

Indeterminate Cell Histiocytosis 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 피부생물학연구소, 연세대학교 의과대학 병리학교실¹

이상은 · 김현정 · 홍순원¹ · 이승헌

A Case of Indeterminate Cell Histiocytosis

Sang Eun Lee, M.D., Hyun Jung Kim, M.D., Soon Won Hong, M.D.¹, Seung-Hun Lee, M.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine,
Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Indeterminate cell histiocytosis (ICH) is a rare proliferative disorder of indeterminate cells, which express S-100 and CD68 antigens and show variable reactivity for CD1a, but lack Birbeck granules. ICH has been reported in both adults and children, as solitary or multiple papulonodules with rare extracutaneous involvement. We describe the case of a 2 month-old boy who presented with multiple flesh to brown-colored papules on the face, neck, and trunk. Histologic findings showed an infiltrate of histiocytes on the papillary dermis. The histiocytes were positive for S-100 protein and CD68, but negative for CD1a. Ultrastructural study with transmission electron microscopy showed no Birbeck granules, confirming the diagnosis of ICH. There was no visceral involvement and the cutaneous lesions showed spontaneous regression after 1 month. (**Korean J Dermatol 2008;46(5):724~727**)

Key Word: Indeterminate cell histiocytosis

서 론

Indeterminate cell histiocytosis (ICH)는 1985년 Wood 등¹에 의하여 처음 기술된 드문 조직구성 피부질환으로 랑게르한스 세포 및 대식세포의 양상을 모두 갖는 indeterminate cell이 피부에 침윤되는 특징을 가지고 있다. 임상양상은 다양하여 단발성으로 나타나기도 하지만 랑게르한스 세포 조직구증과 같이 많은 수의 수 mm의 구진이 전신에 퍼지는 양상으로 나타날 수도 있다². 조직학적으로 상부 진피에 조직구의 침윤을 보이며 S100 단백 양성을 보이지만, 랑게르한스 세포 조직구증과는 달리 CD68은 양성소견 보이면서 전자현미경 소견상 Birbeck 과립을 관찰할 수 없다는 특징을 갖는다². 저자들은 2개월 된 남자 환아에서 발생한 ICH 1예를 경험하고 드문 예로 생각하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

2개월된 남아가 얼굴 및 몸통에 다발성으로 발생한 살색 혹은 옅은 갈색의 구진을 주소로 내원하였다. 환아는 출생 시 얼굴에 여러 개의 약한 갈색 구진이 발견되었으나 특별한 검사 및 치료 없이 지내다 시간이 지남에 따라 비슷한 병변이 목과 몸통으로 퍼졌다고 하였다. 내원 당시 외관상 건강하게 보였으며 신체 검사상 피부 병변 이외의 비정상적인 이학적 소견은 관찰되지 않았다. 내원 당시 시행한 일반혈액검사, 일반화학검사, 소변검사에서 정상 소견 보였으며, 두개골의 정면과 측면 촬영 및 흉부 방사선 촬영에서도 정상 소견이었다. 피부 병변은 약 0.1~0.3 cm 정도의 살색 혹은 옅은 갈색의 구진이 얼굴과 목, 몸통에서 관찰되었다(Fig. 1). 등의 구진성 병변에서 조직 생검을 시행한 결과, H&E 염색상 상부 진피에서 증식된 조직구의 미만성 침윤과 함께 림프구의 침윤이 관찰되었다. 침윤된 조직구의 핵은 다양한 크기와 모양을 가지며 일부에서 만입된 신장 모양을 보였고, 세포질은 풍부하고 연한 호산성을 띠었다(Fig. 2A). 면역조직화학염색상 침윤된 조직구는 CD68과 S-100 단백질에 양성 반응을 보였으나 CD1a에는 음성 소견을 보였다(Fig. 2B-D). 전자 현미경 검사상 침윤된 세포는 수지상의 세포질 돌기를 가지며 풍부한 세포질내에 다수의 lysosomal dense bodies는 관찰되었으나 Birbeck

<접수: 2008년 3월 7일>

교신저자: 이승헌

주소: 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 피부과

전화: 02)2019-3361, Fax: 02)3463-6136

E-mail: ydshderm@yumc.yonsei.ac.kr



Fig. 1. Multiple 1~2 mm sized slightly erythematous to brownish papules on the face (A), neck, and the back (B)

과립은 관찰되지 않았다(Fig. 2E). 환아는 특별한 치료 없이 경과를 관찰하던 중 내원 1개월 후 자연소실 되는 경과를 보였으며 현재 추적 관찰 중이다.

고찰

ICH는 매우 드문 질환으로 현재까지 40여 정도로 보고되고 있다. 주로 성인에서 호발하는 것으로 알려져 있으나 소아에서도 보고되고 있다³. 임상양상은 다양하여 체간, 얼굴, 목 또는 사지에 황색 육아종과 비슷한 양상으로 단발성 혹은 수개의 구진, 종괴 등의 형태로 보이기도 하며, 랑게르한스 세포 조직구증처럼 수 mm의 구진이 다발성으로 발생하기도 한다². 점막 침범은 드물고 주로 피부에만 국한되는 것으로 알려져 있으나 림프선, 뼈, 각막, 결막 등의 내부 장기의 침범도 보고되었다^{2,3}.

ICH는 조직학적으로 상부진피에 조직구의 침윤 소견을 보이며, 그 조직구는 indeterminate cell의 특징을 갖는다. 즉 랑게르한스 세포처럼 S100단백에는 양성이나 CD1a는 양성 혹은 음성소견을 보이고, Birbeck 과립은 관찰할 수 없다. 또한 단핵 거식세포 계열의 분화를 보이는 비랑게르한스 세포 조직구증에서 양성인 CD68 (KP1) 및 KiM1P에서 양성 소견을 보인다². 본 증례에서는 CD68, S-100 단백질에서 양성소견 보이고 CD1a에서는 음성소견 보이며 전자현미경상 관찰된 모든 조직구의 세포질 내에서 Birbeck과립이 관찰되지 않아 ICH로 진단할 수 있었다(Fig. 2). ICH와 임상적으로 감별해야 할 질환으로는 랑게르한스 세포

조직구증과 그 양성형인 congenital self-healing reticulo-histiocytosis (CSHRH), 그리고 비랑게르한스 세포 조직구증에 속하는 파종상 황색종, 황색 육아종, benign cephalic histiocytosis, generalized eruptive histiocytoma 등이 있으나 면역조직화학염색과 전자현미경검사소견으로 감별할 수 있다(Table 1). 본 증례는 임상적으로 소아에서 피부에만 국한된 병변을 보이며 자연 소실되는 양상을 보여 CSHRH과의 감별이 중요한데, CSHRH는 조직학적으로 침윤된 조직구가 S-100 및 CD1a에 양성을 보이며 전자현미경 소견상 10~25%에서 Birbeck 과립이 관찰되는 반면⁴, 본 증례에서는 침윤된 조직구가 CD1a 음성이었으며 Birbeck 과립이 관찰되지 않아 ICH로 진단되었다. 또한 ICH와 마찬가지로 랑게르한스 세포와 비랑게르한스 세포의 특징을 함께 가지고 있는 조직구의 증식성 질환인 Rosai-Dorfman disease는 면역조직화학 검사소견상 S-100, CD68에 양성이며 CD1a에는 음성이고 전자현미경 검사상 Birbeck 과립이 관찰되지 않아 ICH와 감별이 필요하나 임상적으로 림프절 종대나 다른 장기의 침범이 동반되는 경우가 많아 감별이 가능하다⁵.

ICH의 기원은 아직 논란의 여지가 있다. 1985년에 Wood 등¹은 ICH가 S-100과 CD1a에 양성 소견을 보이나 Birbeck 과립이 없는 특징을 갖는 조직구의 증식성 질환으로 처음 기술하여 ICH가 랑게르한스 세포 조직구증의 한 변형으로 생각되었다. 정상 랑게르한스 세포는 진피에서 표피로 이동하면서 Birbeck 과립을 가지게 되는데, indeterminate cell은 면역조직화학적으로 랑게르한스 세포와 유사하나 Bir-

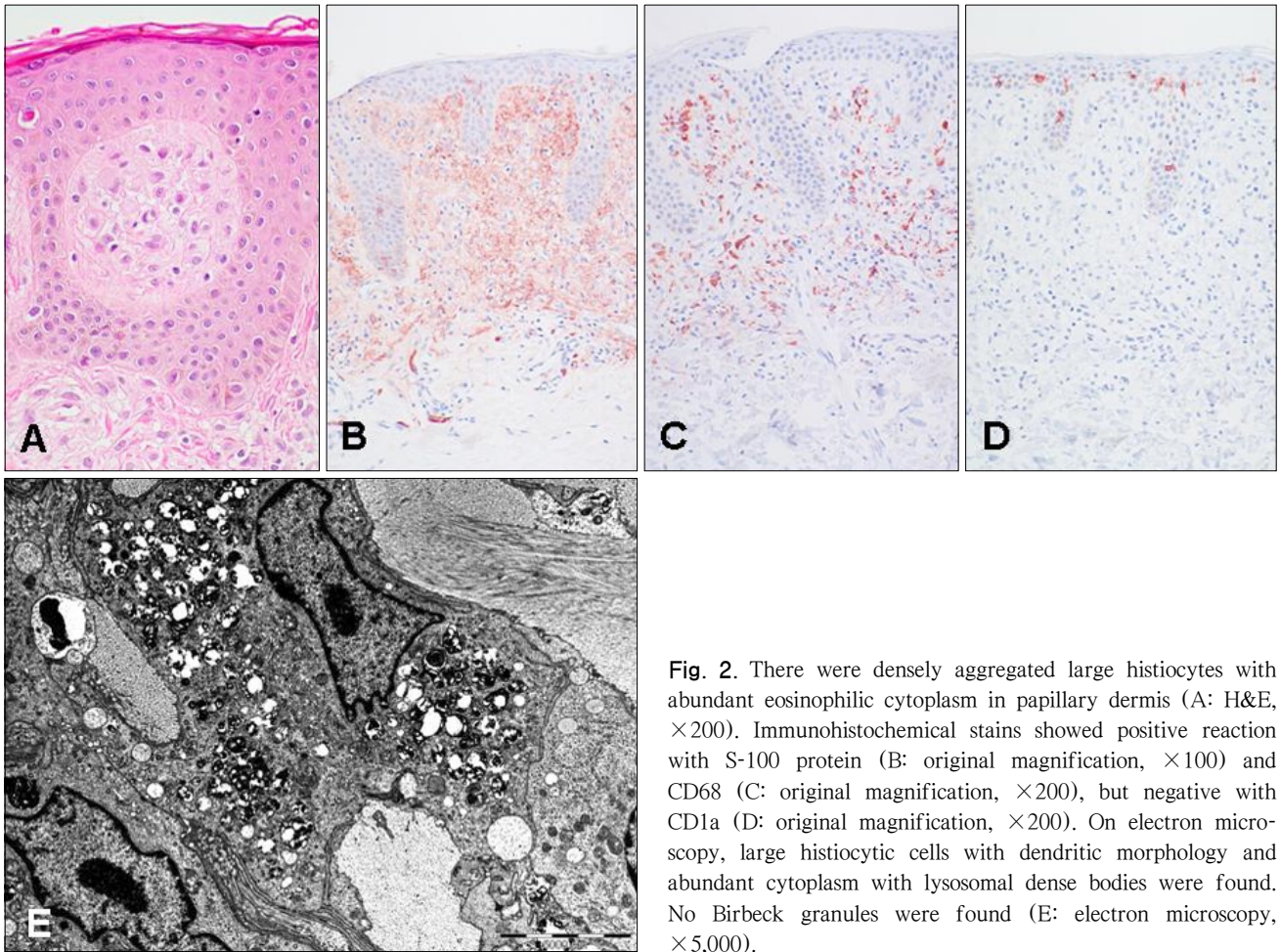


Fig. 2. There were densely aggregated large histiocytes with abundant eosinophilic cytoplasm in papillary dermis (A: H&E, $\times 200$). Immunohistochemical stains showed positive reaction with S-100 protein (B: original magnification, $\times 100$) and CD68 (C: original magnification, $\times 200$), but negative with CD1a (D: original magnification, $\times 200$). On electron microscopy, large histiocytic cells with dendritic morphology and abundant cytoplasm with lysosomal dense bodies were found. No Birbeck granules were found (E: electron microscopy, $\times 5,000$).

Table 1. Immunohistochemical expression pattern and differential diagnosis

Diagnosis	CD68	S-100	CD1a
This case	+	++	-
Langerhans cell histiocytosis	-/+	+++	+++
Non-Langerhans cell histiocytosis	+++	-/+	-
Rosai-Dorfman disease	++	++	-
Indeterminate cell histiocytosis	+++	++	-/+

beck 과립이 없고 CD 207 (langerin) 음성인 점에서 indeterminate cell이 이동과 성숙 과정에서 정지되어 있는 랑게르한스 세포의 전구 세포라는 주장이 제기되었다⁶. 그러나 최근에는 indeterminate cell이 표피와 진피의 수지돌기세포층에서 피부에서 국소 림프절로 이동 중에 있는 세포군이라는 개념이 받아들여지고 있다⁷. 이러한 가설을 바탕으로 Caputo 등⁸은 ICH가 진피의 indeterminate cell이 국소 림프

절로 이동하기 전에 국소적으로 정지된 상태에서 증식되어 발생하는 질환으로 주장하였다. 또한 ICH에서 관찰되는 조직구가 랑게르한스 세포의 표지자와 함께 거식세포의 표지자인 CD68 (KP1) 및 KiMIP를 동시에 표현함이 발견되어 최근에는 ICH가 단순히 랑게르한스 세포 조직구층의 변형이 아니라 랑게르한스 세포 조직구층과 비랑게르한스 세포성 조직구층의 병리조직학적인 특징을 일부 공유하는 독립된 질환으로 생각되고 있다².

ICH의 병인은 아직 밝혀져 있지 않다. 대부분의 보고에서 특별한 유발 요인 없이 발생하였으나 음 감염이나 장미색 비강진 이후에 기존 병변 부위에 ICH가 발생한 예가 보고되어 2005년에 Ratzinger 등²은 항원 자극에 의하여 이차적으로 조직구의 증식이 유발되는 반응성 질환이라는 가설을 제시하기도 하였다.

예후에 대해서는 충분히 알려져 있지 않으나 대부분에서 저절로 없어지거나 진행하지 않는 모습을 보인다^{1,2}. 하지만 어른에서 발생한 ICH에서 수년 후 acute myelogenous leukemia가 발생하여 사망한 증례가 2예 보고되었고^{9,10} 다발성 골 병변을 동반한 소아에서 사망하는 증례도 보고된

바 있어³ 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

저자들은 다발성 구진의 양상으로 피부에만 국한된 병변을 보이면서 조직학적, 면역조직화학염색, 전자현미경검사상 indeterminate cell의 증식을 보인 소아에서 발생한 ICH 1예를 경험하고 아직 국내 문헌 보고가 없는 드문 증례로 생각하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Wood GS, Hu CH, Beckstead JH, Turner PR, Winkelmann RK. The indeterminate cell proliferative disorder: report of a case manifesting as an unusual cutaneous histiocytosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:1111-1119
2. Ratzinger G, Burgdorf WH, Metze D, Zelger BG, Zelger B. Indeterminate cell histiocytosis: fact or fiction? *J Cutan Pathol* 2005;32:552-560
3. Rodríguez-Jurado R, Vidaurri-de la Cruz H, Durán-Mckinster C, Ruíz-Maldonado R. Indeterminate cell histiocytosis. Clinical and pathologic study in a pediatric patient. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:748-751
4. Choi HJ, Han SS, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. A case of congenital self-healing reticulohistiocytosis. *Korean J Dermatol* 2005;43:261-263
5. Pitamber HV, Grayson W. Five cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:17-21
6. Kolde G, Brocker EB. Multiple skin tumors of indeterminate cells in an adult. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:591-597
7. Romani G, Schuler G. The immunologic properties of epidermal Langerhans cell as a part of the dendritic cell system. *Springer Semin Immunopathol* 1992;13:265-279
8. Caputo R, Berti E. Indeterminate cell histiocytosis, In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. *Pathology and genetics of skin tumours*. 1st ed. Lyon: IARC Press, 2006:220
9. Vener C, Soligo D, Berti E, Gianelli U, Servida F, Ceretti E, et al. Indeterminate cell histiocytosis in association with later occurrence of acute myeloblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 2007;156:1357-1361
10. Segal GH, Mesa MV, Fishleder AJ, Stoler MH, Weick JK, Lichtin AE, et al. Precursor Langerhans cell histiocytosis. An unusual histiocytic proliferation in a patient with persistent non-Hodgkin lymphoma and terminal acute monocytic leukemia. *Cancer* 1992;70:547-553