

시상하부-뇌하수체를 침범한 랑게르한스 세포 조직구증에 대한 임상적 고찰

홍은실 · 온정현 · 김정희 · 황보울 · 김진주 · 권정희 · 이정원 · 최세연 · 이은경 · 조선욱 · 신찬수
박경수 · 장학철 · 조보연 · 이흥규 · 신충호¹ · 양세원¹ · 김성연

서울대학교 의과대학 내과학교실, 소아청소년과학교실¹

Clinical Characteristics of Langerhans Cell Histiocytosis with Hypothalamo-Pituitary Involvement

Eun Shil Hong, Jung Hun Ohn, Jung Hee Kim, Yul Hwang-Bo, Jin Joo Kim, Jung Hee Kwon, Jung Won Lee, Se Youn Choi, Eun Kyung Lee, Sun Wook Cho, Chan Soo Shin, Kyong Soo Park, Hak Chul Jang, Bo Youn Cho, Hong Kyu Lee, Choong Ho Shin¹, Sei Won Yang¹, Seong Yeon Kim

Departments of Internal Medicine and Pediatrics¹, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease that involves a clonal proliferation of Langerhans cells. LCH has a predilection for hypothalamo-pituitary axis (HPA) dysfunction, and this leads to diabetes insipidus (DI) and/or anterior pituitary dysfunction. Here, we describe the endocrine dysfunction and clinical characteristics of adult patients with LCH and we analyzed the differences between an adult-onset type and a childhood-onset type.

Methods: The data was obtained from a retrospective chart review of the patients with LCH that involved the HPA and who attended Seoul National University Hospital. The patients were classified into the adult-onset type (age at the time of diagnosis ≥ 16) and the childhood-onset type (age at the time of diagnosis ≤ 15).

Results: Ten patients (9 males and 1 female) were diagnosed with LCH involving the HPA. Five patients were classified as an adult-onset type and the other five patients were classified as a childhood-onset type. The median follow-up duration was 6 (3-12) years for the adult-onset type and 16 (15-22) years for the childhood-onset type. All the patients presented with DI as the initial manifestation of HPA involvement. Four adult-onset patients and three childhood-onset patients had a multi-system disease. Panhypopituitarism developed in three adult-onset patients and in one childhood-onset patient. The pituitary lesion of the three adult-onset patients had spread to the brain during the follow-up duration. In contrast, the pituitary lesion of the other two adult-onset patients without panhypopituitarism and all the childhood-onset patients had not changed.

Conclusion: DI was the initial presentation symptom of HPA involvement. Anterior pituitary hormone deficiency followed in some patients. Compared with the childhood-onset patients, the adult-onset patients were more likely to have panhypopituitarism and a poor prognosis. (*Endocrinol Metab* 26:38-43, 2011)

Key Words: Anterior pituitary hormone deficiency, Diabetes insipidus, Hypopituitarism, Hypothalamo-pituitary axis, Langerhans cell histiocytosis

서론

랑게르한스 세포 조직구증(Langerhans cell histiocytosis, LCH)은 이전에는 histiocytosis X로 알려졌던 질환으로 병적인 랑게르한스

세포의 증식과 이로 인해 발생하는 장기 침범을 특징으로 한다[2]. LCH의 병인은 잘 규명되지 않은 상태로 종양성, 면역조절이상성, 혹은 두 가지를 모두 포함하는 반응성 질환이라는 의견들이 있다[3,4]. LCH는 전신의 모든 장기를 침범할 수 있는데 한 개의 장기만을 침범한 경우 단기관 질환(single-system disease)으로, 여러 장기를 침범한 경우 다기관 질환(multi-system disease)으로 분류하고 이 중 조혈기관, 폐, 간, 비장의 기능 장애가 있는 경우는 불량한 예후를 보이므로 고위험군으로 간주한다[3,5-7]. LCH는 특히 시상하부-뇌하

Received: 27 July 2010, Accepted: 12 September 2010

Corresponding author: Seong Yeon Kim

Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3216, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: seongyk@plaza.snu.ac.kr

수체 축을 5-50% 정도로 드물지 않게 침범하고[8], 이에 따른 호르몬 이상으로 요붕증(diabetes insipidus, DI)이 전체 환자의 15-50%로 가장 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다[8-10].

LCH는 1년에 백만 명당 1-5명 꼴로 발생하는 드문 질환으로서 특히 성인에서는 더욱 드물게 발생하여[10] 연구의 대부분은 소아를 대상으로 시행되었다. Arico 등[11]은 International Histiocyte Society Registry에 등록된 274명의 성인 환자를 대상으로 한 연구에서 약 30%가 DI가 있는 다기관 질환에 해당한다고 보고하였고 다기관 질환자의 5년 생존율은 91.7%였다. 발병 연령이 어릴수록 질환의 재활성화나 파종의 가능성이 높아 더 나쁜 예후와 관련이 있으며[11], Enriquez 등[1]은 81명의 소아 LCH 환자에서 전체 사망률이 15%였다고 보고하였다. Kaltsas 등[12]이 보고한 시상하부-뇌하수체 축의 침범이 있는 성인 LCH 환자 12명을 대상으로 한 연구에서는 모든 환자에서 DI가 있었을 뿐 아니라 뇌하수체 전엽호르몬 이상이 8명에서 동반되었다. 그러나 국내 시상하부-뇌하수체 축을 침범한 성인 LCH 연구는 몇몇 증례보고만 있어[13,14] 환자 수가 적고 임상양상과 장기적 예후에 대해서 체계적인 연구가 거의 이루어지지 않았다.

이에 저자들은 시상하부-뇌하수체 축을 침범한 성인 LCH 환자 10예를 대상으로 장기간 추적 관찰한 결과를 통해 호르몬 변화를 비롯한 임상적 특징과 예후가 어떠한지에 대해 살펴 보고자 하였다. 또한 기존연구들은 대부분 소아와 성인을 따로 연구하였으나 두 군의 비교가 이루어진 것이 거의 없었기 때문에 발병 연령에 따라 경과 및 예후의 차이가 있는지에 대해서도 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

연구 대상은 1986년부터 2009년까지 서울대학교병원에 내원한 랑게르한스세포조직구증으로 진단된 성인 환자이면서 진단 당시나 추적관찰 기간 중 시상하부-뇌하수체 축 침범이 발생한 사람을 선정하였다. LCH의 진단은 조직검사로 진단된 경우와 임상상 및 방사선학적으로 진단된 경우를 포함하였다. 시상하부-뇌하수체 축의 침범 여부에 대해서는 LCH 진단 과정과 의심되는 증상이 있을 때 시행한 sella MRI 및 호르몬 기능검사를 통해 확인하였다.

연구 방법은 후향적 의무기록 조사를 통해 이루어졌다.

관련 조사 항목으로는 질환 발생 시 침범된 장기와 호르몬 이상 양상, 치료 방법과 추적 관찰을 포함하였다. DI는 수분 제한 검사(water deprivation test)를 시행하여 진단하였고 기저호르몬 검사로 아침에 채혈한 혈청 코르티솔, 유리티록신(free thyroxine, FT4), 삼요오트리론(triiodothyronine, T3), 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH), 프롤락틴, 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH), 에스트라디올(estradiol), 테스토스테론(testosterone), 인슐린유사성장인자-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)과 자극 검사로 인슐린

내성검사(insulin tolerance test, ITT), 급속 부신피질자극호르몬 자극검사(rapid adrenocorticotrophic hormone stimulation test), 성선자극호르몬분비호르몬 자극검사(gonadotropin releasing hormone stimulation test)를 시행하였다. 범뇌하수체기능저하증(panhypopituitarism)은 뇌하수체 전엽호르몬의 분비가 3개 이상 감소된 경우로 정의하였다.

치료 방법은 방사선 치료와 항암치료로 분류하였고 각각 방사선 용량이나 항암제 종류에는 상관없이 시행 여부에 따라 분류하였다.

치료에 대한 반응 및 예후는 추가적인 호르몬 이상이나 국소 병변의 진행, 타 장기 침범 여부로 분류하였다.

통계분석은 양 군 간의 비교는 Fisher's exact test를 사용하였으며, 사용한 프로그램은 SPSS version 17.0이었다.

결 과

1. 대상환자와 추적기간

총 10명이 시상하부-뇌하수체 축 침범이 있는 LCH로 진단되었다. 성별은 남자가 9명, 여자가 1명으로 남자가 대부분이었다. 이 중 5명은 16세 이상에서 발병하여 성인발병형(adult-onset type)으로 분류하였고 진단 시 연령 중앙값은 25세(범위 16-43세)였다. 나머지 5명은 15세 이하에서 발병하여 소아발병형(childhood-onset type)으로 분류하였고 진단 시 연령 중앙값은 4세(범위 1-6세)였다. 추적관찰 기간은 성인발병형이 중앙값 6년(범위 3-12년), 소아발병형이 16년(범위 15-22년)이었다.

2. 병변의 분포

LCH 진단 시 시상하부-뇌하수체 축 침범이 있어 발견된 경우는 8명이었다. 발병 시에는 단기관 질환이 6명, 다기관 질환이 4명이었다. 추적관찰 기간 중 단기관 질환이었던 6명 중 3명이 다기관 질환으로 진행하여 추적관찰 종료시점에는 단기관 질환이 3명, 다기관 질환이 7명이었다. 시상하부-뇌하수체 이외의 침범된 장기는 폐(3), 뼈(3), 피부(3), 뇌 실질(2), 위(1), 종격동(1) 순이었다(Table 1). 9명에서 조직학적 진단이 이루어졌고 조직검사가 시행된 부위는 뇌하수체 줄기(4), 피부(3), 뼈(1), 폐(1), 위(1), 종격동(1)이었다(Fig. 1). 1명에서는 예외적으로 조직검사를 시행하지 않았는데 이 경우 폐 CT에서 전형적인 벌집 모양의 낭성 병변이 관찰되어 침습적 진단이 없이도 진단할 수 있었다[8].

3. 호르몬 이상

시상하부-뇌하수체 축 침범이 발생한 경우에는 모든 환자에서 첫 번째 호르몬 이상으로 DI가 발생하였다(Table 1). LCH 환자 중 8명에서는 DI를 첫 증상으로 LCH를 진단하였고, 나머지 두 명의 환자에서는 LCH 진단 후 3년째, 8년째에 DI가 발생하였으며 이때 시상

Table 1. Clinical characteristics, disease extent, endocrine involvement and treatment modality of the ten patients

	Age at diagnosis (year)	Extent of involvement		Endocrine involvement		Radiotherapy	Chemotherapy	Follow-up duration (year)
		At presentation	Follow-up	At presentation	Follow-up (year to development)			
Adult-onset								
1 (37/M)	28	Pituitary stalk, stomach*, skin*	Cerebellum, pons	DI, LH-FSH, TSH, PRL ↑		Yes	Yes	3
2 (24/M)	16	Pituitary stalk*	Pituitary gland	DI, GH, LH-FSH, TSH, PRL ↑	ACTH(3)	Yes		7
3 (52/M)	43	Pituitary stalk*	Skull*, basal ganglia	DI, GH, LH-FSH, TSH, ACTH		Yes	Yes	6
4 (30/M)	25	Pituitary stalk, lung		DI				4
5 (37/F)	24	Lung*	Pituitary stalk		DI(3), LH-FSH(4), PRL ↑(4)			12
Childhood-onset								
6 (24/M)	6	Pituitary stalk*		DI, GH, LH-FSH, TSH, ACTH		Yes		18
7 (22/M)	4	Pituitary stalk, skin*		DI	GH(2)		Yes	15
8 (21/M)	5	Pituitary stalk*		DI	GH(3), LH-FSH(3)		Yes	16
9 (16/M)	1	Mediastinum*	Pituitary stalk, long bones, facial bones		DI(8)		Yes	15
10 (26/M)	4	Pituitary stalk, skin*, lung, skull, mandible		DI			Yes	22

*Biopsy site. ACTH, adrenocorticotrophic hormone; DI, diabetes insipidus; GH, growth hormone; LH-FSH, luteinizing hormone-follicle stimulating hormone; PRL, prolactin; TSH, thyroid stimulating hormone.

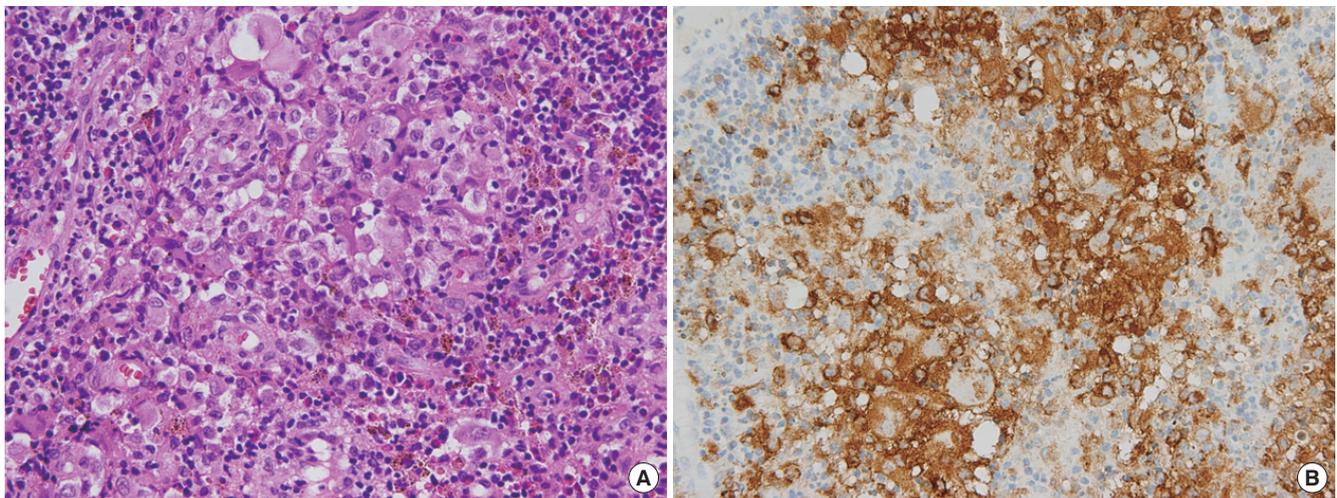


Fig. 1. Langerhans cell histiocytosis of the mastoid in a 52-year old man. A. This shows the typical morphology of an inflammatory infiltrate including eosinophils and histiocyte-like mononuclear cells having abundant amphophilic cytoplasm and grooved nuclei (H&E staining, $\times 400$). B. Langerhans cells disclose strong immunoreactivity for S-100 (immunohistochemistry, $\times 200$).

하부-뇌하수체 축 침범이 진단되었다. 모든 환자에서 DI는 LCH에 대한 치료에 상관없이 추적관찰 기간 동안 지속되었다.

DI가 발생한 후, 7명의 환자에서 2-4년 사이에 뇌하수체 전엽호르몬 결핍이 발생하였다. 성장호르몬 결핍은 5명(성인발병형 환자 5명 중 2명에서만 인슐린내성검사를 시행), 성호르몬 결핍은 6명, 갑상샘 자극호르몬 결핍은 4명, 부신피질자극호르몬 결핍은 3명에서 발생하였고, 범뇌하수체기능저하증에 해당하는 환자는 4명이었다. 뇌하수체 전엽호르몬 이상은 LCH 치료와 관계 없이 지속되었다.

뇌하수체 전엽호르몬 결핍은 소아발병형 환자 5명 중 3명에서 성인발병형 환자 5명 중 4명에서 발생하였다. 범뇌하수체기능저하증은 소아발병형 환자 중 1명에서, 성인발병형 환자 중 3명에서 발생하여, 통계적으로 유의하지 않았지만 성인발병형에서 더 빈번한 경향을 보였다($P = 0.524$).

4. 뇌하수체 영상검사

모든 환자에서 뇌하수체 자기공명영상(sella magnetic resonance

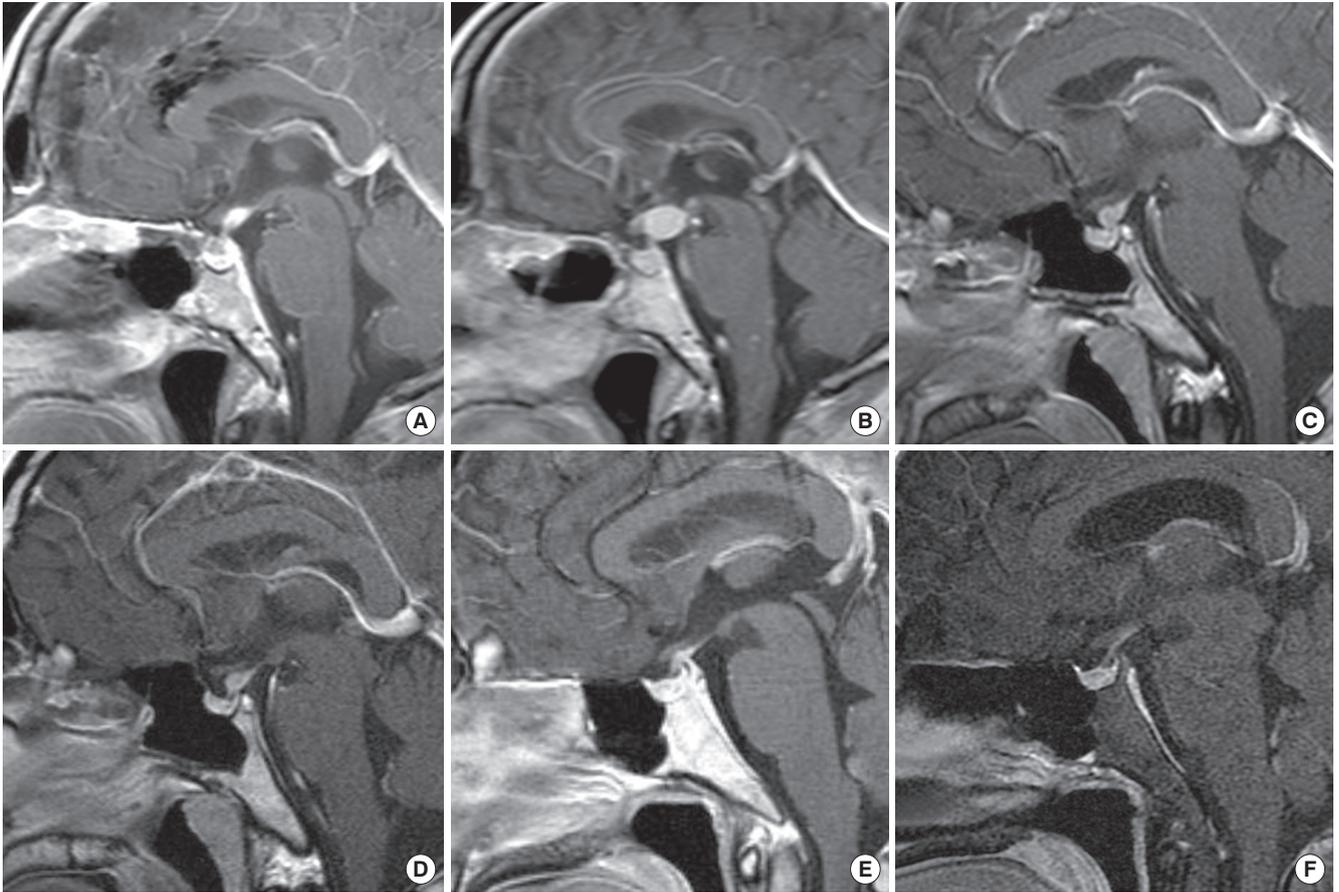


Fig. 2. Different prognosis of pituitary lesion (sella MRI). A. Pituitary stalk mass is seen at baseline (Patient 3). B. Pituitary stalk mass increased after 2 years (Patient 3). C. Pituitary stalk mass is seen at baseline (Patient 4). D. Pituitary stalk mass had no change after 3 years (Patient 4). E. Pituitary stalk thickening is seen at baseline (Patient 5). F. Pituitary stalk thickening disappeared after 12 years (Patient 5).

imaging, MRI)의 T1 강조영상에서 정상적으로 보이는 뇌하수체 후엽에 명점신호 소실이 관찰되었으며 뇌하수체 줄기의 비후 혹은 조영증강되는 결절이 나타났다. 성인발병형 중 범뇌하수체기능이 발생하였던 3명의 환자에서는 추적관찰 기간 동안 병변의 크기가 증가하고 뇌 실질과 뇌하수체로 확장되었으나, 다른 모든 환자들에서는 변화가 없었고 한 환자의 경우 병변이 소실되었다(Fig. 2). 그러나 뇌하수체 줄기의 병변이 소실된 이 환자의 경우에도 DI를 비롯한 뇌하수체 기능 이상은 호전되지 않았다.

5. 치료 및 예후

성인발병형 중 범뇌하수체기능저하증을 보인 3명은 방사선치료 또는 항암화학치료를 받았으나 뇌병변이 진행하였다. 이 중 한 명은 진단 후 6년째에 사망하였다. 범뇌하수체기능저하증이 없었던 나머지 2명은 폐를 침범한 다기관 질환에 해당하였으나 방사선치료나 항암화학치료 없이 추적관찰하였는데 뇌하수체 및 폐병변이 진행하지 않았고 일부는 호전되는 경향을 보였다.

소아발병형은 모두 방사선치료나 항암화학치료를 받았으며 뇌병

변의 진행은 관찰되지 않았다.

본 연구에서 성인발병형 LCH와 소아발병형 LCH의 예후를 비교한 결과 통계적으로 유의하지는 않았지만, 성인발병형 환자 중 3명에서 악화되고, 소아발병형 환자는 한 명도 악화되지 않아, 성인발병형이 예후가 나쁜 경향을 보였다($P = 0.167$).

고 찰

본 연구는 시상하부-뇌하수체 축을 침범한 성인 LCH 환자 10예에 대해 후향적으로 임상증상과 예후를 분석한 국내의 최초의 연구로 지금까지는 증례보고만 되어 있었다. 성별은 남자가 9명으로 많았는데 기존 연구들에서 남자가 52%, 75%로 남자에서 호발한다는 결과와 같은 경향이였다[11,15]. 환자들은 모두 현재는 성인에 해당하였으나 발병연령은 6세 미만인 경우와 16세 이상인 경우로 양분되었다. 기존 연구에서는 소아의 호발연령이 1-3세[16]인 것과 비교하여 본 연구의 소아발병형은 1-6세에 진단되어 비슷한 분포를 보였고, 성인발병형의 발병연령 중앙값은 25세로 기존 연구에서 보고된

35세[11]보다 비교적 빨랐다.

DI의 원인 중 LCH가 차지하는 빈도가 조사된 연구 결과는 없으나, Baumgartner 등[17]은 DI가 있을 경우 항상 LCH 여부를 고려하여야 한다고 하였다. LCH가 시상하부-뇌하수체 축을 침범하는 경우 모두 DI를 첫 증상으로 진단되었다는 점에서는 기존의 연구와 동일한 결과를 보였다[8,16].

한 연구에서는 DI 증상이 있는 LCH 환자는 51%에서 1년 이내에 추가적인 다른 LCH 관련 증상이 생긴다고 보고하였다[18]. 그리고 최근 2개의 대규모 연구에서는 DI가 있는 LCH환자는 모두 시상하부-뇌하수체 축뿐만 아니라 타 장기의 침범이 있는 다기관 질환에 해당하였다[11,12]. 하지만 본 연구에서는 장기간 추적관찰(중앙값 13.5년) 결과에서도 총 10명의 환자 중 3명은 단기관 질환으로 시상하부-뇌하수체 축만 침범하였다.

기존 문헌에서 성장호르몬 결핍의 경우 보통 1년 이내에 발생하고, 성호르몬은 7년 후에 발생하나[19,20], 20년 이후에도 발생하는 경우가 있었다[12]. 본 연구에서는 뇌하수체 전엽호르몬 결핍은 7명의 환자에서 발생하였고 대부분 DI 발생 이후 4년 이내에 나타났다. 그러나 기존 연구에서 20년 이후에도 추가적인 호르몬 결핍이 발생하였던 것을 고려하면 우리 연구의 환자들에서도 향후 추가적인 호르몬 결핍이 나타날 가능성이 있겠다. 그리고 소아발병형 환자들은 모두 성장호르몬 결핍에 대해 인슐린내성검사를 시행하였으나 일부 성인발병형 환자에서는 시행하지 않았다. 성인에서 성장호르몬 결핍은 빈도가 높고 증상이 없기 때문에 검사를 하지 않은 경우, 다른 뇌하수체 전엽호르몬 결핍이 없는 경우에도 성장호르몬 결핍이 있을 가능성이 높다.

보고된 LCH의 예후관련인자로 침범된 장기의 개수, 장기기능부전 유무, 초치료에 대한 반응 등이 있다[21]. 소아를 대상으로 한 연구에서는 어린 연령이 통계적으로 유의한 나쁜 예후인자로 보고되었으나[7] 다른 한 연구에서는 연령은 독립적인 예후인자가 아니었다[22]. 본 연구에서 성인발병형 중 진단 시 범뇌하수체기능저하증을 보인 3명은 방사선치료 혹은 항암화학치료를 받았으나 뇌병변이 진행하여 나쁜 예후를 보였다. 범뇌하수체기능저하증이 없었던 나머지 2명은 폐를 침범한 다기관 질환에 해당하였으나 방사선치료나 항암화학치료를 받지 않아도 비교적 예후가 좋아 기존 연구에서 폐를 침범한 경우 사망률이 높다는 결과[11]와는 차이가 있었다.

본 연구에서 소아발병형은 범뇌하수체기능저하증이 있는 경우를 포함하여 5명 모두 방사선치료나 항암화학치료를 받았고, 관찰기간 중 뇌병변의 진행은 관찰되지 않았으며 10년 이상의 긴 추적관찰 기간 동안 사망 없이 좋은 예후를 보였다. 이러한 결과는 소아에서 사망률이 5배나 높다는 기존의 연구결과[1]와는 차이가 있다. 또한 소아는 성인보다 골수, 간, 비장 등의 장기침범이 많다고 알려져 있으나[23], 본 연구의 소아발병형 환자들은 피부나 뼈를 침범한 경우가 많았고 이는 성인발병형과 큰 차이가 없었다.

본 연구에서 성인발병형 LCH와 소아발병형 LCH의 예후를 비교한 결과 통계적으로 유의하지는 않았지만 성인발병형의 예후가 조금 더 나쁜 경향을 보였다.

본 연구에는 몇 가지 한계점이 있다.

먼저, 후향적 연구가 가지는 한계로서 모든 정보를 완벽하게 얻을 수 없다는 문제점이 있다. 또 2명은 추적관찰이 중도에 종료되었다. 그러나 평균 10년 이상의 오랜 추적관찰이 이루어졌고 연구에 중요한 침범된 장기나 진단 연령, 쉽게 인식 가능한 임상적 특징 등의 기록들은 대부분 찾을 수 있었다.

또, 소아는 성인보다 골수, 간, 비장 등의 장기침범이 흔하기 때문에[23] 조기에 사망할 수 있다는 점을 고려하면, 소아발병형의 예후가 좋은 편이었던 것은 예후가 나쁜 소아발병형 환자들은 일찍 사망하여 성인이 될 때까지 추적 관찰이 되지 않는 선택비뮴림이 발생하였기 때문일 가능성이 있다.

마지막으로 연구 대상이 적어 통계적인 의미를 두기가 어렵다는 한계가 있다. 그러나 질환의 발병빈도가 매우 드물다는 점과 지금까지 국내에서는 증례보고 외에 체계적인 연구가 이루어지지 않았다는 점에서 10명의 자료도 의미가 있다고 하겠다. 향후 이에 대해서는 다기관 연구를 통해 더 많은 환자의 자료를 추가하여 보완하고 국내에서도 LCH 환자의 등록 사업 등을 통해 추가적인 연구가 이루어져야 할 것이다.

결론적으로, 랑게르한스세포조직구증이 시상하부-뇌하수체 축을 침범한 경우 DI로 발현하며, 뇌하수체전엽기능저하증이 동반될 수 있다. 뇌하수체기능저하는 LCH 치료와 관련이 없이 지속되고 병변의 호전 여부와 관련 없이 추가적 호르몬 결핍이 수 년 후에도 발생할 수 있기 때문에 오랜 기간 추적관찰 하는 것과 호르몬 보충요법이 중요하다. 성인발병형은 소아발병형보다 추적관찰 기간이 짧았음에도 불구하고 범뇌하수체기능저하증이 더 많이 발생하고 비교적 예후가 좋지 않은 경향을 보였다. 이에 대해 향후 전향적, 추가적인 연구가 더욱 필요할 것이다.

요 약

배경: 랑게르한스세포조직구증(Langerhans cell histiocytosis, LCH)은 육아종성 침착이 생기는 드문 질환으로 전신에서 나타날 수 있으나 특히 시상하부-뇌하수체 축을 종종 침범하여 중추성 요붕증을 비롯한 뇌하수체 기능저하증을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이에 뇌하수체 기능과 관련한 LCH의 임상적 소견을 고찰하고 성인에서 발병한 경우와 소아에서 발병한 경우의 차이점을 분석해 보고자 하였다.

방법: 서울대학교병원에 내원한 LCH로 진단된 성인 환자 중 시상하부-뇌하수체 축 침범이 있는 환자를 대상으로 후향적 의무기록조사를 시행하였다. 발병 연령에 따라 성인발병형(16세 이상에서 진단)

과 소아발병형(15세 이하에서 진단)으로 나누어 비교 분석하였다.

결과: 총 10명의 환자가 시상하부-뇌하수체 축 침범이 있는 LCH로 진단되었고 이 중 남자가 9명, 여자가 1명이었다. 성인발병형과 소아발병형은 각각 5명이었고, 추적 관찰 기간은 성인발병형이 중앙값 6년(범위 3-12년), 소아발병형이 16년(15-22년)이었다. 모든 환자에서 시상하부-뇌하수체 축 침범 시 요붕증이 가장 먼저 발생하였다. 뇌하수체 이외의 장기 침범이 있는 다기관 질환에는 성인발병형 4명과 소아발병형 3명이 해당하였다. 범뇌하수체기능 저하증은 성인발병형 3명에서 발생하였고, 소아발병형은 1명에서 발생하였다. 범뇌하수체기능 저하증이 나타난 성인발병형 3명은 추적관찰 기간 동안 뇌하수체 병변이 악화되었으나 나머지 성인발병형 2명과 모든 소아발병형 환자에서는 뇌하수체 병변의 악화가 관찰되지 않았다.

결론: 요붕증은 시상하부-뇌하수체 축 침범 시 첫 증상으로 나타났고 뇌하수체 전연호르몬 결핍이 일부 환자에서 동반되었다. 소아발병형에 비해 성인발병형에서 범뇌하수체기능저하증이 더 많이 발생하고 비교적 예후가 좋지 않은 경향을 보였다.

참고문헌

- Enriquez P, Dahlin DC, Hayles AB, Henderson ED: Histiocytosis X: a clinical study. *Mayo Clin Proc* 42:88-99, 1967
- Nezelof C, Frileux-Herbet F, Cronier-Sachot J: Disseminated histiocytosis X: analysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases. *Cancer* 44:1824-1838, 1979
- Arceci RJ, Brenner MK, Pritchard J: Controversies and new approaches to treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 12:339-357, 1998
- Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, Gilliland DG: Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)--a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 331:154-160, 1994
- Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, Bucsky P, Egeler RM, Elinder G, Gardner H, Gresik M, Henter JI, Imashuku S, Janaka-Schaub G, Jaffe R, Ladisch S, Nezelof C, Pritchard J: Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 29:157-166, 1997
- Hicks J, Flaitz CM: Langerhans cell histiocytosis: current insights in a molecular age with emphasis on clinical oral and maxillofacial pathology practice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 100:S42-66, 2005
- Lahey E: Histiocytosis x--an analysis of prognostic factors. *J Pediatr* 87:184-189, 1975
- Arico M, Egeler RM: Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 12:247-258, 1998
- Dunger DB, Broadbent V, Yeoman E, Seckl JR, Lightman SL, Grant DB, Pritchard J: The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis. *N Engl J Med* 321:1157-1162, 1989
- Malpas JS: Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 12:259-268, 1998
- Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, Lukina E, De Juli E, Danesino C: Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 39:2341-2348, 2003
- 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
- Kim BC, Lee MY, Kim YK, Lee OJ, Koong SS, Oh TK: A case of Langerhans cell histiocytosis presented with central diabetes insipidus. *J Korean Soc Endocrinol* 20:513-518, 2005
- Kim CK, Ahn KJ, Jung JH, Koh EM, Lee MK, Lee MS, Min YK, Jung MP, Kim KW: A case of diabetes insipidus with Langerhans cell histiocytosis in adult. *J Korean Soc Endocrinol* 11:330-335, 1996
- Islinger RB, Kuklo TR, Owens BD, Horan PJ, Choma TJ, Murphey MD, Temple HT: Langerhans' cell histiocytosis in patients older than 21 years. *Clin Orthop Relat Res*:231-235, 2000
- Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, Grossman AB, Kaltsas GA: Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 18:252-257, 2007
- Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F: Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* 28:9-14, 1997
- Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Gallucci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Arico M: Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 343:998-1007, 2000
- Nanduri VR, Bareille P, Pritchard J, Stanhope R: Growth and endocrine disorders in multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:509-515, 2000
- Makras P, Papadogias D, Kontogeorgos G, Piaditis G, Kaltsas GA: Spontaneous gonadotrophin deficiency recovery in an adult patient with Langerhans cell histiocytosis (LCH). *Pituitary* 8:169-174, 2005
- Satter EK, High WA: Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 25:291-295, 2008
- Gadner H, Grois N, Arico M, Broadbent V, Ceci A, Jakobson A, Komp D, Michaelis J, Nicholson S, Potschger U, Pritchard J, Ladisch S: A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 138:728-734, 2001
- Amato MC, Elias LL, Elias J, Santos AC, Bellucci AD, Moreira AC, De Castro M: Endocrine disorders in pediatric - onset Langerhans Cell Histiocytosis. *Horm Metab Res* 38:746-751, 2006