

# 영아에서 진단된 다발성 부정형세포조직구증 1예

연세대학교 의과대학 소아과학교실, <sup>1</sup>병리학교실, 중앙대학교 의과대학 <sup>1</sup>소아과학교실

김남균 · 최성열 · 이광길<sup>1</sup> · 권승연 · 한정우 · 원성철<sup>2</sup> · 유철주

## A Case of Indeterminate Cell Histiocytosis in an Infant

Nam Kyun Kim, M.D., Seong Yeol Choi, M.D., Kwang Gil Lee, M.D.<sup>1</sup>, Seung Yeon Kwon, M.D., Jung Woo Han, M.D., Sung Chul Won, M.D.<sup>2</sup> and Chuhl Joo Lyu, M.D.

Departments of Pediatrics and <sup>1</sup>Pathology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Indeterminate cell histiocytosis is a rare disease of predominant cells having features that resemble both Langerhans cells and macrophages. The cells have greater pleomorphism with polylobated nuclei and these cells express markers for macrophages and Langerhans cells such as CD1a and S-100 protein, but absent Birbeck granules. We report a case of multiple indeterminate cell histiocytosis in a 3-month-old infant. He presents multiple reddish-brown, slightly yellowish papules on forehead, ear, shoulder, abdomen, testis and legs since 2 months earlier. The lesions were nonpruritic and painless with varied diameters of 2 mm to 2 cm. Immunohistochemically, the examination of biopsy revealed positive for macrophage marker (CD68) as well as for Langerhans cell markers such as S-100 protein and CD1a. No Birbeck granules were seen ultrastructurally in the cytoplasm of cells by electron microscopic study. So, it was confirmed as indeterminate cell histiocytosis. As we know, it is the first case in Korea which developed in neonatal period. (*Clin Pediatr Hematol Oncol* 2007;14:221~225)

**Key Words:** Indeterminate cell histiocytosis, Langerhans cell histiocytosis, Dendritic cells, Macrophages

조직구질환은 단핵성 식세포계의 세포와 수지상세포에서 유래하며 랑게르한스세포(Langerhans cell), 부정형세포(indeterminate cell), 각지긴수상돌기세포(interdigitating dendritic cell), 진피수지상세포(dermal dendritic cell)의 형태로 나뉘어진다<sup>1,2</sup>. 이중 부정형세포조직구증(indeterminate cell histiocytosis, ICH)은 진피의 부정형 세포에서 기원하는

종양성 질환으로 랑게르한스세포와 형태학적으로 유사한 부정형세포로 이루어져 있으며 랑게르한스세포에서 보이는 S-100 단백질과 CD1a 표면항원을 공통적으로 보이는 특징을 가지나 Birbeck 과립을 보이지 않는 점에서 랑게르한스세포와 차이점을 가지고 있다<sup>3,4</sup>. ICH는 1985년 Wood 등에 의하여 처음 발표된 이후<sup>5</sup> 문헌상 드물게 보고되고 있으며 이 증례들 또한 대부분 신생아기 이후에 주로 성인에서 발현되는 경우이며 신생아기부터 발현되는 ICH는 극히 드물다<sup>6,7</sup>. 이에 저자들은 3개월 된 남자 환아에서 생후 2주경부터 전신성

책임저자 : 유철주, 서울시 서대문구 신촌동 134번지,  
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 120-752  
Tel: 02-2228-2060, Fax: 02-393-3080  
E-mail: cj@yuhs.ac

구진성 결절의 임상양상을 보이면서 면역조직학적, 전자현미경적 소견상 부정형세포조직구증을 보인 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 김○○, 3개월, 남자

**주 소:** 생후 2주부터 발생한 무증상의 다발성 구진

**과거력:** 채태기간 39주 5일에 3300 g으로 자연 질식 분만함.

**가족력:** 특이사항 없음.

**현병력:** 환자는 생후 2주경 오른쪽 어깨에 2×2 cm 크기의 적갈색의 구진이 생겼으나 그 이외에 특이 증상 없어 특별한 검사 및 치료를 시행 받지 않고 지내다가 생후 4주에 오른쪽 다리, 우상복부, 음낭, 왼쪽 귀 등 전신에 걸친 다양한 크기의 적갈색의 구진상 결절이 생겨 인근병원에 내원한 후 정밀검사 권유 받고 입원하였다.

**신체검진 소견:** 생체 징후는 안정적이었으며 열 등의 특이증상은 없었다. 피부소견 이외에 간비종대나 림프절 종대 등의 이상소견은 보이지 않았다. 피부소견으로는 이마에 1×1 cm의 적갈색의 구진상 결절이 관찰되었으며 오른쪽 어깨에 2×2 cm의 붉은색 및 노란색을 띠는 다발성 구진상 결

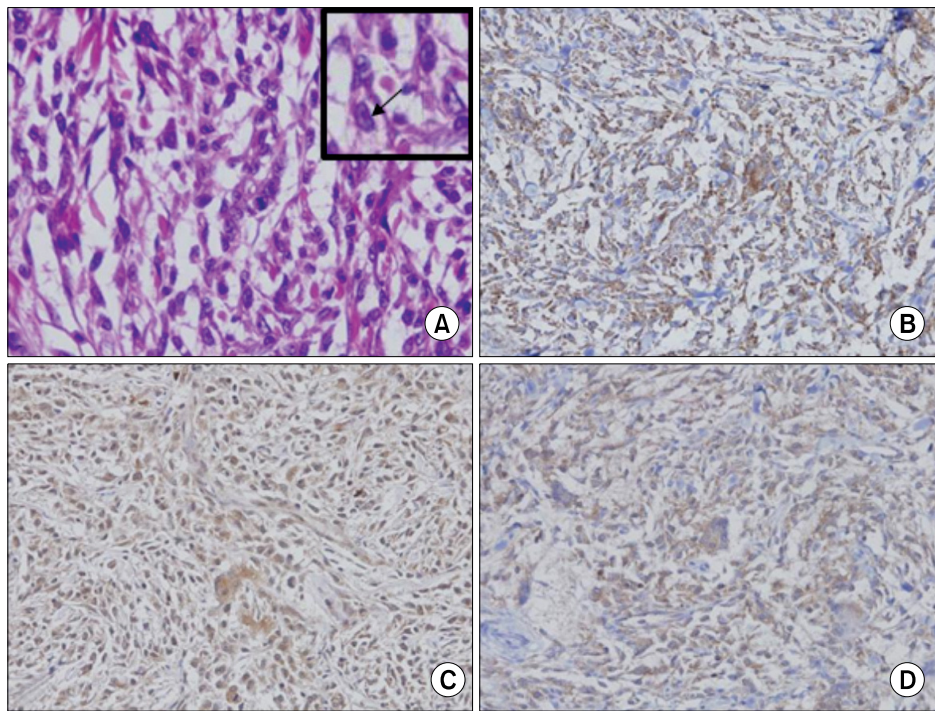
절이 관찰되었다. 오른쪽 다리 및 음낭에도 2×2 mm에서부터 1×1 cm까지 다양한 다발성 구진이 관찰되었다(Fig. 1). 그 이외에도 비교적 작은 크기의 동일한 양상의 병변이 왼쪽 귀 및 우상복부에서 관찰되었다.

**검사소견:** 일반 혈액 검사, 말초 혈액 도말 검사, 일반 화학 검사, 뇨 검사, 골수 검사, 흉부 및 두개골 방사선 검사, 전신 뼈 동위원소 검사상 모두 정상범위로 특이소견을 보이지 않았다. 복부 초음파 검사상 낮은 에코의 다발성 결절이 간의 양쪽 엽에서 관찰되었으며 켈리도플러 검사상 혈관분포상태는 높지 않았다.

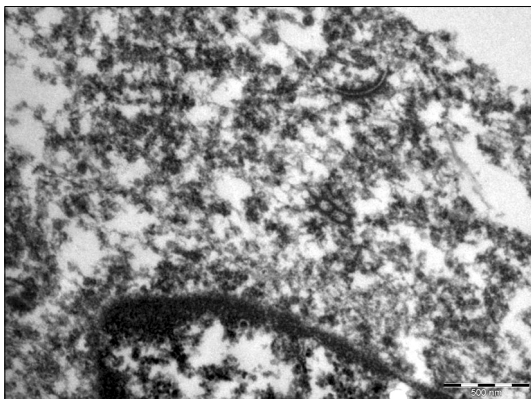
**병리조직학적 소견:** 오른쪽 다리에 있던 병변을 생검하여 병리조직학적 검사를 시행하였다. 부정형세포조직구는 진피층에 전반적으로 분포되어 있었으며 핵은 크고 둥글거나 난원 모양이었으며 세포질은 공포가 풍부하고 엷게 염색되는 소견을 보여 조직구세포와 유사한 형태를 관찰할 수 있었다. 200배 배율에서 살펴본 결과 드물게 다핵성 거대세포가 관찰되었다(Fig. 2A). 또한 조직구세포 중에는 핵의 중심부가 콩팥 모양(kidney-shaped)의 세포들도 일부 관찰되었다(Fig. 2A arrow). 면역조직화학 검사상 종양을 이루고 있는 조직구세포에서 대식세포 표지자인 KP1 (CD68) 및 랑게르한스세포 표지자인 S-100 단백, CD1a가 양성을



**Fig. 1.** Solitary reddish-brown papule on the forehead, multiple red and yellow papules on the right shoulder and multiple reddish-brown and slightly yellowish papules are involved in scrotum and leg.



**Fig. 2.** (A) The neoplastic infiltration is composed of histiocytes with abundant vacuolated cytoplasm and round or oval nuclei. Rarely, kidneyshaped nuclei cells are observed (arrow) (H&E,  $\times 200$ ). (B) Immunohistochemical examination for KP1 (CD68) which is marker for macrophage showed positive finding (200 $\times$ ). (C)&(D) Immunohistochemical examination showed positivity for S-100 protein (C, 200 $\times$ ) and CD1a (D, 200 $\times$ ).



**Fig. 3.** Ultrastructural features of the proliferating cells with abundant cytoplasm, numerous primary lysosomes but no Birbeck granules are noted ( $\times 40,000$ ).



**Fig. 4.** Follow up medical photography was performed after starting chemotherapy 4 months later.

보였다(Fig. 2B, C, D).

**전자현미경 소견:** 4개의 절편으로 된 생검조직 단면에서 4 그리드를 전자현미경으로 검사하여 본 결과 핵은 비정형적으로 불규칙하게 울퉁불퉁한 모양을 보이고 있었으며 비교적 적은 양의 염색질을 가지고 있었다. 세포질 내에는 Birbeck 과립이나 comma bodies가 관찰되지 않았으며 많은 수의 미토콘드리아, 조면 형질 내 세망 및 골지 소체가 관찰되었다(Fig. 3).

**임상경과:** 진단 이후 병변이 점점 커지며 단단해지고 숫자도 늘어나는 양상 보여 vinblastine 및 prednisolone을 근간으로 하는 항암치료를 시작하였으며 치료를 시작한지 4개월째이다. 병변은 더 이상 커지거나 늘어나지 않는 양상을 보이고 있으며 점점 단단해 지면서 붉은 빛으로 변해가던 병변은 부드러워지고 색도 연해져서 노란빛을 띄게 되었다(Fig. 4).

## 고 찰

부정형세포는 1963년 처음 기술되었으며 주로 진피층에 위치 한다<sup>8)</sup>. ICH는 이러한 부정형세포에서 유래하는 종양성 질환으로 본 증례에서 보여진 바와 같이 일반적인 hematoxylin and eosin 염색을 통한 형태학적 특징은 랑게르한스세포조직구증과 상당히 유사한 소견을 보이며 이와 동일하게 면역조직화학 검사상 S-100 단백과 CD1a에 양성을 보인다. 그러나 ICH에서는 랑게르한스세포조직구증의 구조적 특징인 Birbeck 과립을 갖지 않는 것을 특징으로 한다<sup>3,4)</sup>. 따라서 랑게르한스세포조직구증의 병리조직학적 소견을 보이는 병변에서 전자현미경을 통해 관찰한 미세구조상 Birbeck 과립을 보이지 않는 경우 ICH를 진단할 수 있다. 본 증례에서도 S-100 단백, CD1a, KP1 (CD68) 등의 특수염색에서 양성 소견을 보였으며 전자현미경을 통한 Birbeck 과립이 없음을 확인하여 ICH를 진단할 수 있었다.

ICH의 발생원인은 욕(scabies)이나 장미색비강진(pityriasis rosea)과 같은 병변들이 선행해서 나

타난 이후 이로 인하여 ICH가 생긴다는 보고가 있었다<sup>9,10)</sup>. 그러나 대부분은 특별한 이유 없이 자연적으로 발생하며 임상양상은 주로 성인에서 소양감이나 통증이 없는 무증상의 다발성 발진으로 주로 체간 및 사지에 구진 내지는 결절의 양상으로 나타난다<sup>5,11~14)</sup>. 드물게는 단발성 병변으로 나타나기도 하며<sup>15~17)</sup> 초기 병변은 주로 적갈색의 구진으로 나타나고 병변이 진행될수록 색이 짙어지는 양상을 보여 갈색으로 변한다. 지금까지 보고된 대부분의 다른 증례들에서는 양성의 임상경과를 거치고 다른 장기를 침범하거나 피부 이외의 다른 증상을 동반하는 경우가 없는 것으로 되어 있었다. 본 증례에서도 다른 증례에서 보여왔던 것과 유사하게 피부병변으로 무증상의 다발성 발진이 구진 및 결절의 양상으로 나타났다. 그러나 다른 증례들과는 달리 신생아기인 생후 2주경부터 ICH가 나타나서 생후 3개월부터 전신적으로 퍼지는 극히 드문 임상양상을 보였으며 조직검사를 통해 확인하지는 못했지만 복부 초음파에서 낮은 에코를 보이는 다발성 병변이 확인되어 ICH가 장기에 침범한 소견을 보이고 있었다. 이러한 증례는 해외의 문헌을 고찰해 보아도 극히 드문 것으로 알려져 있으며 저자들이 알아본 바에 의하면 신생아에서 발병한 국내의 첫 ICH 증례 보고 이다.

ICH의 발생빈도 및 자연경과는 아직 기존의 보고들이 충분하게 많지 못해서 확실하게 정립되어 있지 않은 상황이다. 예후 또한 다양하여 진단 당시 환자의 예후를 예측하거나 추가적인 치료를 결정할 수는 없으며 임상적으로 추적관찰하여 환자의 증상에 따라 치료방침을 결정해야 할 것이다. 다발성 병변이라고 하더라도 특별히 더 심해지지 않는 양상을 보이는 경우도 있으며 일부 혹은 전체가 소실되는 양상을 보일 수도 있으나<sup>6)</sup> 계속 병변이 사라지지 않거나 더욱 심해지고 새로운 병변이 생겨나는 양상을 보일 경우 vinblastine 및 2-chlorodeoxyadenosine을 근간으로 하는 약물치료를 통해 성공적인 치료를 하였다는 보고도 있다<sup>5,13)</sup>. 또한 ICH 환자에서 경구 cyclopho-

sphamide를 사용하여 병변이 완화 되었다가 다시 병변이 심해진 환자에게 etoposide, vinblastine, 2-chlorodeoxyadenosine을 순차적으로 적용하여 좋은 치료 반응을 보였다는 보고도 있다<sup>18)</sup>.

본 증례의 환자의 경우 병변이 심해지는 양상을 보여 vinblastine 및 prednisolone을 근간으로 하는 약물치료를 시행하였으며 지금까지 약물에 어느 정도 반응하고 있는 것으로 보이나 이후 치료 과정 중 약물에 대한 저항성이 보일 경우 2-chlorodeoxyadenosine의 사용을 고려해 볼 수 있을 것이다. 일부 ICH 환자에서 백혈병이 발병하는 경우가 보고되고 있으며 이는 ICH가 종양 연관성 피부질환일 가능성이 있음을 시사한다고 생각할 수 있다<sup>11,19)</sup>. 따라서 ICH 환자에서 장기적인 추적 관찰이 이루어져야 할 것이며 ICH의 악성 질환으로의 이행에 대한 추가적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Moschella SL, Cropley TG. Mononuclear phagocytic and dendritic cell systems. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1091-7
2. Favara BE, Feller AC, Pauli M, Jaffe ES, Weiss LM, Arico M, et al. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66
3. Rowden G, Phillips TM, Lewis MG. Ia antigens on indeterminate cells of the epidermis: immunoelectronmicroscopic studies of surface antigens. *Br J Dermatol* 1979;100:531-42
4. Breathnach AS. Development and differentiation of dermal cells in man. *J Invest Dermatol* 1978;71:2-8
5. Wood GS, Hu CH, Beckstead JH, Turner RR, Winkelmann RK. The indeterminate cell proliferative disorder: report of a case manifesting as an unusual cutaneous histiocytosis. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11:1111-9
6. Ratzinger G, Burgdorf WH, Metzger D, Zelger BG, Zelger B. Indeterminate cell histiocytosis: fact or

- fiction? *J Cutan Pathol* 2005;32:552-60
7. Martin Flores-Stadler E, Gonzalez-Crussi F, Greene M, Thangavelu M, Kletzel M, Chou PM. Indeterminate-cell histiocytosis: immunophenotypic and cytogenetic findings in an infant. *Med Pediatr Oncol* 1999;32:250-4
8. Breathnach AS. A new concept of the relation between the Langerhans cell and the melanocyte. *J Invest Dermatol* 1963;40:279-81
9. Hashimoto K, Fujiwara K, Mehregan A. Current topics of immunohistochemistry as applied to skin tumors. *J Dermatol* 1993;20:521-32
10. Wollenberg A, Burgdorf WH, Schaller M, Sander C. Long-lasting "christmas tree rash" in an adolescent: isotopic response of indeterminate cell histiocytosis in pityriasis rosea? *Acta Derm Venereol* 2002;82: 288-91
11. Kolde G, Bröcker EB. Multiple skin tumors of indeterminate cells in an adult. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:591-7
12. Manente L, Cotellessa C, Schmitt I, Peris K, Torlone G, Muda AO, et al. Indeterminate cell histiocytosis: a rare histiocytic disorder. *Am J Dermatopathol* 1997;19:276-83
13. Daoud MS, Dahl PR, Dicken CH, Phylilly RL. Indeterminate cell histiocytosis treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Cutis* 1997;59:27-31
14. Wang CH, Chen GS. Indeterminate cell histiocytosis: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2004;20: 24-30
15. Levisohn D, Seidel D, Phelps A, Burgdorf W. Solitary congenital indeterminate cell histiocytoma. *Arch Dermatol* 1993;129:81-5
16. Kim MY, Kim HO, Kim CW, Choi SW. A case of solitary indeterminate cell histiocytoma. *Korean J Dermatol* 2001;39:921-7
17. Amo Y, Kawano N, Takasu H, Katsuoka K. A case of solitary indeterminate cell histiocytosis. *J Dermatol* 2003;30:751-4
18. Caputo R, Marzano AV, Passoni E, Bellinvia M. Chemotherapeutic experience in indeterminate cell histiocytosis. *Br J Dermatol* 2005;153:206-7
19. 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;156:1357-61