilic granuloma of bone: a report of 9 cases. *Radiology* 136 : 289, 1980.
5. Ardekian L, Peled M, Rosen D *et al* : Clinical and radiographic features of eosinophilic granuloma in the jaws: review of 41 lesions treated by surgery and low-dose radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 87 : 238, 1999.
6. McClain KL, Natkunam Y, Swerdlow SH : Atypical cellular disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 283, 2004.
7. Stoll m, Freund M, Schmidt H *et al* : Allogeneic bone marrow transplantation for Langerhans' cell histiocytosis. *Cancer* 66 : 284, 1990.
8. Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP : Langerhans cell histiocytosis: a primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children. *J Pediatr Orthop* 24 : 123, 2004.
9. Martinez-Lage JF, Poza M, Cartagena J *et al* : Solitary eosinophilic granuloma of the pediatric skull and spine. The role of surgery. *Childs Nerv Syst* 7 : 448, 1991.
10. Yu Q, Wang PZ, Shi HM *et al* : Radiographic findings in Langerhans' cell disease affecting the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 79 : 251, 1995.
11. Key SJ, O'Brien CJ, Silvester KC *et al* : Eosinophilic granuloma: resolution of maxillofacial bony lesions following minimal intervention. Report of three cases and a review of the literature. *J Craniomaxillofac Surg* 32 : 170, 2004.
12. Uckan S, Gurol M, Durmus E : Recurrent multifocal Langerhans cell eosinophilic granuloma of the jaws: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 54 : 906, 1996.
13. Richter MP, D'Angio GJ : The role of radiation therapy in the management of children with histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 3 : 161, 1981.
14. Khan MA, Kosugi S, Tomizawa M *et al* : Effects of radiotherapy on dentofacial regions at early age: case report. *Pediatric Dental Journal* 4 : 83, 1994.
15. Scaglietti O, Marchetti PG, Bartolozzi P : The effects of methylprednisolone acetate in the treatment of bone cysts. Results of three years follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 61 : 200, 1979.
16. Jones LR, Toth BB, Cangir A. Treatment for solitary eosinophilic granuloma of the mandible by steroid injection: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 47 : 306, 1989.
17. Egeler RM, de Kraker J, Voûte PA : Cytosine-arabioside, vincristine, and prednisolone in the treatment of children with disseminated Langerhans cell histiocytosis with organ dysfunction: experience at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 21 : 265, 1993
18. Egeler RM, Thompson RC Jr, Voûte PA *et al* : Intralesional infiltration of corticosteroids in localized Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr Orthop* 12 : 811, 1992.
19. Marusic, A, Raisz L : Cortisol modulates the actions of interleukin-1 alpha on bone formation, resorption, and prostaglandin production in cultured mouse parietal bones. *Endocrinology* 129 : 2699, 1991.
20. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG *et al* : Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 42 : 438, 2004.

## 저자 연락처

우편번호 150-713  
서울시 영등포구 여의도동 62번지  
가톨릭대학교 의과대학 성모병원 구강악안면외과  
윤현중

원고 접수일 2009년 04월 02일  
게재 확정일 2009년 05월 14일

## Reprint Requests

### Hyun-Joong Yoon

Division of Oral and Maxillofacial Surgery Department of Dentistry  
St. Mary's Hospital. The Catholic University of Korea  
Yeouido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul, 150-713, Korea  
Tel: +82-2-3779-2148 Fax: +82-2-769-1689  
E-mail: omfshj@catholic.co.kr

Paper received 2 April 2009  
Paper accepted 14 May 2009