

## 중추성 요붕증으로 발현한 랑게르한스 세포 조직구증 1예

충북대학교 의과대학 내과학 교실, 신경외과학 교실<sup>1</sup>, 병리학 교실<sup>2</sup>

김병철 · 이미연 · 김영규<sup>1</sup> · 이옥준<sup>2</sup> · 궁성수 · 오테근

### A Case of Langerhans Cell Histiocytosis Presented with Central Diabetes Insipidus

Byung Chul Kim, Mi Yeoun Lee, Young Kue Kim<sup>1</sup>, Ok-Jun Lee<sup>2</sup>, Sung Soo Koong, Tae Keun Oh

Department of Internal Medicine, Neurosurgery<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, College of Medicine,  
Chungbuk National University, Cheong-ju, Korea

#### ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis can cause central diabetes insipidus. Here, a case of Langerhans cell histiocytosis invading the pituitary stalk was experienced. The patient was 15 years old boy, with complaint of polydipsia and polyuria. A water deprivation test was carried out, and the urine osmolality was increased from 165 to 469 mosm/kg following an injection of AVP to confirm the diagnosis of central diabetes insipidus. A pituitary function stimulation test gave a normal response. A sellar MRI was performed, which showed a thickened pituitary stalk mass (about 5.7 mm), with an increased size, 6.9 mm, on a second MRI 2 month later. A tissue biopsy was performed, which showed aggregates of histiocytes and inflammatory cells, with prominent eosinophils (H&E), and also revealed strong reactivity to anti-CD1a antibody on the immunohistochemistry. After confirmative tissue diagnosis, the patient received radiotherapy (900 cGy). The thickened mass of the pituitary stalk disappeared on the MRI following the radiotherapy. The patient was managed with DDAVP nasal spray, after which the polyuric symptoms were completely relieved (J Kor Soc Endocrinol 20:513~518, 2005).

**Key Words:** Langerhans cell histiocytosis, Central diabetes insipidus Water deprivation test

#### 서 론

중추성 요붕증은 항이뇨 호르몬 (antidiuretic hormone)의 결핍으로 인한 다뇨, 다뇨를 특징으로 하는 질환으로 병태 생리상 시상하부의 시삭상핵 (supraoptic nuclei) 및 실방핵 (paraventricular nuclei)에서 기원되는 신경원 (neuron)의 파괴나 변성으로 야기되어 진다. 소아나 청소년기의 환자들에서 주로 발생하며 주된 원인으로는 배아종 (germ cell tumor), 두개인두종 (craniopharyngioma), 염증, 자가 면역성 질환, 혈관 질환, 외상, 백혈병, 림프종, 드물게는 유전적 염색체

변이 등이 원인질환을 이루고 있으며, 드물게 랑게르한스 세포 조직구증도 중추성 요붕증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다. 랑게르한스 세포 조직구증은 1893년 Hand 등이 3세 소년의 임상양상을 보고한 이후로 다양한 임상 증상으로 기술되어졌으며, 조직구증 X, 한트-슐라-크리스찬씨 병, 랑게르한스 세포 육아종 등으로 불려 왔다. 랑게르한스 세포 조직구증의 병태 생리는 비정상적으로 분화된 수상돌기 세포의 발현으로 야기된다고 알려져 있으며 신체의 여러 장기를 침범할 수 있는데, 뼈, 피부, 위장관, 폐, 임파선, 골수, 간, 비장, 뇌하수체-시상하부 등을 침범할 수 있다.

뇌하수체-시상하부 축을 침범하는 경우에는 중추성 요붕증을 유발하며 실제로 국내에서도 소아에서 약 5예[1-3]와 성인에서 1예[4]가 보고되어 있다. 본 저자들은 중추성 요붕

접수일자: 2005년 8월 25일

통과일자: 2005년 10월 4일

책임저자: 오테근, 충북대학교 의과대학 내과학교실

\* 이 논문은 2004년도 충북대학교 학술연구비 지원에 의해 이루어졌음.

증으로 발현된 랑게르한스 세포 조직구증 1예를 조직 생검으로 확진하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 박 ○ 은, 남자 15세

**주 소:** 다음 및 다뇨

**현병력:** 내원 1개월 전부터 다음과 다뇨 증상이 있었으며, 하루 수분 섭취량은 약 5L정도였다. 다뇨 증세로 취침 중 자주 화장실을 가는 것 외에 다른 불편감은 없었다. 이외 두통이나 전신 쇠약감, 시야장애 등의 증상도 호소하지 않았다.

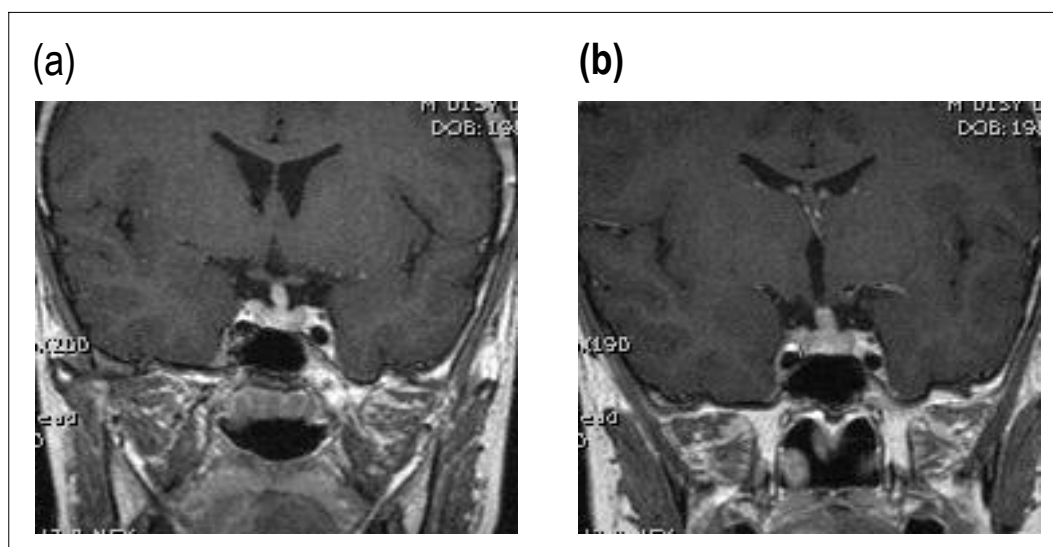
**과거력:** 특이 소견 없음

**가족력:** 특이 소견 없음

**이학적 소견:** 환자의 신장은 155 cm, 체중은 40.5 kg이었고 활력 증후는 정상이었으며, 두경부 검사상 특이 소견

없었다. 호흡음 청진 및 심음 청진상 정상이었고, 복부 검사상 복부 팽만이나 간, 비 종대는 관찰되지 않았으며 사지에 피부 발진이나 부종 소견 보이지 않았고, 촉진되는 림프선의 종대도 없었다.

**검사실 소견:** 환자 내원시 시행한 일반 혈액 검사상 백혈구 4,100/mm, 혈색소 12 g/dL, 혈소판 211,000/mm이었다. 혈청 총단백 7.4 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, AST 26 IU/L, ALT 16 IU/L, ALP 375 IU/L, BUN 6 mg/dL, Creatinine 0.7 mg/dL, Calcium 10.1 mg/dL, Phosphours 5.7 mg/dL, Glucose 86 mg/dL, Sodium 142 mEq/L, Potassium 4.1 mEq/L, Chloride 105 mEq/L, Total CO<sub>2</sub> 27 mEq/L, 혈청 osmolality 296 mosm/kg, 소변 osmolality 74 mosm/kg으로 측정되었다. 호르몬 검사상 hGH 3.27 ng/mL (0~8), Prolactin 9.66 ng/mL (1.8~15.9), ACTH 25.5 pg/mL (10~60), TSH 1.15 uIU/mL (0.17~4.05), T<sub>3</sub> 97.83 ng/dL (60~190), free T<sub>4</sub> 1.32 ng/dL (0.89~1.79), LH 3.3 mIU/ml (1.0~5.3),

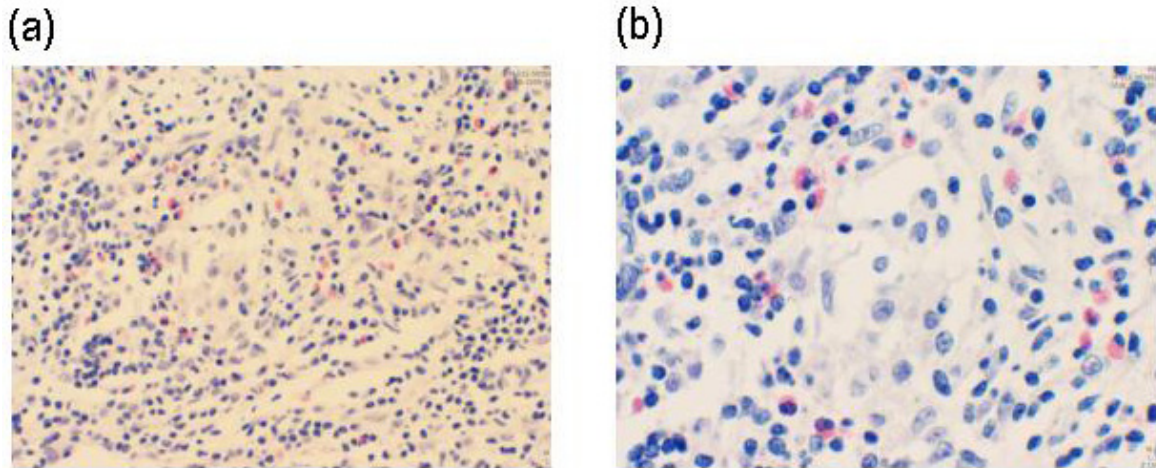


**Fig. 1.** (a) T1- weighted image of sellar MRI. This shows densely enhanced and thickened (diameter 5.7 mm) pituitary stalk. (b) The follow-up sellar MRI. This shows more thickened (diameter 6.9 mm) pituitary stalk than previous images.

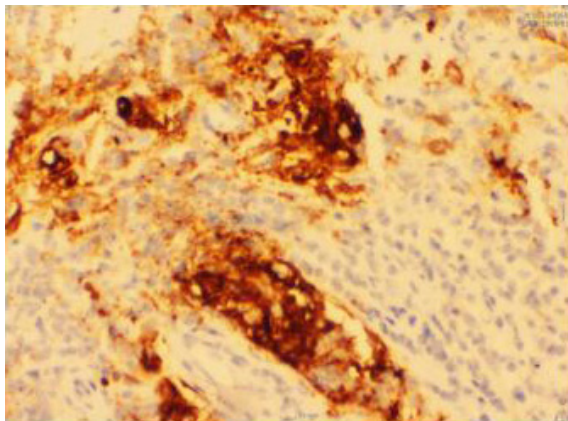
**Table 1.** Response to Water Deprivation test

Time	Body weight (kg)	Serum osmolality (mOsm/kg)	Urine osmolality (mOsm/kg)	Hour urine (cc/Hr)
8AM	39.15	229	97	200
9AM	38.35	305	116	250
10AM	37.90	304	139	200
11AM	37.80	309	158	150
MD*	37.60	313	165	300
1PM	37.45	314	348	50
2PM	37.45	309	469	30

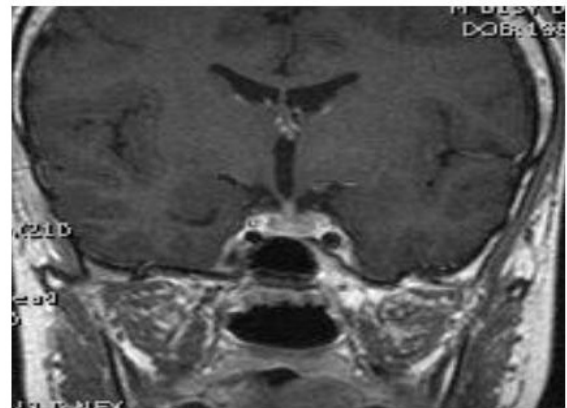
\* arginine vasopressin 5U injection



**Fig. 2.** (a) Histologic finding of pituitary mass (H&E staining  $\times 200$ ). This shows loose aggregates of histiocytes in a mixed inflammatory background with prominent eosinophils. (b) High power view reveals Langerhans cells with ovoid to reniform nuclei. (H&E,  $\times 400$ )



**Fig. 3.** Langerhans cells disclose strong immunoreactivity for anti-CD1a antibody. ( $\times 200$ , Immunohistochemistry)



**Fig. 4.** The follow-up sellar MRI after radiotherapy. This shows that pituitary stalk mass disappeared.

FSH 1.5 mIU/mL (1.3~8.1), Testosterone 1.58 ng/mL (2.8~8.8)이었다. 방사선 검사 후에 시행한 암표지자 검사로 혈청 A.F.P 2.9 ng/mL (15이하), 혈청 HCG-beta 4.6 mIU/mL (0~10)이었고 뇌척수액에서의 A.F.P 0.5 ng/mL, HCG-beta 2.8 mIU/mL로 정상 소견이었다.

**방사선 소견:** 환자의 흉부 단순 방사선 촬영 결과 특이 소견 보이지 않았다. Sellar MRI 상 T1 weighted image에서 뇌하수체경이 비후된 소견(약 5.7 mm)이 관찰되었다(Fig. 1a).

**임상 소견:** 환자 24시간 소변량은 5600 cc이었으며 내원 시 혈청과 소변의 삼투질 농도는 296 mosm/kg과 74 mosm/kg로 각각 측정되었다. 수분 제한 검사는 총 8시간을 시행하였고 혈청 삼투질 농도가 313 mosm/kg, 소변 삼투질 농도가 165 mosm/kg로 증가한 시점에서 Pitressin 주사를 시행하였다. Pitressin 5 단위를 피하 주사 후 2시간 소변 삼투

질 농도가 469 mosm/kg로 증가되어 중추성 요붕증으로 진단 후 검사를 종료하였다(Table 1). 뇌척수액 검사에서는 소량의 림프구만 관찰되고 악성 세포는 관찰되지 않았다. 혈청 및 뇌척수액에서의 종양 표지자(AFP 및 HCG-beta)는 모두 정상 범위에 있었다. 환자는 외래 추적하며 sellar MRI를 추가 검사하기로 하고 테스모프레신 비강 흡인 교육 후 퇴원하였다. 외래에서 추적 관찰 후 약 2개월 경과한 시점에서 시행한 sellar MRI (Fig. 1b) 상 뇌하수체경의 비후된 소견이 증가하는 것으로 관찰되어(약 6.9 mm) 뇌하수체 조직 검사를 시행하기로 하고 신경외과에 입원하였다.

**조직 검사 소견:** 환자는 전신 마취하에 오른쪽 관자놀이 개두술로 조직 검사를 시행하였다. 현미경 소견상 많은 수의 호산구성 세포와 함께 여러 염증 세포들이 조직구와 함께 관찰되었다(Fig. 2a and 2b). 면역조직 화학검사상 조직구성 세포는 항-CD1a 항체와 강한 양성반응을 보여 랑게르

한스 세포 조직구증을 확진할 수 있었다(Fig. 3).

**임상 경과 과정:** 상기 환자는 랑게르한스 세포 조직구증이 뇌하수체경에 침범하여 중추성 요붕증이 발현된 것으로 진단되었다. 조직 검사후 뇌하수체 전엽 기능부전 소견이나 수술의 합병증은 나타나지 않았으며, 이후 환자는 방사선 치료(900 cGy)를 시행 받았고 추적 Sellar MRI상 이전의 뇌하수체경의 비후 소견은 소실되었다(Fig. 4). 환자는 현재 데스모프레신 비강 흡인제 사용중이며, 1일 소변량은 1100 cc정도로 조절된 상태로 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

랑게르한스 세포 조직구증의 침윤으로 중추성 요붕증이 발현하는 경우는 비교적 흔한 질환은 아니다. 실제로 중추성 요붕증을 유발한 랑게르한스 세포 조직구증 환자의 50% 이상이 10세 미만의 소아들이었으며, 최근 문헌에 따르면 진단 기술의 발전으로 성인의 특발성 중추성 요붕증 환자중 약 30% 미만에서 랑게르한스 세포 조직구증 환자라는 보고가 있고 그 빈도는 1.8명/일백만명이었다[5,6]. 랑게르한스 세포 조직구증은 1893년 Hand등에 의해 처음 기술된 이후 여러 병명으로 불리워졌으며 1953년 Lichtenstein가 이전의 Hand-Schuller-Christian 증후군, 호산구성 육아종, Letterer-Siwe병 등의 질환을 같은 집단으로 묶어 조직구증 X(Histiocytosis X)라 부를 것을 제안하였다[7]. 20년 후인 1973년 Nezelof가 조직구증 X의 세포들이 랑게르한스 세포에서 기원한다는 것을 확인하였다. 랑게르한스 세포는 1868년 베를린 의과대학 학생인 Paul Langerhans에 의해 처음으로 기술되었으며, 이 세포는 골수 기원성 수상돌기 세포로서 단핵성 식세포계과 관련된 항원제시세포의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 랑게르한스 세포는 피부, 림프절, 골수, 비장 등에서 발견되며 뇌에서도 발견되는 것으로 되어 있다. 1987년 조직구 협회에서 조직구증 X를 랑게르한스 세포 조직구증으로 명명할 것으로 제안하였고, 이후로 현재까지 이 이름으로 불리워 지고 있다.

최근 연구 등에 따르면 랑게르한스 조직구증의 병인론으로 랑게르한스 세포의 특성을 가진 수상돌기 세포들 중 조절되지 않은 클론(Clone)의 증식으로 인한 염증성 반응이 지목되고 있다. 기전으로는 높은 농도의 사이토카인(Cytokine)과 T세포와 랑게르한스 세포와의 비정상적인 상호 작용으로 설명하고 있으며[8,9], 이러한 클론들의 증식과 사이토카인의 증가로 여러 크기의 다핵성 거대 세포, 호산구성 세포, T세포, 포식세포, CD1a양성 랑게르한스 세포들이 모여 전형적인 육아종이 형성된다.

랑게르한스 세포 조직구증의 임상 양상은 침범하는 장기에 따라 많이 달라진다. 크게 2가지로 분류되어지며 국소적 질환(localized Langerhans cell histiocytosis)과 다기관 질

환(multisystem Langerhans cell histiocytosis)나누어진다[10]. 국소적 질환은 뼈, 피부, 림프절 등에 주로 단일성으로 침범하며 비교적 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다. 다기관 질환인 경우에는 앞서의 장기 이외에도 폐, 간, 조혈기관, 비장, 위장관, 중추신경계 등에 침범하는 것으로 되어 있다. Helmut[11] 등은 가장 흔히 침범되는 장기는 뼈, 피부, 위장관 등으로 보고하고 있으며, 뼈 중에서는 머리뼈(skull)가 가장 흔한 호발 부위로 알려져 있다. 다기관 질환의 경우에는 예후가 다양하며 침범된 기관에 따라 임상 양상도 아주 다양하게 나타난다. 침범된 장기 부전으로 사망하는 경우도 있으며, 자연 관해 되거나, 증상을 나타내지 않는 경우 등 여러 가지로 나타날 수 있다[1,2]. 중추 신경계 침범은 다기관 질환인 경우에는 그리 드물지 않으나, 중추 신경계 단독 침범도 드물게 존재한다. Helmut[11] 등의 보고에 의하면 랑게르한스 세포 조직구증을 진단 받은 54명의 환자중 91%인 49명에서 두개의 병변도 존재 하는 것으로 보고하고 있다. 중추성 요붕증은 가장 흔한 내분비 질환이며, 랑게르한스 세포 조직구증 환자의 5~50% 환자에서 나타난다고 보고되어지고, 이것은 실방핵-시삭상핵 신경원의 약 80% 이상 파괴되었을 때 나타난다고 한다. 또한 범뇌하수체기능저하증도 5~20%의 환자에서 나타나며, 이런 환자들의 경우 대부분 요붕증을 동반하였다[12]. 뇌하수체전엽 기능부전을 동반하는 경우에는 호르몬 결손으로 인한 다른 내분비적 질환이 나타날 수 있으며 가장 흔히 결손되는 호르몬은 성장 호르몬으로 알려져 있다[12]. Kaltsas 등[12]의 보고에 의하면 시상하부 침범으로 식욕 조절 이상이나, 수면장애, 기억력장애, 체온기능조절장애 같은 비내분비적 증세도 나타날 수 있는 것으로 보고하고 있다. 이외에도 폐를 침범하는 경우에는 마른기침, 간을 침범하는 경우 간비대 및 저단백증, 저알부민증, 부종, 복수 등을 동반할 수 있으며, 조혈기관인 경우에는 혈소판감소증, 백혈구감소증, 빈혈 등을 초래 할 수 있다.

진단은 우선 정확한 병력과 이학적 검사가 우선시 되며, 요붕증 증상 호소시 수분제한검사를 통해 확진하며, 중추신경계 침범을 확인하기 위해 최근에는 민감도가 높고 비침습적인 방법으로 Magnetic Resonance Imaging (MRI)법이 많이 사용되고 있다. 최근 뇌영상의 발달로 뇌하수체와 시상하부 병변의 발견이 용이해짐에 따라서 특발성 중추성 요붕증의 빈도는 점차적으로 감소하고 있는 추세이다[13]. MRI 특징적 소견으로는 T-1 weighted image에서 뇌하수체 후엽의 고신호 강도의 소실이나 뇌하수체경의 비후 등이 특징적인 소견으로 되어 있다. 특히 소아나 청소년기에 발생하는 특발성 중추성 요붕증은 위와 같은 영상 검사 결과일 경우 추적 검사에서 배아종이나 랑게르한스 조직구증, 육아종의 발생 빈도가 증가한다고 알려져 있으므로 주기적으로 뇌척수액검사와 함께 MRI검사를 시행하는 적극적인 추적 관찰

이 권장되어 지고있다[14-16]. 본 저자들이 경험한 환자의 경우에서도 뇌허수체경 비후가 관찰되었으나 MRI 소견은 확진하기에는 비특이적이었으며, 환자가 15세의 청소년으로 원발성 뇌암을 완전히 배제하지 못하는 상황이었다. 그리하여 뇌척수액 검사를 시행하였으나 이상 소견은 보이지 않았다. 추적 MRI를 시행기로 하였으며, 추적 검사상 뇌허수체경의 비후 소견이 증가하였다. 침습적이고 위험한 뇌허수체경 조직검사를 시행하는 것에 대해선 아직도 논쟁의 여지가 있으나, Czernichow 등[17]은 뇌허수체경 확장 소견이 7 mm 이상인 경우, Maghnie[18]는 6.5 mm 이상이거나 진행성 병변인 경우에 조직 검사를 시행할 것을 권장하고 있다. 본 환자의 경우 뇌허수체경외의 다른 병변이 없었고, 비후된 소견이 증가 하는 경향(5.7 mm → 6.9 mm)이었기에 조직 검사를 시행하여 확진을 하게 되었다.

랑게르한스 세포 조직구증의 치료는 아직 정확히 확립되어 있지 않으나, 국소적 침범인 경우이면서, 증상이 없는 경우에는 단지 주의깊게 관찰할 수도 있는 것으로 되어 있고, 뼈의 통증을 동반한 단일 병변인 경우에는 국소적 절제술이 권장된다. 중추성 요붕증을 유발하는 뇌허수체경의 침범인 경우 국소적 방사선 치료법이 부분 또는 완전 관해를 유도할 수 있는 것으로 알려져 있다[12]. 다기관 질환인 경우 임상 양상에 따라 치료를 시도하며 항암제 요법이나 스테로이드 요법등을 시도하여 이환율과 치사율을 줄일 수 있는 것으로 보고되어 있다[19]. 본 증례의 환자의 경우 방사선 치료(900-cGy)를 받았으며, 이후 시행한 뇌허수체 전엽 호르몬 검사상 아직까지 뇌허수체전엽 기능부전의 소견은 관찰되지 않아 현재는 테스모프레신 비강 흡인 요법을 받으며 외래 추적 관찰 중이다.

## 요 약

저자들은 중추성 요붕증으로 발현된 랑게르한스 세포 조직구증을 조직 검사를 통해 확진 하였으며, 방사선 치료 후 경과 관찰중인 환자 1예를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. 나상오, 김중근, 안효섭: 조직구 증식 증후군의 임상적 고찰. 대한소아과학회지 32:1510-1519, 1989
2. 김중진, 차재국, 이진희, 박종영: 조직구 증식 증후군의 임상적 고찰. 대한소아과학회지 41:1575-1582, 1998
3. 송승미, 박은정, 김정심, 구홍희, 이문향, 신형진, 진동규: 뇌종양 수술 전후로 발생한 중추성 요붕증에 관한 임상 고찰. 대한소아과학회지 42:1702-1710, 1999
4. 김춘관, 안규정, 정재훈, 고은미, 이문규, 이명식, 민용

- 기, 정만표, 김광원: 성인에서 발견된 요붕증과 동반된 랑게르 한스 세포 조직구증 1예. 대한내분비학회지 11: 330-335, 1996
5. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F: Langerhan's cell histiocytosis in adults. Med Ped Oncol 28:9-14, 1997
6. Malpas JS, Norton AJ: Langerhan's cell histiocytosis in adults. Med Ped Oncol 27:540-546, 1996
7. Lichtenstein L: Histiocytosis X: intergration of eosinophilic granuloma of the bone, Letterer-Siwe disease and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. Arch Pathol 56:84-102, 1953
8. Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, Laman JD, Claassen E: Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis, abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. Blood 94:4195-4201, 1999
9. Kannourakis G, Abbas A: The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. Br J Cancer Suppl 23:37-40, 1994
10. The clinical writing group of the histiocyte society: Histiocytosis syndrome in children II. Med Ped Onc 17:492-495, 1989
11. Prosch H, Grois N, Prayer D, Waldhauser F, Steiner M, Minkov M, Gadner H: Central diabetes insipidus as presenting symptom of langerhans cell histiocytosis. Pediatr blood cancer 43:594-599, 2004
12. Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB: Hypothalamo-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis, clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. J Clin Endocrinol Metab 85:1370-1376, 2000
13. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W: MR imaging of the posterior hypophysis in children. Am J Neuroradiol 12:533-542, 1991
14. Cianfarani S, Nicholl RM, Medbach S, Charlesworth MC, Savage MO: Idiopathic Hypothalamus-pituitary dysfunction. Horm Res 39:47-50, 1993
15. Sudha LM, Anthony JB, Melvin MG, Michael SE, Stephen EG, Selna LK, Felix AC: Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening and the occult intracranial germinoma in children and adolescent. J Clin Endocrinol Metab 82:1362-1367,

- 1997
16. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al: *Central diabetes insipidus in children and young adult. N Engl J Med* 343:998-1007, 2000
  17. Czernichow P, Garel C, Leger J: *Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. Horm Res* 53:61-64, 2000
  18. Maghnie M: *Diabetes insipidus. Horm Res* 59:42-54, 2003
  19. Scolozzi P, Lombardi T, Monnier P, Jaques B: *Multi-system Langerhans' cell histiocytosis in an adult (a case report and review of the literature). Eur Arch Otorhinolaryngol* 261:326-330, 2004