

갑상선을 침범한 다발성 Langerhans 세포 육아종증 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 호흡기내과학교실¹, 해부병리학교실²

정철권 · 박소윤 · 김윤정 · 채봉남 · 이성규 · 홍은경
정윤석 · 이관우 · 김현만 · 황성철¹ · 임현희²

A Case with Multifocal Langerhans Cell Granulomatosis Involving the Thyroid Gland

Cheol-kweon Jeong, So-yun Park, Yoon-Jung Kim, Bong-Nam Chae,
Seong-Kyu Lee, Eun Gyoung Hong, Yoon-Suk Jung, Kwan woo Lee,
Hyeon-Man Kim, Sung Chul Hwang¹ and Hyunee Yim²

*Department of Endocrinology and Metabolism, Department of Pulmonology¹
and Department of Pathology,² Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

ABSTRACT

Langerhans cell granulomatosis(LCG), previously termed 'Histiocytosis-X', is one of the rare disease. LCG is characterized by proliferation of Langerhans cells in a unifocal or multifocal pattern. And LCG may be manifested in a variety of way, ranging from a spontaneously regressing solitary lesion to a multisystem life-threatening disorder. This disease usually involves the bone, lung, skin and lymph node. The most common endocrinologic abnormalities in LCG are diabetes insipidus and growth hormone deficiency. LCG involving the thyroid gland is extremely rare and only a small numbers of cases have been reported worldwide.

A 41-year-old diabetic female visited the hospital due to the neck swelling for 3 months and she also complained of polyuria, polydipsia and easy fatigue. LCG involving multiple organs included thyroid gland was diagnosed by high-resolution CT of lung, by characteristic histological findings of the thyroid lesion and by the immunohistochemical staining for S-100 protein and OKT 6(CD 1a). She is followed at OPD without any medication (J Kor Soc Endocrinol 13:466-472, 1998).

Key Words: Langerhans cell granulomatosis, Thyroid gland, Lung

접수일자: 1998년 6월 8일

통과일자: 1998년 7월 5일

책임저자: 김현만, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과

서 론

Langerhans 세포 육아종증은 1940년 Lichtenstein 등[1]에 의해 처음으로 골의 호산구성 육아종으로 소개되었다. 그 후 이 질병은 조직구중-X로 불려오다, Wolff 등[2]에 의해 수지상세포 기원의 Langerhans 세포의 증식을 특징으로 하는 Langerhans 세포 육아종증으로 명명되었다. 이 질환은 국소성 또는 다발성으로 발생하여 다양한 임상경과를 보이는 드문 질환으로 소아연령에 호발하며 주로 뼈, 폐, 피부, 임파선 등을 침범한다. 이 질환은 골의 병변이 가장 흔하며 두개골과 장골에 잘 침범하는데 가장 초기 증상은 동통성 부종이다. 그외 드물게 골수, 간, 비장 등을 침범하며, 위장관을 침범할 경우에는 흡수장애를 초래한다. Langerhans 세포 육아종증이 내분비기관을 침범하는 경우에는 요붕증 및 성장호르몬 결핍증으로 나타난다. 그러나 갑상선을 침범하는 경우는 매우 드물어서 전 세계적으로도 10여 예의 보고에 지나지 않으며 국내에서의 보고는 알려지지 않았다. 이에 저자들은 갑상선비대를 주소로 내원한 41세 여성의 갑상선 조직을 생검하여 조직학적 및 면역조직화학적 방법 등으로 폐와 갑상선을 침범한 다발성 Langerhans 세포 육아종증을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 여자, 41세.

주 소: 전경부 종괴

현병력: 환자는 3개월전 우연히 전경부 종괴를 느꼈고 2개월 전부터 종괴의 크기가 증가하여 본원에 내원 하였다. 환자는 전경부 통증이나 연하곤란, 호흡곤란 등의 증세는 없었고 다음, 당뇨, 피로감을 호소하였다. 체중감소는 없었다.

과거력: 환자는 내원 3년전 폐결핵을 진단받고 6개월간 항결핵제를 투여받았고, 1년전부터 당뇨병으로 진단받고 치료중이며 흡연력은 없었다.

가족력: 유전적 질환이나 당뇨병의 가족력은 없었다.

진찰소견: 내원시 환자의 신장은 162cm, 체중

Fig. 1. Chest radiograph reveals linear, ring and reticular opacities in both midlung zones and apex with costphrenic angle sparing and preservation of lung volumes.

Fig. 2. High-resolution CT with thin section shows multiple small cysts in both upper and middle lung zones. The cysts are some confluent and bizarre in shape. There are also variable sized nodular lesions in both upper and lower zones.

58kg, 혈압 120/80mmHg, 체온 36.6℃, 맥박수 분당 80회이었고 외전상 건강한 모습이었다. 우측 갑상선에 3×4cm 크기의 고정되지 않은 단단하며 무통성의 결

절이 축지되었다. 그의 축지되는 입파선 및 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 12.4g/dL, 적혈구용적을 36.6%, 혈소판 470,000/mm³, 백혈구 10,700/mm³였으며 적혈구침강속도는 69 mm/hr였다. 혈청 전해질검사는 Na⁺/K⁺/Cl⁻/HCO₃⁻은 각각 146/

4.7/106/29mM/L, 혈청 생화학검사상 calcium 10.9 mg/dL, 무기인 4.7mg/dL, alkaline phosphatase 162 U/L였다. 요화학검사상 단백뇨나 요당은 보이지 않았으며 요중량은 1.005이하였다. 그의 혈청생화학검사는 정상이었고 TSH: 1.11uIU/mL, T₃: 117.7 ng/dL, T₄: 10.30ug/dL이었으며, 75gm 경구당부하검사상 당뇨병에 합당하였다. 동맥혈 가스검사상 PH 7.44, PaO₂ 76 mmHg, PaCO₂ 37mmHg, HCO₃⁻ 25.8mEq였고, 폐기능검사상 정도의 혼합형 환기장애 및 폐확산능의 감소를 보였다.

방사선학적 소견: 단순흉부촬영상 선상의 결절성 음영(linear reticular opacity)이 폐첨부와 늑횡격막각을 제외한 양측 폐야에 관찰되었고(Fig. 1.), 고해상전산화단층촬영술상 양측 폐상부와 중부에 다발성의 작은 크기의 낭종과 다양한 크기의 결절들이 관찰되었다(Fig. 2.). 초음파검사상 갑상선 양엽에 경계가 잘 지어진 결절이 관찰되었으며 복강내의 병소는 관찰되지 않았다. ^{99m}Tc 주사상 갑상선 우엽에 냉소를 보이고 좌엽은 관찰되지 않았다(Fig. 3). 골주사 소견은 정상이었다.

Fig. 3. ^{99m}Tc thyroid scan shows multiple cold nodules in both lobes.

Fig. 4. H&E staining shows dense hyalinized fibrosis with focal collection of Langerhans cells and many inflammatory cells including eosinophils(H&E, ×200).

Fig. 5. H&E staining shows Langerhans cells with fine vesicular nuclear chromatin and ill defined pale cytoplasm. Prominent convolution or indentation was noted(H&E, $\times 1,000$).

Fig. 6. Langerhans cells in the thyroid nodule can be identified by strong positivity for CD1a(immunostain, $\times 200$).

병리 조직학적 소견: 진단적인 목적하에 갑상선 우엽에 절개생검이 시행되었다. H-E 염색상 함입이 심하며 긴 구열(groove)을 보이는 핵을 갖는 Langerhans 세포 및 많은 호산구의 침윤과 심한 섬유증을 보였으

며(Fig. 4, 5) 면역조직화학검사상 S-100 단백질과 CD1a 항원에 양성반응을 보였다(Fig. 6).

결과: 환자는 다발성 Langerhans 세포 육아종증 진단하에 투약없이 현재 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

Lichtenstein 등[1,3]은 조직구와 호산구의 증식을 특징으로 하는 골병변을 소개하며 이를 호산구성 육아종(eosinophilic granuloma)이라 명명하였다. 그후 골의 호산구성 육아종, Hand-Schüller Christian 병 및 Letterer-Siwe 병이 공통적으로 조직구의 증식을 특징으로 하기 때문에 이들을 조직구증(X(Histiocytosis-X))라 하였다. 또한 Lieberman 등[4]은 세가지 질병이 동일한 질환의 상이한 증세 발현이며, Hand-Schüller Christian 병은 다발성 호산구성 육아종(multifocal eosinophilic granuloma)과 동의어이며, Letterer-Siwe 병은 다양한 악성, 양성 진행의 임상적 용어이기 때문에 조직구증-X는 잘못된 용어로서 치료상의 오류를 범할 수 있다고 하였다.

수지상세포(dendritic cell)와 대식세포는 면역반응에 관여하는 비임파구성 단핵구이다. 수지상세포는 수지상 모습을 한 점, 항원 전달능력이 더 강한 점, 식작용이 약한 점, 분비능력이 적은 점 및 대식구-집락촉진인자(M-CSF)에 반응이 적다는 점에서 대식세포와는 구별이 된다. 이 두가지 세포는 모두 골수기원으로 알려져 있으나 수지상세포가 기능적으로 특수화된 세포로 생각되어지며 피부의 Langerhans 세포도 일종의 수지상세포로 알려져 있다. 조직구증-X는 이러한 Langerhans 세포와 매우 유사한 세포의 증식을 특징으로 한다[5,6]. 한편, Lieberman 등[7]은 Langerhans 세포가 호산구성 육아종의 가장 뚜렷한 형태이고 조직에 고정된 대식세포(조직구)라기 보다는 수지상세포군의 한 종류이기 때문에, 병리학자로 하여금 미상의 단핵구를 조직구라 진단하는 경우를 피하기 위하여 Wolff 등[2]이 명명한 Langerhans 세포 육아종증(Langerhans cell granulomatosis)이 적절한 용어라고 주장하였다. 저자들이 경험한 증례는 Langerhans 세포 육아종증으로 기술하였다.

Langerhans 세포 육아종증은 주로 소아연령에 발생하며 양성으로 만성경과를 취하고 다발성일 수 있지만 주로 국소적으로 발생한다. 환자의 대부분은 임상증상 없이 지내다가 방사선 검사에 의해 발견되는 경우가 많으며, 가장 흔한 증상은 골조직의 동통이다[8]. 골 병변은 두개골, 장골, 편평골 순으로 침범한다. Lieberman 등[9]이 238명의 환자를 대상으로 조사한 바에 의하면, 이 질환은 주로 뼈를 침범하고, 폐, 피부, 임파선에도 잘 침범하며 갑상선, 흉선 등의 침범은 적다고 하였다. 본 증례에서는 뼈의 통증이나 피부 또는 임파선의 이상 소견은 없었다.

Langerhans 세포 육아종증이 내분비계에 침범하는 경우는 주로 요붕증 및 성장호르몬 결핍증으로 나타난다[10]. 갑상선을 침범하는 경우는 매우 드물어서 전 세계적으로도 10여예의 보고에 지나지 않으며 현재까지 국내 보고는 알려지지 않았다. 이 질환이 갑상선에 침범하는 경우, 연령분포는 27개월에서 28세에 이르며 대부분의 환자에서 갑상선비대 소견이 보이고 약 반수에서는 갑상선기능저하를 보이며 환자의 대부분에서 요붕증이 동반된다[11,12]. 본 증례의 경우 환자가 갑상선종괴를 주소로 내원 하였으나 갑상선기능은 정상이었고 성장호르몬 결핍증은 없었다. 환자가 호소하는 다뇨, 다뇨, 피로감이 당뇨병에 의한 증상일 수 있으나 뇨 검사상 요비종의 감소가 있어 요붕증이 동반되어 있을 가능성을 배제할 수 없었다.

본 환자는 갑상선종괴에 대한 검사로 갑상선 초음파 및 ^{99m}Tc 갑상선주사를 시행하였으며 갑상선암 의증하에 절개생검을 시행하였다. 일반적으로 초음파검사는 다른 갑상선 질환과의 감별이 어렵고 핵의학검사가 도움이 되기는 하나 아직 Langerhans 세포 육아종증에 특수한 추적자(Tracer)는 알려져 있지 않다[13]. 이 질환의 병리학적 소견으로는 세포학적 소견으로 풍부한 양의 연한 호산성의 세포질을 함유하며 다분엽상이거나 불규칙하게 함몰된 구열(groove)의 핵을 갖는 Langerhans 세포를 관찰할 수 있으며, 조직학적으로 Langerhans 세포의 미란성 침윤과 소수의 임파구 및 호산구의 침윤을 관찰할 수 있다. 전자현미경으로는 세포질내에 막대 모양의 구조와 한쪽 끝이 팽창되어 테니스 라켓 모양을 보이는 버벡(Birbeck) 소체를 관

찰할 수 있으며, 면역조직화학염색으로 S-100 단백질과 OKT 6(CD1a)에 대한 양성반응으로 확진할 수 있다 [14~16]. 본 증례에서도 조직학적으로 Langerhans 세포를 관찰할 수 있었으며 면역조직화학검사상 S-100 단백질과 CD1a 항원에 양성반응을 보여 Langerhans 세포 육아종증으로 확진할 수 있었다.

폐에 침범하는 Langerhans 세포 육아종증은 뼈의 침범 다음으로 많은 발생률을 보이고 있다. Lieberman 등[9]은 국소성 153예 중 5예에서, 다발성 85예 중 9예에서 폐의 Langerhans 세포 육아종증이 발생하였다고 보고하였다. 폐 침범은 남성에서 약간 많고 흡연가에서 주로 발생하며 비교적 젊은 나이에 발생한다 [16,17]. 임상증상이 없는 경우도 있으나 기침이나 호흡곤란을 호소할 수 있으며 20% 이상에서 기흉을 동반한다[18]. 방사선학적으로는 질병의 진행 정도에 따라 다양한 형태를 보이나 주로 양 폐의 폐상부와 중부에 편재하고 능형격막각은 잘 침범되지 않는 것으로 보고되어 있다. 질병의 초기에는 1~10mm 크기의 작은 결절들이 산재하나 병이 진행함에 따라 망상형의 침윤이 증가하고 낭상 병변으로 변하여 특징적인 벌집모양의 침윤을 관찰할 수 있다[17,19,20]. 고해상전산화단층촬영상 다발성 결절과 낭종이 폐상부와 중부에 편재하며 진행된 경우 벌집모양을 보이며 병변의 분포와 양상을 자세히 알 수 있어 진단에 도움이 된다 [17,21,22]. 본 증례의 경우 호흡기계 증세는 없었으나 단순흉부X선촬영상 선상의 결절성 음영이 관찰되어 간질성 폐질환을 의심할 수 있었으며 고해상전산화단층촬영상 폐에 침범한 Langerhans 세포 육아종증으로 진단되었다.

Langerhans 세포 육아종증에 대해서는 아직 정립된 치료원칙이 없으나 Egeler 등[23]은 병의 침범 정도에 따라 제한성(restricted)과 확장성(extensive)으로 구분하여 치료할 것을 강조하였다. 제한성의 경우는 주로 양성 경과를 보이며 자연관해도 이루어질 수 있으며 국소소파술(curettage), 절개생검 등의 수술적 요법, 국소 스테로이드요법, 저용량의 방사선요법, 전신항암화학요법 등을 고려할 수 있다. 확장성의 경우는 진행성 경과를 보이므로 전신항암화학요법과 스테로이드 요법 등으로 치료하여 50~60%에서 효과를 보았다고

하였다. 반면 Lieberman 등[9]은 Langerhans 세포 육아종증이 침범된 부위에 따라 국소성(unifocal)과 다발성(multifocal)으로 분류하였으며 이를 기초로 치료를 결정하였다. 국소성의 경우는 국소소파술(curettage), 절개생검, 방사선요법 및 보존적요법을 시행한 후 주기적으로 추적관찰하고 다발성의 경우 병의 진행, 질병이환, 영구적 기흉을 예방하기 위하여 methotrexate, vinblastine, prednisone 등을 이용한 전신화학요법을 시행할 수 있지만 골수억제나 그 밖의 독성이 나타날 정도의 치료용량은 필요치 않았다. Lieberman 등[9]은 이 환자들을 10.5년간 추적관찰한 결과, 환자들이 병자체로 사망하는 예는 없었으며, 정형외과적 문제나 요붕증 외에는 대부분 완벽할 정도로 회복되는 것으로 보고하였다.

Langerhans 세포 육아종증의 예후는 주로 침범된 장기의 수와 침범장기의 정상적인 기능유지 여부에 의해 결정된다. 본 증례는 비록 다발성으로 발견되었지만 갑상선 기능이 정상이었으며 방사선학적으로 폐 침범이 있지만 호흡기계 증상은 없으며 환자가 특별한 치료를 원하지 않고 있다.

요 약

Langerhans 세포 육아종증은 수지상세포 기원의 Langerhans 세포의 증식을 특징으로 하며 국소성 또는 다발성으로 발생하여 다양한 임상경과를 보이는 드문 질환이다. 이 질환은 주로 뼈, 폐, 피부, 임파선 등을 침범하며, 내분비기관을 침범하는 경우에는 요붕증 및 성장호르몬 결핍증으로 나타나며 갑상선을 침범하는 경우는 매우 드물다. 저자들은 갑상선종괴를 주소로 본원에 내원한 41세 여성에서 고해상전산화단층촬영술 및 갑상선조직 생검을 시행하였고 병리학적 소견 및 면역조직화학검사소견으로 Langerhans 세포 육아종증을 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Lichtenstein L, Histiocytosis X: *Integration of eosinophilic granuloma of bone*, "Letterer-siwe

- disease", and "Schuller-Christian disease", as related manifestations of a single nosologic entity. *AMA Arch Pathol* 56:84-102, 1953
2. Wolff K: *The Langerhans cell. Curr Probl Dermatol* 4:79-145, 1972
 3. Lichtenstein L: *Histiocytosis X(eosinophilic granuloma of bone, Letterer-siwe disease, and Schuller-Christian disease); further observations of pathological and clinical importance. J bone Joint Surg [Am]* 46:76-90, 1964
 4. Lieberman 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
 5. Hammer S: *Langerhans cells. In: Rossen PP, Fechner Re, eds. Pathol Annual, Vol23, Part 2. pp293-328, California, 1988*
 6. Wood GS, Turner RR, Shiura RA, Eng L, Warnke RA: *Human dendritic cells and macrophages in situ immunophenotypic definition of subsets that exhibit specific morphologic and microenvironmental characteristics. Am J Pathol* 119:73-82, 1985
 7. Lieberman PH, Jones CR, Filippa DA: *Langerhans cell(eosinophilic) granulomatosis. J Invest Dermatol* 75:71-72, 1980
 8. Philip Lanzkowsky: *Histiocytosis syndromes. Pediatric Oncology. pp359-373, New York, McGraw-Hill, 1989*
 9. Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, Erlandson RA, Smith J, Gee T, Huvos A, Garin-Chesa P, Filippa DA, Urmacher C, Gangi MD, Sperber M: *Langerhans cell(eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50years. Am J Surg Pathol* 20:519-552, 1996
 10. 김현만, 허갑범, 문병수, 김경래, 이현철, 홍천수: *Hand-Schuller Christian씨 병에 동반된 뇌하수체 기능저하증 1예. 대한내과학회잡지* 29:418-423, 1985
 11. Lahey ME, Rallison ML, Hilding DA, Ater J: *Involvement of the thyroid in histiocytosis X. Am J Pediatr Hematol Oncol* 8:257-258, 1986
 12. Gaines P, Ahan JCN, Cock CS: *Histiocytosis X involving the thyroid and hypothalamus. Postgrad Med J* 67:680-682, 1991
 13. Maurea S, Lastoria S, Klain M, Brunetti A, Boscaino A, Lupoli G, Salvatore M: *Diagnostic evaluation of thyroid involvement by histiocytosis X. J Nucl Med* 35:263-265, 1994
 14. Goldstein N, Layfield LJ: *Thyromegaly secondary to papillary carcinoma and histiocytosis X. Acta Cytol* 35:424-426, 1991
 15. Kirchgraber PRN, Weaver MG, Arafah BM, Abdul-Karim FW: *Fine needle aspiration cytology of Langerhans cell histiocytosis involving the thyroid. Acta Cytol* 38:101-106, 1994
 16. 광정자, 진소영, 이동화: *Langerhans세포 조직구 증의 세포흡인 세포학적 소견. 대한세포병리학회지* 4:140-145, 1993
 17. Talmadge EK Jr, Robert SC: *Fishman's Pulmonary diseases and Disorders. 3rd ed. pp1163-1170, New York, McGraw-Hill, 1997*
 18. 강세용, 구양서, 인광호, 강경호, 유세화: *반복성 기흉을 유발한 원발성 폐 조직구증-X. 대한내과학회잡지* 43:126-131, 1992
 19. 김종성, 방덕자, 임현철, 전석철, 이승로, 함창극: *폐 Langerhans세포 조직구 증식증의 방사선학적 소견. 대한방사선의학회지* 29:873-980, 1993
 20. 이기열, 강은영, 정규병, 채양석, 김학제: *폐의 조직구증식증 1예 보고. 대한방사선의학회지* 28:101-103, 1992
 21. Moore ADA, Godwin JD, Muller NL, et al.: *Pulmonary histiocytosis X: Comparison of radiologic and CT findings. Radiology* 172:249-254, 1989
 22. Brauner MW, Grenier P, Moueishi MM, Mompoin D, Lenoir S: *Pulmonary histiocytosis X: Evaluation with High resolution CT. Radiology* 172:255-258, 1989
 23. Egeler RM, D'Angio GJ: *Langerhans cell histiocytosis. J Pediatrics* 127:1-11, 1995