

비장비대와 불명열을 동반한 비장에 국한된 랑게르한스세포조직구증 1예

손효정 · 정현주 · 박준은

아주대학교 의과대학 소아청소년과학교실

Infant Langerhans Cell Histiocytosis Presented as Isolated Splenomegaly and Prolonged Fever

Hyo Jung Shon, M.D., Hyun Joo Jung, M.D. and Jun Eun Park, M.D.

Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

The isolated spleen involvement is a rare presentation of Langerhans cell histiocytosis (LCH) and can lead to a misdiagnosis. We report a case of LCH in an infant presented isolated splenomegaly and prolonged fever. A 1-month-old girl admitted due to petechiae, presented with fever for a week and splenomegaly, and showed marginal improvement on empirical treatment. The fever and progressive spleen enlargement persisted over 4 weeks and the cause remained unclear, even after thorough evaluation including bone marrow aspiration and biopsy. LCH was confirmed by splenectomy, and involvement of other organs was excluded. Splenectomy is valuable in the diagnosis of LCH presented with isolated splenomegaly without other organ involvement which may show more aggressive clinical course, but it should be limited to absolutely necessary indications.

pISSN 2233-5250 / eISSN 2233-4580

Clin Pediatr Hematol Oncol
2013;20:126~130

Received on September 16, 2013

Revised on September 28, 2013

Accepted on October 14, 2013

Corresponding author: Hyun Joo Jung

Department of Pediatrics, Ajou
University School of Medicine,
164, Worldcup-ro, Yeongtong-gu,
Suwon 443-380, Korea

Tel: +82-31-219-5160

Fax: +82-31-219-5169

E-mail: free1109@ajou.ac.kr

Key Words: Fever of unknown origin, Langerhans cell histiocytosis, Splenectomy

서 론

소아에서 비장비대를 일으킬 수 있는 원인에는 감염, 혈액 질환, 신생물, 침윤 및 축적 질환, 울혈, 낭종 등의 다양한 기전이 있다. 대개는 전신질환에 의한 2차적인 증상인 경우가 많기 때문에 근본적인 원인질환에 대한 정확한 감별과 치료가 매우 중요하다. 특히, 불명열과 비장비대가 동반된 경우에는 중증 질환의 가능성이 매우 높기 때문에 더욱 적극적인 진단을 위한 노력이 필요하다. 랑게르한스세포조직구증에서 비장비대는 대개 여러 장기를 침범과 함께 동반하여 나타나며, 다른 장기에 침범 소견 없이 비장비대 단독으로 나타나는 것은 매우 드문 일이다. 본 증례는 소아에서 비교적 흔한 불명열로

발현하였고 비장에만 국한되어 침범한 랑게르한스세포조직구증 증례로, 비장전절제술로 진단이 된 경우이다.

소아청소년과 영역에서 비장비대를 동반한 불명열 환자에서 진단적 비장절제술에 대한 적극적인 고찰이 필요하나, 이에 대한 보고는 많지 않다. 따라서 본 저자들은 비장비대를 동반한 불명열 환자에서 진단적 비장절제술을 시행받고 랑게르한스세포조직구증으로 진단된 후, 추적관찰 중에 재발한 환자에서 화학요법(LCH-III group 3 프로토콜)으로 성공적으로 치료한 증례를 정리하여 문헌고찰과 함께 보고하고, 진단적 비장절제술의 필요성을 제시하고자 한다.

증 례

환자: 1개월, 여자

주소: 점상 출혈

현 병력 및 과거력: 재태연령 38주, 출생체중 3.1 kg, 계획된 제왕절개로 출생하였으며, 유산, 태아사망, 조산 등의 가족력 없는 자로, 내원일에 발견된 전신의 심한 점상 출혈로 내원하였다.

진찰소견: 체온이 38도로 발열이 있고, 그 외 혈압과 맥박수, 호흡수는 안정적이었으며, 전신의 피부에 점상 출혈이 있었으나, 빈혈, 반점형성이나 황달소견은 없었다. 활동성은 양호하였으며, 의식상태는 명료하였다. 전신에 뚜렷한 림프절 비대나 편도 비대는 없었고, 심잡음 없이 폐음은 깨끗하였고 간은 만져지지 않았으나, 비장이 2횡지로 만져졌다.

검사소견: 생후 1개월이던 입원 당시 말초혈액검사 상에서 백혈구는 6,800/μL (중성구 21.2%, 림프구 67.1%, 단핵구 9%, 비정형 림프구는 관찰되지 않음), 혈색소는 8.5 g/dL, 혈소판은 19,000/μL, 망상적혈구는 4.31% 이었으며, 수혈없이 면역글로블린 치료 후 입원 4일째에 백혈구는 11,500/μL (중성구 13%, 림프구 81%, 단핵구 3%, 비정형 림프구는 관찰되지 않음), 혈색소는 8.0 g/dL, 혈소판은 130,000/μL로 회복되었고 말초혈액도말검사는 정상이었다. 혈액 화학검사 상에서 혈청 총 단백은 5.5 g/dL, 혈청 알부민은 3.6 g/dL, 혈청 총 빌리루빈은 0.6 g/dL, 혈청 AST (aspartate aminotransferase)는 47 U/L, 혈청 ALT (alanine aminotransferase)는 72 U/L, C-반응단백질은 1.32 mg/dL, 혈청 ferritin은 499 ug/L, 혈청 LDH (lactate dehydrogenase)는 483 U/L이었으며, 혈청 Triglyceride는 152 mg/dL이었다. 혈액응고검사는 혈청 PT (prothrombin time)는 11.9 sec, 혈청 aPTT (activated partial thromboplas-

tin time)는 37 sec, 혈청 Fibrinogen은 410 mg/dL이었다. 척수검사 결과 정상이었다.

지속되는 발열의 원인이 되는 주요 감염성 질환을 진단하기 위해 시행한 HAV-Ab IgM, HBc-Ab IgM, HCV-Ab, HIV-Ab, CMV-IgM, HSV IgM, VZV-Ab, Rubella IgM, Measles IgM, Mumps IgM, Mycoplasma Ab, EBV VCA IgM, EBV early antigen IgM, EBV VCA IgM, EBV PCR, Parvovirus-B19 PCR, HSV PCR, CMV antigenemia Assay는 모두 음성이었다. 입원 당시 발견된 혈소판감소증 및 비장비대의 원인이 될 수 있는 질환의 진단을 위한 추가 검사에서 anti platelet Ab도 음성이었다. 또한 말초혈액배양검사 및 각종 배양검사 결과는 음성이었다. 백혈병이나 혈구포식림프조직구증 등의 가능성을 고려하여 시행한 양측의 골수검사에서도 세포충실도와 조혈계 세포는 정상범위로 거대핵세포수가 조금 증가하였으나, 악성 질환의 증거는 없었다. 염색체검사에서도 46.XX로 확인되었으며, Wiskott-Aldrich syndrome 돌연 변이검사 결과는 음성이었다. 흉부단순방사선사진 및 두개골, 늑골, 장골, 대퇴골 단순방사선사진에서 이상소견 없었고, 뼈스캔도 정상이었다. 다만, 복부단순방사선사진, 복부초음파검사, 복부컴퓨터단층촬영, 비장스캔, 양전자방출단층촬영 상에서 악성질환으로는 보이지 않는 거대 비장비대 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

임상경과 및 치료: 입원 후 특발적혈소판자색반병 의심 하에 면역글로블린 주사치료를 시행하였으며, 치료 후 혈소판은 130,000/μL로 상승하였으나, 경험적 항생제치료에도 4주 이상 지속되는 발열과 골반위까지 커지는 비장비대가 진행되었다. 일반적인 불명열을 동반한 비장비대의 원인으로 생각할 수 있는 비교적 비침습적인 검사 뿐 아니라 골수 검사까지 시행하였음에도 불구하고 정확한 진단이 내려지지 않았다. 이에 드물지만 위험할 수 있는 원인 규명을 위해 이전의 연구들에 기초하여 비장 결핵, 한 장기에 국한된 림프종 또는 랑게르한스

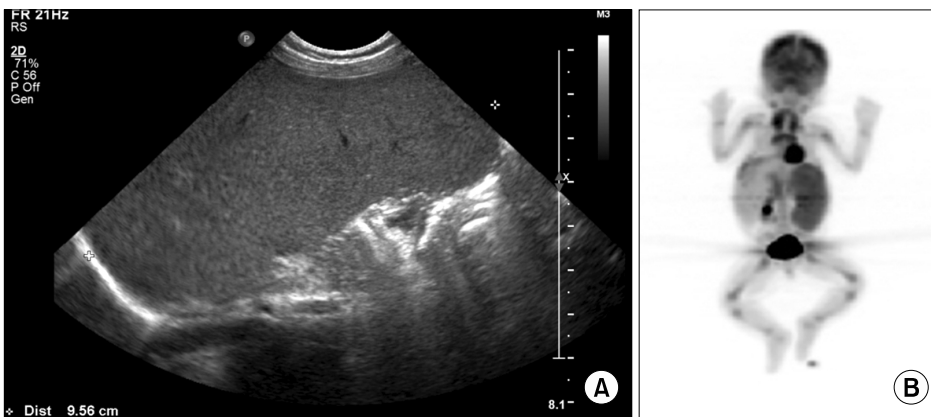


Fig. 1. At the admission, abdomen ultrasound showed massive splenomegaly (A). Positron emission tomography (PET scan) shows no significant increased fluorodeoxyglucose (FDG) uptake to suggest malignancy before splenectomy (B).

세포조직구증, 혈구포식립프조직구증과 같은 조직구증이나 자가면역질환 등의 가능성을 고려하여 진단적 비장절제를 시행하기로 결정하였다. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*에 대한 예방접종 후 수술적 비장절제술을 시행하였고, 비장조직검사 결과에서, CD1a, S-100 단백, CD68이 양성 소견을 보이는 전형적인 랑게르한스 세포조직구증으로 확진되었다(Fig. 2). 비장절제술 후 전이 여부를 확인하기 위한 추가적인 검사(두개골단순방사선사진, 뇌자기공명영상, 전신양전자방출단층촬영)에서 전이 없음을 확인하였고, 비장절제술과 관련한 중증 부작용없이 발열이 극적으로 호전되는 모습을 보였다. 예방적 항생제(amoxicillin 20 mg/kg/day)를 복용하면서 면밀히 추적 관찰하던 중, 비장절제술 후 2개월째인 생후 9개월에 발열로 내원하여 시행한 상완골, 늑골, 장골, 대퇴골 단순방사선사진검사 상 랑게르한스세포조직구증에 합당한 소견이 관찰되고, 전신양전자방출단층촬영

상에서 두개골, 늑골, 척추, 대퇴골, 폐의 왼쪽 하엽, 종격, 복부 림프절, 횡경막에 이전에는 없었던 악성 질환이 의심되는 소견이 관찰되었다(Fig. 3). LCH-III group 3 프로토콜(Induction: Prednisolone 40 mg/m²/day orally, weekly reduction after week 4, Vinblastine 6 mg/m² i.v. bolus, weekly, continuation: Prednisolone 40 mg/m²/day orally, day 1-5 of every 3 weeks, Vinblastine 6 mg/m² i.v. bolus, q3 weekly, 6-MP 50 mg/m²/d orally for 12 months)에 따라 15개월에 걸쳐 화학요법을 시행하여 영상학적인 관해 상태를 획득한 이후 재발의 증거없이 3년간 추적관찰 중이다.

고 찰

비장비대의 원인으로서는 감염, 혈액 질환, 신생물, 침윤 및 축적 질환, 울혈, 낭종 등의 매우 다양한 질환들이 가능한데,

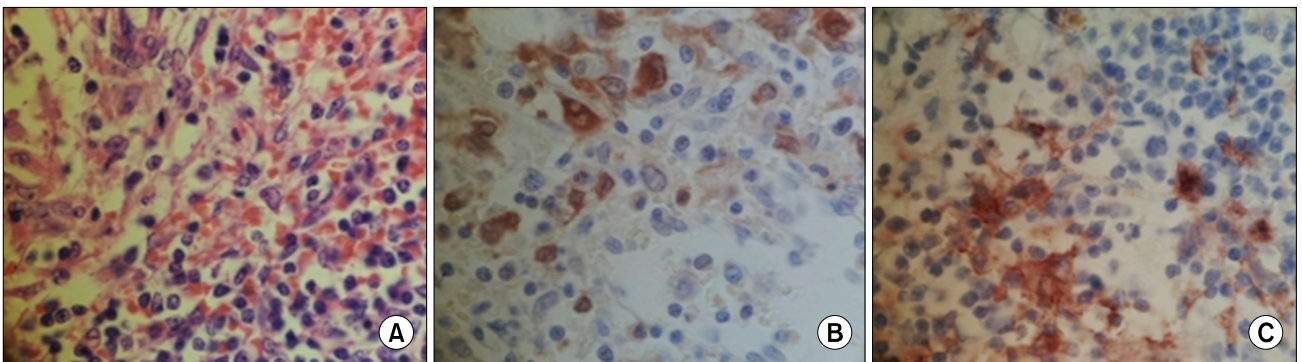


Fig. 2. Histiocytes containing grooved and elongated nuclei were diffuse infiltrated to the spleen. Langerhans cells intermingled with a few eosinophils and other small lymphoid cell (A) (×130, H&E stain). The cells in spleen lesion showed positive for S-100 protein and CD1a (B)&(C) (×130, immunohistochemical stain for S-100 protein and CD1a).

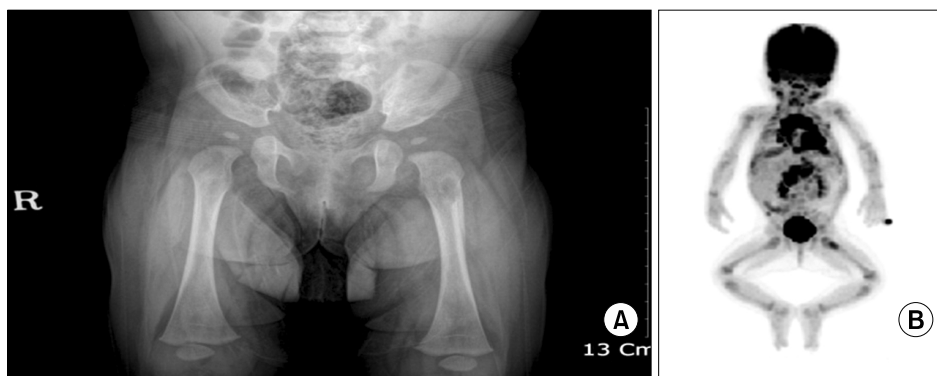


Fig. 3. 2 months after splenectomy, simple X-ray showed the destructive change by histiocytosis in left ischium, left supraacetabular area of left iliac bone, right distal femur and both proximal femur and the periosteal reaction by pathologic fracture in left femur shaft and left proximal femur (A). FDG PET scan newly appeared multiple bone uptakes in bones (including skull, spine, rib and femur), Left lower lobe of lung, mediastinal, abdominal lymph nodes and right diaphragmatic crus (B).

전신질환에 의한 2차적인 증상인 경우가 대부분으로 간 등의 다른 장기의 이상과 동반되는 경우가 많다[1]. 이러한 이유로, 근본적인 원인질환에 대한 정확한 감별을 하는 것이 매우 중요하다. 특히, 발열과 동반된 비장비대의 경우 중증 질환의 가능성이 매우 높기 때문에 더욱 적극적인 진단을 위한 노력이 필요하다. 진단을 위한 방법으로는 복부초음파검사, 복부 컴퓨터단층촬영, 비장스캔과 같은 비침습적인 검사에서부터 골수검사, 세침생검 또는 비장절제술과 같은 침습적인 검사들까지 다양한 방법들이 이용될 수 있다[2]. 정확한 조직검사를 위해 침습적인 검사를 선택하는 경우, 시술의 위험성이나 입원기간 등을 줄이는 목적으로 진단을 위한 개복수술보다는 세침생검이나 복강경수술을 선호하게 되는데, 이 경우에 진단의 정확성은 44-100%으로 큰 편차를 보인다[3]. 또한 비장비대가 심한 대부분의 환자에 있어서 전신상태가 나쁜 경우가 많은데, 이 때 세침생검은 시술 후 출혈 및 지혈지연의 위험률이 높아질 수 있다. 따라서 출혈 및 지혈지연의 가능성이 높고 세침생검에 의한 진단의 정확성이 떨어질 가능성이 높다고 판단될 경우 진단적 목적의 수술적 비장전절제술을 신중히 고려해 볼 필요가 있다[4,5]. 영유아의 경우에는 비장전절제술 후에 피막세균들(*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* 등)에 의해 패혈증이 생길 가능성이 성인들보다 높아[6], 이것이 적절한 선택인지 또, 수술을 위한 시기가 적절한 지에 더욱 신중을 기해야 한다[7]. Pottakkat 등이 불명열과 비장비대가 동반된 41명의 성인 환자를 대상으로 한 연구에서 36%가 림프종, 12%가 결핵으로 최종 진단되었다[5]. 또한 Han 등이 비장비대를 동반한 성인 불명열 환자 54명을 대상으로 한 연구에서 진단적 비장절제술을 한 결과, 60%에서 림프종, 7.4%에서 결핵으로 진단되었고, 드물게 Castleman 병, 혈구포식성림프조직구성식증도 진단된 것으로 보고하였다[8]. 그 외 유사한 환자군을 대상으로 한 연구들도 이와 유사하게 림프종, 결핵 등의 순으로 진단되었으며, 드물게는 자가면역질환, 교원성 질환이 진단될 수 있다고 보고하였다[2,9,10]. 즉, 비장비대를 동반한 불명열 환자에서, 악성질환이나 결핵이 주요한 원인이 될 수 있고, 드물게 자가면역질환, 조직구성 등이 원인으로 진단 될 수 있을 것이다. 성인과 달리 영유아나 소아에서 진단적 목적의 수술적 비장전절제술을 시행한 발열을 동반한 비장비대의 경우는 단지 증례들이 보고되는 수준이다. 이들의 최종 진단은 림프종, 비장결핵, 리슈만편모충증 등이었으며, 비장전절제술로 인한 중증 부작용은 없었다[11,12]. 따라서 심한 비장비대가 있는 불명열 환자의 경우, 림프종과 같은 악성질환의 가능성을 고려하여 다양한 비침습적인 검사 후에도 진단이 되지 않을 경우, 영유

아 일지라도 진단적 비장절제술을 적극적으로 고려할 필요가 있겠다.

랑게르한스세포조직구성증은 몸의 어느 장기라도 생길 수 있지만, 가장 흔한 장기로 뼈, 피부, 폐 그리고 임파선이 있다. 소아의 경우는 대개 뼈를 침범한 랑게르한스세포조직구성증이 흔하고, 뼈 외의 장기를 단독으로 침범하는 것은 비교적 드문 경우이다. 소아에서 뼈 이외의 단일 장기에 국한된 경우는 뇌, 피부, 폐, 임파선, 연조직 등이 주로 보고 되고 있으며, 간담도계 및 비장의 경우 대부분 다장기를 침범한 랑게르한스세포조직구성증에 해당했다[13-15].

본 증례는 일반적으로 발열 및 비장비대의 원인을 찾기 위해 시행되는 여러 가지 침습, 비침습적 검사를 반복적으로 시행하였음에도 원인을 찾지 못하고 악화되는 비장비대와 발열에 대하여 진단적 목적으로 시행한 비장전절제술에서 랑게르한스세포조직구성증이 병리학적으로 확진된 경우로, 타 장기의 침범없이 비장만을 침범한 예이다. 랑게르한스세포조직구성증의 치료는 수술적 제거, 화학요법, 방사선요법 또는 이들을 혼합하여 치료하는 방법이 있는데, 비장은 고위험장기로 본 증례에서와 같이 단독으로 침범한 경우에도 화학요법을 하는 것이 합당하다. 그러나 보호자의 치료 거부로 추적관찰하였다. 고위험장기인 비장을 침범한 경우 임에도 불구하고 진단적 비장전절제술 후 즉각적인 치료를 진행하지 않았다는 점과 재발 시에 확진을 위한 조직검사를 시행하지 않았다는 점은 본 증례의 제한점이다.

발열을 동반한 심각한 비장비대가 있는 영유아 환자에서 일반적인 검사로 진단이 되지 않을 경우 정확한 진단과 치료를 위해 적극적으로 진단적 비장절제술은 고려해야 할 필요가 있겠다. 다만, 영유아에서는 비장절제술에 의한 합병증이 더 많이 우려되기 때문에 신중을 기해야 한다. 또한, 비록 단일 장기를 침범한 랑게르한스세포조직구성증의 경우라도 비장과 같이 고위험장기일 때는 적극적으로 화학요법을 시행하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Timite-Konan M, Kouame KJ, Konan A, et al. Etiology of splenomegaly in children in the tropics, 178 cases reviewed at the university hospital center of Abidjan-Cocody (Ivory Coast). *Ann Pediatr (Paris)* 1992;39:136-41.
2. Kraus MD, Fleming MD, Vonderheide RH. The spleen as a diagnostic specimen: a review of 10 years' experience at two tertiary care institutions. *Cancer* 2001;91:2001-9.
3. Kortsik C, Winkelmann G, Beck K, Lutke A. What does lapa-

- roscopy contribute to explaining fever of unknown origin? *Dtsch Med Wochenschr* 1987;112:1657-60.
4. Carr JA, Shurafa M, Velanovich V. Surgical indications in idiopathic splenomegaly. *Arch Surg* 2002;137:64-8.
 5. Pottakkat B, Kashyap R, Kumar A, Sikora SS, Saxena R, Kapoor VK. Redefining the role of splenectomy in patients with idiopathic splenomegaly. *ANZ J Surg* 2006;76:679-82.
 6. Lee JP, Kim HS, Han JW, Lyu CJ. Pneumococcal sepsis 8 years after splenectomy for chronic immune thrombocytopenia: a case of vaccinated 12-year-old patient. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2013;20:62-5.
 7. Silecchia G, Fantini A, Raparelli L, et al. Management of abdominal lymphoproliferative diseases in the era of laparoscopy. *Am J Surg* 1999;177:325-30.
 8. Han B, Yang Z, Yang T, et al. Diagnostic splenectomy in patients with fever of unknown origin and splenomegaly. *Acta Haematol* 2008;119:83-8.
 9. Cronin CC, Brady MP, Murphy C, Kenny E, Whelton MJ, Hardiman C. Splenectomy in patients with undiagnosed splenomegaly. *Postgrad Med J* 1994;70:288-91.
 10. Sun HY, Zheng M, Liu WL, Zhou JF, Deng JN, Huang M. The clinical application of splenectomy in pyrexia of unknown origin with splenomegaly. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2005;44:89-91.
 11. Bora P, Gomber S, Agarwal V, Jain M. Splenic tuberculosis presenting as hypersplenism. *Ann Trop Paediatr* 2001;21:86-7.
 12. van Vliet MJ, Veeken H, Hart W, Tamminga RY. Clinical reasoning and decision-making in practice. A young boy with fever, pancytopenia and an enlarged spleen. *Ned Tijdschr Geneeskde* 2006;150:1662-8.
 13. Schmidt S, Eich G, Hanquinet S, Tschappeler H, Waibel P, Gudinchet F. Extra-osseous involvement of Langerhans' cell histiocytosis in children. *Pediatr Radiol* 2004;34:313-21.
 14. Raney RB Jr, D'Angio GJ. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:20-8.
 15. Esterly NB, Maurer HS, Gonzalez-Crussi F. Histiocytosis X: a seven-year experience at a children's hospital. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:481-96.