

10개월 영아에서 발병한 단일 폐병변 랑게르한스세포 조직구증의 증례

장혜진, 김윤희, 김경원, 손명현, 유철주

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아청소년과

Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a 10-month-old infant

Hyejin Jang, Yoon Hee Kim, Kyung Won Kim, Myung Hyun Sohn, Chuhi Joo Lyu

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is characterized by clonal proliferation and accumulation of abnormal dendritic (Langerhans) cells in various organs. Pulmonary involvement, although rare in children, has been reported in 20%–50% of childhood cases of multisystem LCH. Isolated pulmonary LCH in children, especially in infants, is still rarer, but should be suspected in those with cystic lung disease. We report a case of a 10-month-old boy who presented with chronic dyspnea and whose chest computed tomography (CT) scan demonstrated cystic lesions. Lung biopsy established the diagnosis of LCH; microscopy revealed a background of lymphocytes and eosinophils with kidney-shaped abnormal cells. These abnormal cells were positive for S-100, CD207 (Langerin), and CD1a on immunohistochemical staining. Chemotherapy was administered using a cytotoxic agent (vinblastine) and a steroid. After 12 weeks of induction chemotherapy, although no significant change in cyst size was noted on chest CT, clinical symptoms improved. Consolidation chemotherapy was then administered for 1 year. Thereafter, chest CT findings demonstrated a significant decrease in cyst size and a significant increase in the volume of normal lung parenchyma. Therefore, aggressive treatment of isolated pulmonary LCH in infants with severe tissue destruction and symptoms seems warranted. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:179-183)

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, Lung biopsy, Chemotherapy, Infant

서론

랑게르한스세포 조직구증(Langerhans cell histiocytosis, LCH)은 Langerhas-type의 비정상적인 수지상세포(dendritic cells)의 클론성 증식과 과도한 축적으로 특징지어진다.¹ 그 병인론에 대해서는 명확하게 알려지지는 않았지만, 증식된 비정상적인 수지상세포에 의한 과도한 면역반응으로 인해 다양한 임상 증상이 나타나는 것으로 추정된다.² 침윤된 랑게르한스세포는 커피콩 모양의 세포로 조직 화학 염색에서 CD1a, CD207 (langerin), S-100 단백 양성이며, 전자현미경검사에서 Birbeck 과립을 보이는 세포를 특징으로 한다.³ LCH는 피부, 뼈, 임파선, 폐, 간, 비장, 조혈계 등, 다양한 장기를 침범하는데, 장기 침범의 정도에 따라 단순 장기 침범과 다장기 침범으로 나뉘고, 임상 증상은 침범 정도에 따라 다양하게 나타난다.

다. 환자의 나이가 어릴수록, 더 많은 기관이 침범될수록, 섬유화나 괴사로 인해 장기 손상이 더 심할수록 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.⁴

LCH의 폐 침범은 빈호흡, 호흡곤란, 기침과 같은 증상을 야기할 수 있고, 폐기종이나 늑막삼출과 같은 합병증을 발생시킨다. 폐 LCH는 소아에서는 드문 편이나, 다장기 침범 LCH의 20%–50%의 환자에서 보고되었다.⁵ 단일 폐병변 LCH는 소아기에서 아주 드문 편이고, 특히 영아에서는 더 그러하나, 낭성 폐 질환을 가진 환자에서는 꼭 감별되어야 할 질환이다.⁶ LCH의 임상적 경과와 별도의 치료 없이도 저절로 좋아지는 단일 병변에서부터, 급속히 진행되는 치명적인 다장기 질환까지 매우 다양하며, 다장기 질환의 소아는 약 20%에서 여러 가지 치료에도 반응이 없이 재발을 반복하는 만성적인 경과를 밟는다.⁷

Correspondence to: Chuhi Joo Lyu  <https://orcid.org/0000-0001-7124-7818>
Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Severance Children's Hospital,
50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118, E-mail: C.J@yuhs.ac
Received: July 21, 2017 Revised: September 13, 2017 Accepted: September 15, 2017

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

이 증례는 10개월 된 호흡기 증상을 주소로 내원한 영아가 개흉 폐생검을 통해 단일 폐병변 LCH를 진단받고 치료한 사례를 보고한다. 증상의 심각성과 영상학적으로 폐 침범이 광범위한 것을 고려하여 환자는 vinblastine (6 mg/m²/wk)과 스테로이드(prednisolone 40 mg/m²/day) 병합 화학요법을 시행하였다. 화학요법 과정에서 환자의 임상 증상을 모니터링하고, 영상검사를 시행하여 질병의 개선을 평가하였다. 이에 저자들은 영아에서 발병한 단일 폐병변 LCH에서 화학요법을 통해 성공적으로 치료한 증례를 정리하여 적극적 치료의 필요성을 제시하고자 한다.

증 례

10개월 된 남자 환자가 생후 2개월부터 시작된 간헐적 기침과 1개월 이상 지속되는 빈호흡이 1주일 전부터 악화되어 내원하였다. 환자는 재태연령 36주, 출생 체중 2.85 kg, 자연분만으로 출생하였으며, 출생 시 특이사항은 없었고 이전 입원병력도 없었다. 가족력으로는 환자의 할머니가 장결핵을 진단받고 2년째 약 복용 중이었고, 환자는 할머니와 접촉력은 있었으나 함께 거주하지는 않는 상태였다. 신체 진찰에서 의식 상태는 정상, 활동성은 약간 감소하여 있었고, 발열은 없었으며, 혈압과 맥박 수는 정상이었다. 호흡 수는 운동 중 악화되어 분당 40회 정도의 경미한 빈호흡과 흉곽 견축을 보였다. 청진상 심잡음은 없었고, 폐에서는 거친 호흡소리와 함께 수포음이 들렸다. 경피적 산소포화도 측정은 산소 공급 없이 약 90%로 확인되어 비강 캐놀라를 통해 분당 2L의 산소를 공급하였다.

흉부 단순 방사선사진에서 폐 기저부는 낭성 변화로 인해 방사선 투과성이 증가하여 음영이 감소하여 있었고, 상대적으로 폐 상부는 낭성 변화는 적었으나, 작은 결절들과 반상 경화가 나타났다(Fig. 1). 흉부 전산화 단층촬영검사에서는 폐의 상부 및 중부에서

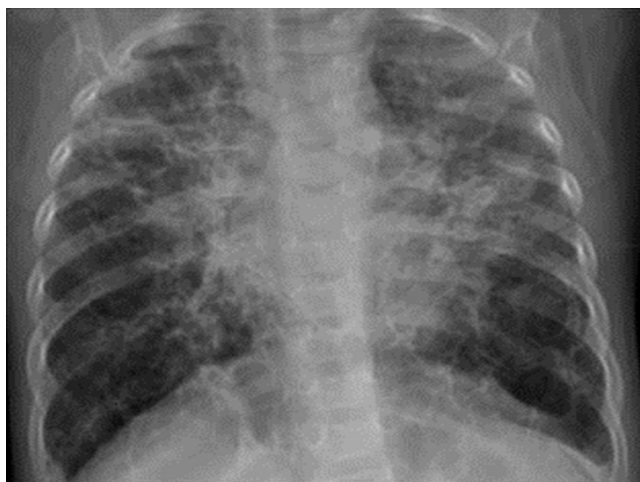


Fig. 1. A chest x-ray revealed that lung base has increased lucency due to cystic change, hyperinflated lungs with a reticular pattern.

유리 혼탁화, 다구역 기관지확장증, 무기폐가 나타났으며, 폐 기저부에는 수많은 개수의 낭성 병변이 관찰되었다(Fig. 2A, B). 동맥혈 가스분석에서 pH 7.39, paCO₂ 30.9 mmHg, paO₂ 164.5 mmHg, HCO₃⁻ 18.7 mmol/L, SaO₂ 99.3%였으며, 초기 말초혈액검사상에서 백혈구 9,130/μL (호중구 38%, 림프구 30%, 단핵구 8%, 호산구 4%), 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 399,000/μL였고, C 반응성 단백은 1.4 mg/L (기준치, 0–8 mg/L)로 정상 소견이었다. 일반화학검사 결과 아스파르트이트아미노전달효소 31 IU/L, 알라닌아미노전달효소 17 IU/L, 혈중 요소질소 5.4 mg/dL, 크레아티닌 <0.20 mg/dL로 정상이었다. 말초혈액배양검사 결과는 음성였고, 초기에 시행한 객담배양검사서 메티실린 저항성 황색포도상구균(*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)이 배양되었으며, 코인두 면봉법을 통해 실시한 호흡기 바이러스 16종 real-time polymerase chain reaction (PCR) 검사(Seegene Inc., Seoul, Korea)에서 아데노바이러스가 검출되었다.

환자의 할머니가 장결핵으로 약을 복용 중에 있었기 때문에 가장 먼저 결핵을 배제하기 위한 검사들을 시행했고, acid-fast bacilli, mycobacterial 배양 결과, 결핵 PCR 및 인터페론 감마 결과는 모두 음성임을 확인하였다. 교원혈관병으로 인한 간질성폐질환을 감별하기 위해 자가면역검사로 항핵항체, 항이중가닥DNA항체, 항Ro 항체, 항La항체, 항Sm항체 등을 확인하였으나 모두 음성 소견이었고, C3 98.9 mg/dL, C4 16.4 mg/dL로 역시 정상 범위 내에 있었다. 림프세포증식질환을 감별하기 위해 시행했던 면역검사들에서 면역글로불린 G, A, M은 각각 411 mg/dL, 50 mg/dL, 88 mg/dL로 연령대별 정상 수치였고, T세포 21%와 B세포 75%로 모두 정상 범위 내에 있었다.

폐 좌상엽에서 개흉 폐생검을 시행하였고, 시술 과정에서 폐 실질의 넓은 부위에 경화 소견이 확인되었다. 생검된 조직 표본의 현미경검사에서 배경에 림프구와 호산구가 많이 분포되어 있고, 가운데를 가로지르는 흡이 있는 커피콩 모양의 비정상 세포가 확인되었다(Fig. 3A, B). 면역조직화학염색에서 CD1a, langerin (CD207), S-100 단백질에 대해 양성 결과를 나타내어 랑게르한스세포 조직구증을 확진할 수 있었다(Fig. 3C, D). 다른 장기의 침범을 확인하기 위해 골수검사, 전신 뼈 스캔 및 전신 자기공명영상검사를 시행했고, 모두 정상 소견으로 폐 이외의 장기에 질병의 침범은 없는 것으로 확인하였다.

저자들은 광범위 항생제(amoxicillin, cefotaxime)를 포함한 보존적 치료와 함께 LCH에 대한 항암 유도 치료로 vinblastine과 스테로이드 병합요법을 시작하였다. Vinblastine (6 mg/m²/wk)은 1주일에 1회, 스테로이드(prednisolone 40 mg/m²/day)는 매일 투여하여 12주 동안 치료를 유지하였다. 치료 중 특이 부작용은 나타나지 않았으며, 치료에 대한 환자의 반응을 평가하기 위해 흉부 전산화 단층촬영을 시행하였다. 검사상 폐 양측 상부엽의 낭성 병변의 크

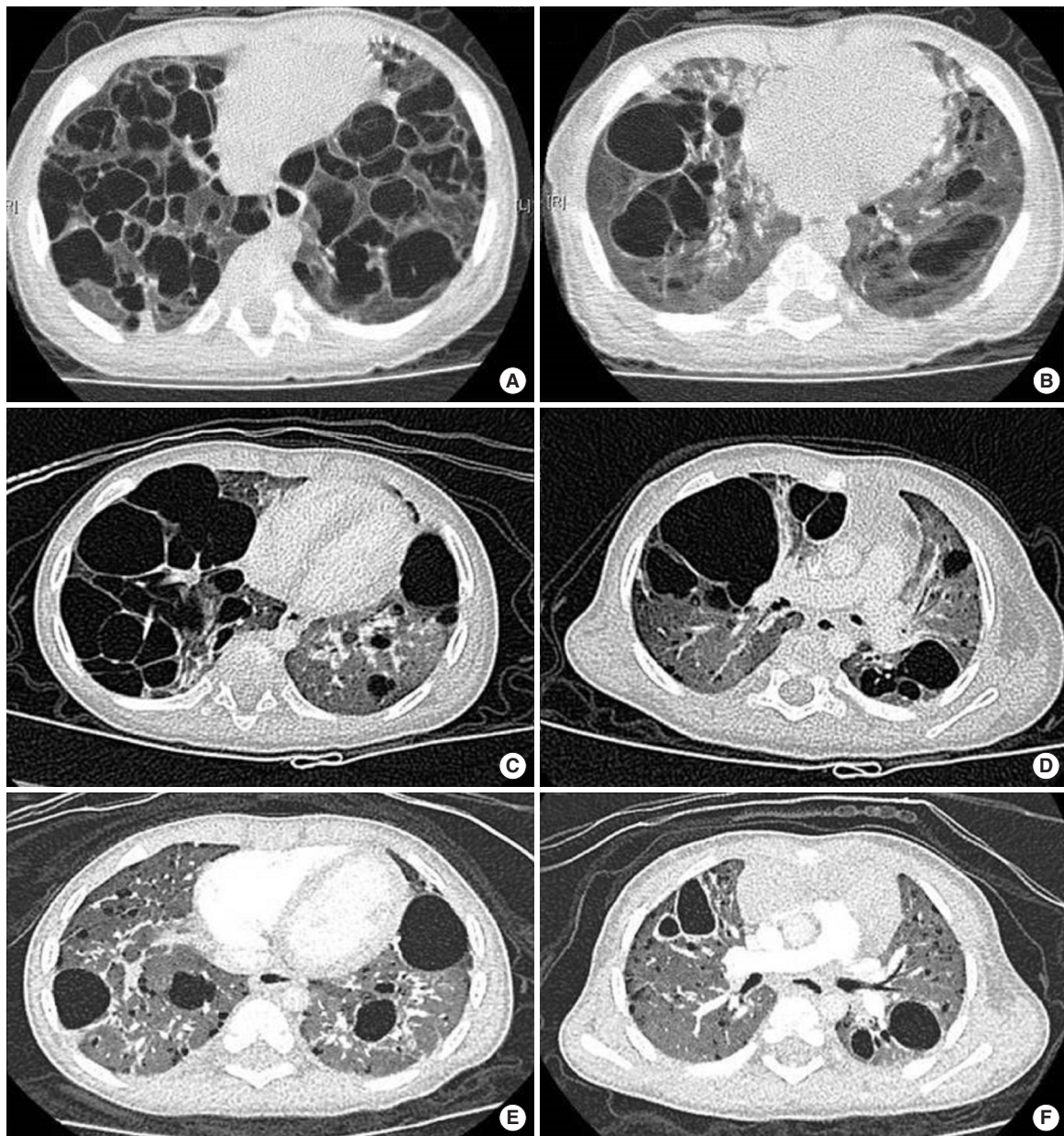


Fig. 2 (A) A chest computed tomography (CT) at the level of the lung bases shows multiple thin-walled cysts with hardly any normal intervening lung parenchyma in the lower lobes. (B) A chest CT at the level of the upper lobes shows multiple thin-walled cyst. (C, D) A chest CT was performed after induction chemotherapy including vinblastine and steroid for response assessment. (C) A chest CT present increased size and number of multiple cystic lesions in Rt. lower lobe and decreased size in Lt. lower lobe. (D) A chest CT present increased size of cyst in both upper lung. (E, F) A chest CT was performed after consolidation chemotherapy for response assessment. The range and size of the cyst significantly decreased, and the volume of the normal lung parenchyma increased.

기와 개수가 증가하였고, 좌측 기저부의 낭성 병변의 범위는 감소한 것을 확인하였다(Fig. 2C, D). 항암 유도치료를 통해 결과적으로 낭성 병변은 크게 줄지 않았지만, 환자의 산소요구량이 증가하지 않고 걷고 활동하는 데 문제가 없을 정도로 임상 증상은 호전되었다. 유도치료 이후에 공고치료를 vinblastine과 스테로이드는 3주마다 1년간 투여되었다. 공고치료 후에 반응 평가를 위해 시행된 흉

부 전산화 단층촬영에서 낭종의 범위가 현저히 감소하였고, 정상 폐 실질의 용적이 유의하게 증가함을 보였다(Fig. 2E, F). 환자는 신체 활동의 증가 시에 간헐적으로 쉼썩거림이 있었으나, 산소요구량은 점진적으로 감소하여 산소 공급 없이도 정상적인 일상생활이 가능하게 되었고, 걷고 뛰는 활동도 모두 가능한 정도로 정상 발달하였다. 항암치료 전에는 1년에 6-7회가량의 치료가 필요한 상부호

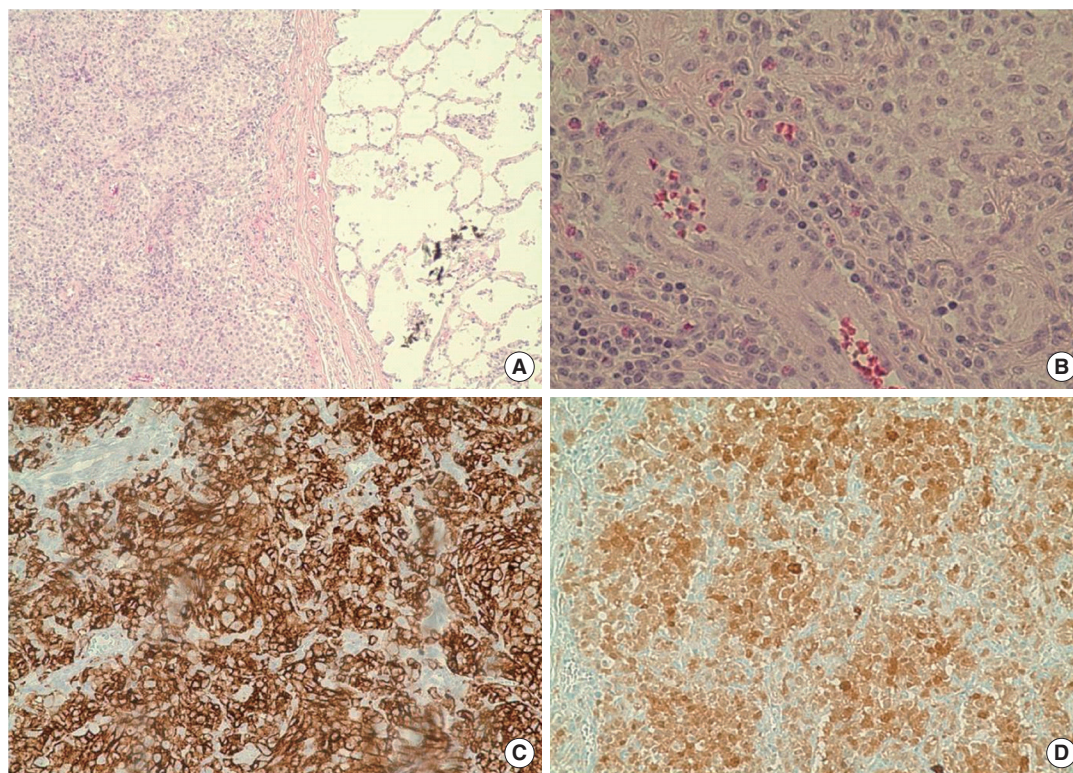


Fig. 3. (A) Peribronchial cellular infiltrate composed of neoplastic cells with histiocytoid features (H&E, $\times 100$). (B) On high-power magnification the neoplastic cells are seen to display kidney shaped groove nuclear and cytoplasmic features of Langerhans cell (H&E, $\times 200$). (C) A panel of microphotographs; CD1a cytoplasmic and membranous positivity on immunohistochemical stain (CD1a, $\times 200$). (D) S100 positivity in the atypical histiocytes on LBC cytospin smears (S100, $\times 200$).

흡기 감염을 앓았으나, 항암치료 후에는 1년에 2-3회가량으로 줄어들었으며, 감염으로 인한 입원치료도 전혀 없었다. 앞으로 환자는 6개월간 매일 6-mercaptopurine과 매주 methotrexate를 경구로 복용하는 항암요법으로 강화치료를 받을 예정이다.

고 찰

단일 폐병변 랑게르한스세포 조직구증은 주로 성인에서 나타나며 흡연과 관련이 있다.⁷ 대조적으로 소아는 대개 피부, 뼈, 임파선, 폐, 간, 비장, 조혈계, 갑상선 등, 다양한 장기를 침범하는 다장기질환이 일반적이며, 단일 장기 LCH 소아에서는 뼈 또는 피부가 가장 영향 받기 쉬운 기관이다.⁵ 소아 다장기 침범 LCH의 20%~50%에서 폐 침범이 나타나지만, 단일 폐병변 LCH는 매우 드물다.⁸ 이 환자는 더욱이 1세 이하의 영아였으며, 간헐적인 기침과 빈호흡 정도의 증상으로 내원하여 검사를 시작하였지만 이미 정상적인 폐 실질이 거의 남아있지 않을 정도로 폐의 낭성 변화와 결절화가 많이 진행되어 있었고, 이와 같은 폐의 파괴로 산소요구량이 증가한 상태였다.

이 환자의 흉부 전산화 단층촬영 영상에서 확인한 바와 같이 낭성 병변과 공동, 결절이 동시에 존재하는 경우 속립성 결핵, 혈관형

성 결절(베게너 병), 악성 신생물의 폐 전이, 낭성섬유조직구성 종양, 중심소엽 폐기종과 같은 질환을 감별해야 한다.⁹ 환자는 결핵에 대한 가족력이 있었기 때문에 가장 먼저 결핵을 배제해야 했고, 모든 관련 검사에서 음성 소견을 확인하였다. 고해상도 흉부 전산화 단층촬영검사와 혈액검사는 최종 진단을 결정하기에는 불충분하였기 때문에, 개흉 폐생검은 정확한 진단을 내리는 데 필수적이었다.¹⁰ 개흉 폐생검을 통해 LCH의 특징적인 병리소견인 육아종으로 느슨하게 조직된 랑게르한스 타입의 세포 축적과 면역조직화학 염색상 CD1a, CD207 (langerin), S-100 단백 양성 소견을 확인할 수 있었다.²

폐병변 LCH 환자의 임상 경과를 매우 다양하여 예측하기는 힘들다. 단일기관 침범 LCH는 다기관 침범 LCH보다 높은 생존율을 보이며, 치료를 전혀 필요로 하지 않는 경우도 있다.⁵ 성인의 경우에는 금연이나 폐 이식이 유일하게 효과적인 치료법으로 알려져 있고, 여러 연구 결과에 따르면, 약 50%의 환자에서 단순히 금연을 하는 것만으로도 폐기능이 향상된다고 알려져 있다.¹¹ 일부 연구에서는 스테로이드 단독 또는 vinblastine과 etoposide와 같은 항암화학제제와의 병합요법이 폐병변 LCH에 효과가 있음을 보여주고 있으며,¹² 소아에서는 vinblastine, methotrexate, desmopressin, etopo-

side, 6-mercaptopurine과 같은 약제들을 병합해서 사용하여 질병이 호전되는 사례가 많이 보고되었다.¹³ 그러나, 소아의 단일 폐병변 LCH에서 항암화학요법을 시행하여 질병의 개선 여부를 평가하는 연구는 없었다. 이 증례는 단일 폐병변 LCH를 진단받았으나, 호흡곤란을 보였으며, 영상검사상 폐의 섬유화와 파괴가 심한 상태였기 때문에 vinblastine과 스테로이드를 사용하여 유도치료를 하였다. 또 다른 주목할 만한 점은 환자의 낭성 폐병변이 치료 후에 많이 개선되었다는 점이다. 저자들은 치료를 시작할 때 파괴된 폐 영역이 정상 폐 실질로 변화할 것이라고는 크게 기대하지 않았으며, 유도치료가 끝나고 시행한 반응평가에서도 영상 검사상에서는 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 그러나 공고치료 후에는 낭성 병변이 감소하고 기능적으로 정상 폐 실질의 부피가 현저하게 증가하였으며 환자의 증상도 호전되었다.

이 증례는 단일 폐병변 LCH의 폐 침범이 가역적이며, 스테로이드와 vinblastine을 사용한 병합치료가 임상적으로 질병의 개선을 가져온다는 것을 시사한다. 폐병변 LCH의 항암화학요법에 대한 반응에 관해서는 소아에서는 사례가 많지 않고, 2011년에 발표된 한국의 연구 결과에 따르면, 성인 폐병변 LCH 환자 27명을 대상으로 스테로이드와 항암요법 치료 후 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 55%의 환자가 결절과 낭성병변을 포함한 폐 이상의 방사선학적 개선을 보였다.¹⁴ 소아 LCH 환자에서 치료 후 흉부 전산화 단층촬영을 연속적으로 시행하여 추적 관찰한 사례는 발표된 것이 없으나, 이전의 보고에 따르면 폐병변이 있는 경우 섬유화로 인해 산소의존성이 생기거나 다기관 침범으로 인해 사망에 이른 경우가 많았다.¹⁵ 이러한 보고들과 이번 증례의 차이점은 환자가 폐에 국한된 LCH였다는 점이다.

결론적으로, 저자들은 단일 폐병변 LCH를 가진 영아에서는 단순한 관찰보다는 적극적인 치료가 고려되어야 함을 확인하였다. 이 증례를 통해서 스테로이드와 항암화학요법의 병합치료로 환자의 낭성 폐 변화가 호전되었음을 입증할 수 있었다. 적극적인 치료는 폐의 섬유화나 파괴적인 변화로 인한 호흡 곤란 증상이 있을 때 임상적 증상과 영상학적 소견을 개선하는 데 도움이 된다.

REFERENCES

1. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29:799-823.
2. Weitzman S, Egeler RM. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:23-9.
3. El Demellawy D, Young JL, de Nanassy J, Chernetsova E, Nasr A. Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive review. *Pathology* 2015;47:294-301.
4. Elia D, Torre O, Cassandro R, Caminati A, Harari S. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Intern Med* 2015;26:351-9.
5. Odame I, Li P, Lau L, Doda W, Noseworthy M, Babyn P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a variable disease in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:889-93.
6. Braier J, Latella A, Balancini B, Castañón C, Rosso D, Chantada G, et al. Outcome in children with pulmonary Langerhans cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:765-9.
7. Sawalha L, Kumar A, Arshad A, Mador MJ. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: radiologic resolution following cessation of second hand smoking. *Clin Respir J* 2017;11:1063-7.
8. Kasmani R, Narwal-Chadha R, Naveed S, Sahoo D. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *QJM* 2009;102:741-2.
9. Kanik-Yukse S, Ozkaya-Parlakay A, Gulhan B, Ozyoruk D, Karakus E, Cinel G, et al. A rare diagnosis in children: isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Clin Respir J* 2018;12:355-6.
10. Mukhopadhyay S, Eckardt SM, Scalzetti EM. Diagnosis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis by CT-guided core biopsy of lung: a report of three cases. *Thorax* 2010;65:833-5.
11. Aricò M, Girschikofsky M, Gènéreau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341-8.
12. Minami M, Shima T, Kato K, Yamamoto H, Tsuchihashi K, Oku S, et al. Successful treatment of adult Langerhans cell histiocytosis with intensified chemotherapy. *Int J Hematol* 2015;102:244-8.
13. Kim HJ, Lee KS, Johkoh T, Tomiyama N, Lee HY, Han J, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur Radiol* 2011;21:1406-15.
14. Varkki S, Tergestina M, Bhonsle VS, Moses PD, Mathai J, Korula S. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Indian J Pediatr* 2013;80:700-3.
15. Wang Q, Xia W, Zhao DY. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis in a two-year-old child: case report and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2012;50:146-50.