

# A Case of an Adult-Onset Langerhans Cell Histiocytosis Involving the Temporal Bone

Kwang Joong Kim, Dae Keun Lym, Won Kyoung Kong and Seung-Ho Shin

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

## 측두골을 침범한 성인 랑게르한스 세포 조직구증

김광중 · 임대근 · 공원경 · 신승호

CHA의과대학교 분당차병원 이비인후과

Received January 30, 2013

Revised May 30, 2013

Accepted June 7, 2013

Address for correspondence

Seung-Ho Shin, MD

Department of Otorhinolaryngology-

Head and Neck Surgery,

CHA Bundang Medical Center,

CHA University,

59 Yatap-ro, Bundang-gu,

Seongnam 463-712, Korea

Tel +82-31-780-5340

Fax +82-31-780-5347

E-mail drshinsh@gmail.com

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease characterized by clonal proliferation of Langerhans cells. The temporal bone is frequently involved in pediatric LCH cases, but there have been few reports of adult LCH with temporal bone involvement. We present a case of adult onset LCH affecting the temporal bone. The diagnosis was made by biopsy, based on histopathologic findings of Langerhans cells. Diagnostic and therapeutic considerations of LCH involving the temporal bone are discussed. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:465-8

**Key Words** Adult · External auditory canal · Langerhans cell histiocytosis · Temporal bone.

## 서 론

랑게르한스 세포 조직구증 Langerhans cell histiocytosis (LCH)는 수지상 세포, 림프구, 호산구 및 중성구와 함께 미성숙한 랑게르한스 세포의 비정상적인 증식을 특징으로 하는 드문 질환으로 뼈와 피부, 그리고 다른 기관에 침범할 수 있다.<sup>1)</sup> LCH는 종종 두개골에도 침범하나, 양측 측두골을 모두 침범하는 경우는 매우 드물다. 아직까지 성인에서 LCH가 양측 측두골의 골용해 없이 양측 외이도의 종물 형태로 발견되었다는 보고는 없었다.

본 저자들은 이통과 이루, 그리고 전음성 난청을 동반하여 만성 외이도염으로 오인할 수 있었던 성인에서 양측 외이도에 종물로 발현한 LCH를 보고하고자 한다.

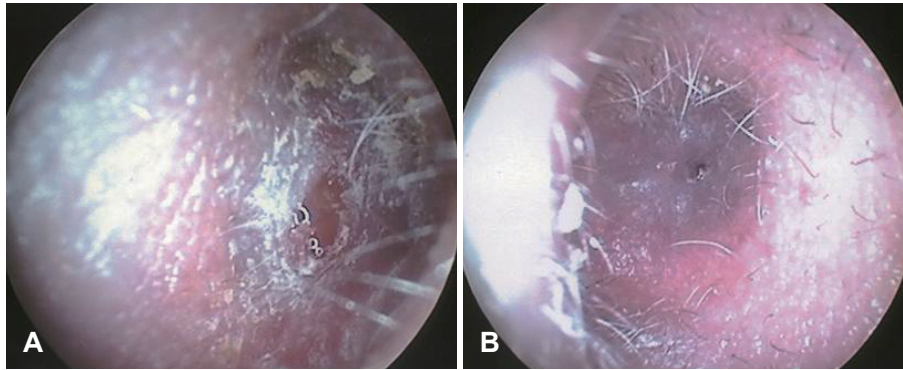
## 증 례

54세 여자 환자가 양측 이통과 이루, 점진적인 양측 난청으

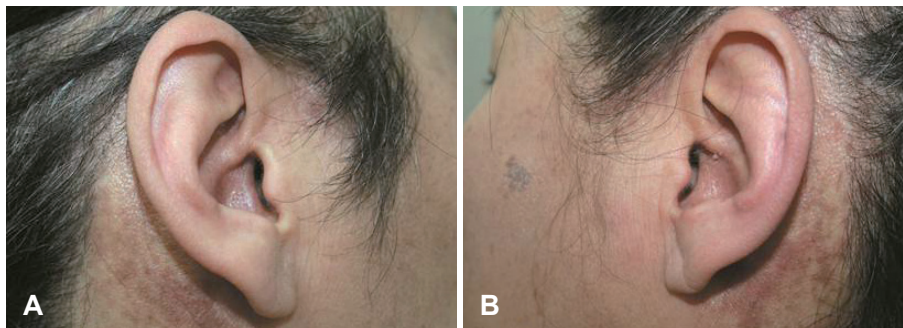
로 내원하였다. 이내시경 검사 상 우측 외이도에 화농성 분비물과 종물이 있어 고막을 관찰할 수 없었고, 좌측 외이도의 종물은 외이도의 약 3분의 2를 막고 있었다(Fig. 1). 또한 환자의 양측 이개후방과 몸통에 여러 개의 붉은 구진성 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 청력검사 결과 양측 모두 기도청력 50 dB와 골도 청력 10 dB의 전음성 난청이 관찰되었다. 측두골 전산화단층촬영(CT)에서 우측 외이도 전부와 좌측 외이도 일부를 막고 있는 연조직이 관찰되었고, 측두골의 골파괴 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 3A and B).

양측 이개 후방과 외이도에서 생검하였고, 병리 검사 상 랑게르한스 세포가 호산구, 림프구와 함께 증식해 있었으며, 면역염색 결과 S-100과 CD1a 표지자에 모두 양성 반응을 보여 LCH의 진단을 뒷받침 하였다(Fig. 4).

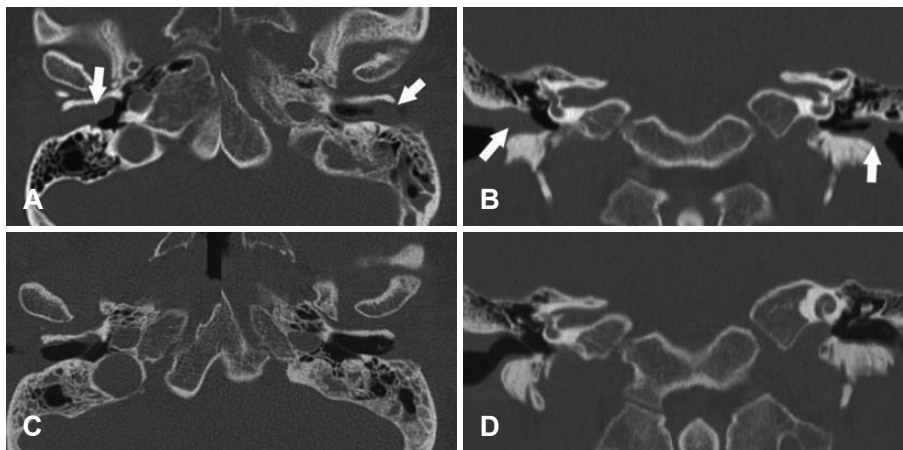
환자의 과거력 상 최근 급격한 체중감소와 발열은 없었으며, 혈액검사는 모두 정상 범위였고, 간, 비장 비대는 관찰되지 않았다. 복부 CT에서 요추와 양측 장골에 골용해 병변이 관찰되었다. 전신 양전자방출 단층촬영(Positron Emission Tomogra-



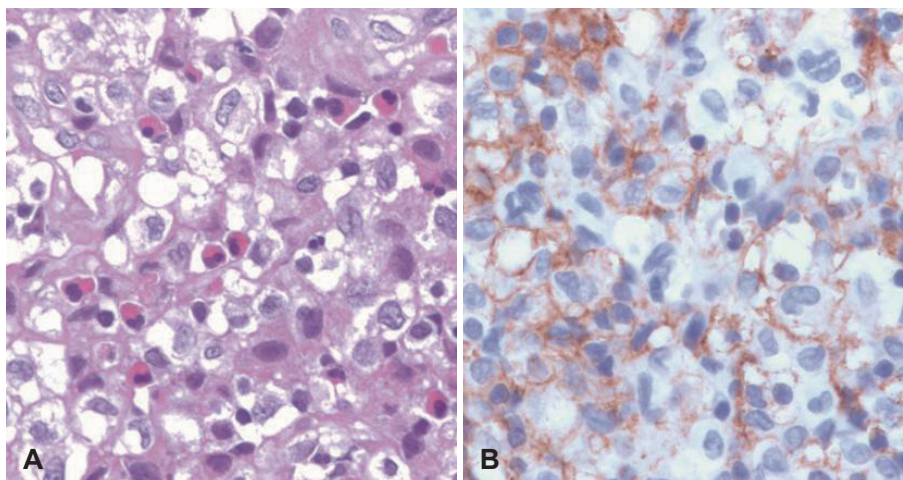
**Fig. 1.** The mass completely obstructed the right external auditory canal (A). The mass was noted on the posterior wall of the left external auditory canal with partial obstruction (B).



**Fig. 2.** Reddish papular lesions seen on the right (A) and left (B) retroauricular areas.



**Fig. 3.** Axial (A) and coronal (B) images before chemoradiation, and axial (A) and coronal (B) view after chemoradiation. The mass (white arrows) filled the right external auricular canal (A and B). The mass was nearly resolved (C and D).



**Fig. 4.** Lesion staining. Hematoxylin-eosin stain ( $\times 400$ )(A). Immunohistochemical stain for marker S-100 ( $\times 400$ ) (B). The lesion is composed of numerous Langerhans cells, with grooved or indented nuclei, eosinophils, and small lymphocytes.

phy)에서 양측 측두골과 요추, 양측 장골 및 좌측 요골 근위에 다발성 병변이 관찰되었다.

환자는 Histiocyte Society의 치료 지침에 기반하여 혈액종양내과에서 고용량의 methylprednisolone과 vinblastine으로 이루어진 화학요법을 받았다.<sup>2)</sup> 치료 시작 한 달 뒤 추적 관찰을 위한 측두골 CT를 시행하였으나 양측 외이도 폐쇄에 호전이 없어, 양측 유양돌기를 표적으로 하는 저용량 방사선치료(5일간 1000 cGy)를 받았다. 그 결과 양측 외이도의 폐쇄가 호

전되었으며(Fig. 3C and D), 이후 시행한 청력검사 상 양측 기도청력 30 dB와 골도청력 10 dB로 청력의 회복을 보였다.

이러한 화학방사선 치료법에도 불구하고, 치료에 대한 환자의 반응은 Histiocyte Society Criteria에 따라 점진적인 질병(progressive disease)으로 판단되었다.<sup>2)</sup> 이 질병의 경과와 악성종양과 비슷하여, 약물치료에도 불구하고 발열이 지속되었고, 혈소판감소증과 좌측 반신 약화가 새로이 관찰되었다. 또한, 간효소 수치와 총빌리루빈 수치가 상승하였으며, 복부 초

**Table 1.** Literature review of adult-onset Langerhans cell histiocytosis involving the temporal bone

Patient No.	Year	Author	Sex/Age	Type of disease	Involved site (s)	Initial symptom (s)	Treatment (s)	Prognosis
1	2004	Mosnier, et al. <sup>10)</sup>	M/43	Unifocal bone disease	Left temporal bone (endolymphatic sac, PSC), right mandible	Profound SNHL with tinnitus, headache, vertigo	Surgical excision (1 <sup>st</sup> ), excision+HDMP+VBL (2 <sup>nd</sup> )	Follow-up loss
2	2004	Mosnier, et al. <sup>10)</sup>	M/26	Unifocal bone disease	Right temporal bone (mastoid air cell, bony labyrinth, endolymphatic sac)	Right otalgia, moderate mixed hearing impairment	Surgical excision via retrolabyrinthine approach	Good (recurrence-free 7 months after surgery)
3	1997	Giona, et al. <sup>11)</sup>	M/20	Unifocal bone disease	Left temporal bone, right mandibular bone	None	Surgical approach (1 <sup>st</sup> ), HDMP+VBL (2 <sup>nd</sup> )	Good
4	2009	Zlodre, et al. <sup>12)</sup>	F/49	Multifocal bone disease	Both temporal bone & parietal bone, left humerus	Aural fullness, vertigo, moderate SNHL, EAC polyp	DDAVP, topical steroid for aural polyp, HDMP+VBL (1 <sup>st</sup> ), steroid+disease modifying CTx (azathioprine and methotrexate) (2 <sup>nd</sup> ), 6 RTx (14 Gy) (3 <sup>rd</sup> )	Good after third treatment (resolved radiologically and improvement in SNHL)
5	1999	Whitaker, et al. <sup>13)</sup>	F/31	Multisystemic disease	Bilateral temporal bone, lung, hypothalamus	Right otalgia, vertigo, amenorrhea, polydipsia, and polyuria	Mastoidectomy DDAVP, methotrexate+steroid, radiation therapy (10 Gy)	Good (systemic symptoms well-controlled)
6	2011	Matsuki, et al. <sup>14)</sup>	M/27	Multisystem disease	Temporal bone, CNS, skin, lung	Tinnitus, excessive thirst, skin rash on forehead	HDMP+VBL+6-MP	Equivocal (better after total 9 months of treatment)
7	2001	Gulam, et al. <sup>8)</sup>	M/57	Multisystem disease	Both mandible, right maxilla, right temporal bone & adjacent soft tissue, skin	Right otalgia, conductive hearing loss, purulent discharge	Surgical treatment, RTx+palliative resections+CTx (VBL+HDMP)	More progressive similar to malignant process but without recurrence 2 years after CTx
8	2011	Our case	F/54	Multisystem disease	Both mastoid area, lumbar spines, both iliac body, left proximal radius and ulna, skin, bone marrow, liver	Right otalgia, exuding otorrhea and progressive conductive hearing loss, skin rash on trunk	5 Gy RTx, 7 <sup>th</sup> VBL+HDMP and 6 <sup>th</sup> VP-16 CTx, 1 <sup>st</sup> HD MTX/Ara-C, 3 <sup>rd</sup> vincristine	Dead

PSC: posterior semicircular canal, SNHL: sensorineural hearing loss, HDMP: high-dose methylprednisolone, VBL: vinblastine, EAC: external auditory canal, CTx: chemotherapy, RTx: radiotherapy, DDAVP: desmopressin acetate, CNS: central nervous system, 6-MP: 6-mercaptopurine, VP-16: etoposide phosphate, HD MTX: high-dose methotrexate, Ara-C: cytarabine



음파에서 간비장비대가 관찰되어, 초치료 시행 1년 4개월 뒤 고용량의 methotrexate, cytarabine, 그리고 vincristine으로 이루어진 보조화학요법을 시행받았다. 하지만, 환자는 병의 진행에 따른 다발성 장기 부전으로 사망하였다.

## 고 찰

LCH는 병적인 랑게르한스 세포가 기관에 침윤하고 증식하는 특징을 가지고 있다. 측두골을 침범하는 경우는 흔치 않으며, 본 증례와 같이 성인에서 보이는 경우는 극히 드물다. 저자들은 성인에서 발생한 측두골 침범 LCH에 대한 문헌을 살펴보고, 질병의 종류와 침범 부위, 치료 방법 및 경과에 대해 정리하였다(Table 1). 다장기 침범을 한 다른 질환과 마찬가지로, 환자 7과 본 증례의 환자인 환자 8은 나쁜 경과를 보이다 사망하였다.

유양돌기 부위의 부종과 동반된 난치성 이루와 외이도의 폴립은 만성 중이염이나 유양돌기염의 증상과 유사하여 감별이 어려우나, 또한 LCH를 의심할 수 있는 소견이기도 하다.<sup>3,4)</sup> 지속적인 중이염이나 유양돌기염과 비슷한 증상들로 인하여 정확한 진단이 어려울 수 있다.

LCH를 진단하기 위해서는 면밀한 이학적 검사와 양측 측두골 CT, 그리고 생검이 필요하다.<sup>3)</sup> 잘 구획된 골부위가 연조직으로 차 있는 모습이 LCH의 전형적인 영상의학적 소견이며,<sup>5,6)</sup> 본 증례에서도 관찰되었다.

성인에서 발생한 LCH 환자들의 대부분은 다장기 부전으로 고통받는다. 치료방법과 병의 경과를 어느 장기를 침범했느냐에 따라 다르고, 단일 혹은 다중 계통 침범으로 나누며, 다시 저위험군과 고위험군으로 나눌 수 있다. 고위험군은 간, 폐, 비장, 조혈계 중 적어도 하나 이상의 장기를 침범한 경우이며, 다중 계통 침범 LCH의 80%를 차지하고, 높은 사망률을 보인다.

이 증례와 같이 다중 계통 침범 LCH 성인 환자에 대한 치료는 제한적이다. 국소적 병변에 대한 수술적 치료에서부터 방사선치료, 화학요법, 골수나 간, 폐에 대한 면역제어, 그리고 줄기세포 치료까지 다양하다.<sup>7)</sup> 본 증례에서는 귀의 병변에 대하여 저용량 방사선치료와 함께 전신적 화학요법을 병행하였다. 이 병용요법은 화학요법 단독 사용과는 달리 외이도 협착을 완화하였다. 화학요법과 시기 적절한 방사선요법이 이 질병의 공격적인 형태에 적용할 수 있는 치료 방법이 된다.

질병의 경과를 자연 관해부터 급속한 진행과 사망, 혹은 재발에 이르기까지 다양하다.<sup>8)</sup> 고위험군과 치료에 6주에서 12주까지 반응이 없는 환자들은 높은 사망률과 20% 미만의 무병 생존율을 보인다.<sup>1)</sup> 또 다른 연구에서, 악성 LCH의 1년 생존율과 5년 생존율이 각각 33%와 25%로 보고되었다. 다중 계통

침범이 된 환자의 20%는 적극적인 치료에도 불구하고 급속히 퍼지는 LCH로 인해 점진적인 질환의 이행을 보였다.<sup>9)</sup>

성인에서 측두골에 발생하는 LCH는 매우 드물지만, 그 증상이 급성 혹은 만성 외이도 질환이나 중이 질환과 비슷하여, LCH를 의심하지 않는다면 진단하기 어렵다. LCH에 대한 치료법은 Histiocyte Society의 Guideline이 유일하다 할 수 있으며, 화학요법을 중심으로 이루어져 있다. 본 증례의 경우 화학요법에는 외이도의 병변이 반응하지 않았으나, 방사선치료를 시행하고 이에 반응하여 환자의 전음성 난청이 호전되었다. 다만 성인에서 발생하는 LCH는 다른 보고에서와 같이 좋지 못한 예후를 보였으나, 본 증례와 같이 방사선치료 효과의 가능성이 보이므로 이에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- 1) von Stebut E, Schadmand-Fischer S, Bräuninger W, Kreft A, Doberauer C, Steinbrink K. Successful treatment of adult multisystemic Langerhans cell histiocytosis with psoralen-UV-A, prednisolone, mercaptopurine, and vinblastine. *Arch Dermatol* 2008;144(5):649-53.
- 2) Minkov M, Grois N, McClain K, Nanduri V, Rodriguez-Galindo C, Simonitsch-Klupp I, et al. Langerhans cell histiocytosis-Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. Histiocyte Society. 2009. Available from: URL: <http://www.histiocytesociety.org/document.doc?id=290>.
- 3) Yetiser S, Karahatay S, Deveci S. Eosinophilic granuloma of the bilateral temporal bone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2002;62(2):169-73.
- 4) Barton CP 3rd, Horlbeck D. Eosinophilic granuloma: bilateral temporal bone involvement. *Ear Nose Throat J* 2007;86(6):342-3.
- 5) Gibson SE, Prayson RA. Primary skull lesions in the pediatric population: a 25-year experience. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(5):761-6.
- 6) Marioni G, De Filippis C, Stramare R, Carli M, Staffieri A. Langerhans' cell histiocytosis: temporal bone involvement. *J Laryngol Otol* 2001;115(10):839-41.
- 7) Boston M, Derkey CS. Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone and skull base. *Am J Otolaryngol* 2002;23(4):246-8.
- 8) Gulam I, Pegan B, Stancić V, Kruslin B. Langerhans' cell granulomatosis in an adult: a 22-year follow up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(4):203-7.
- 9) Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85(10):2278-90.
- 10) Mosnier I, Rondini-Gilli E, Crosara PT, Belmatoug N, Cyna-Gorse F, Cazals-Hatem D, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the labyrinth in adults. *Otol Neurotol* 2004;25(1):27-32.
- 11) Giona F, Caruso R, Testi AM, Moleti ML, Malagnino F, Martelli M, et al. Langerhans' cell histiocytosis in adults: a clinical and therapeutic analysis of 11 patients from a single institution. *Cancer* 1997;80(9):1786-91.
- 12) Zlodre JK, Rennie AT, Ramsden JD. Langerhans' cell histiocytosis of the temporal bone: successful treatment of sensorineural hearing loss with low-dose radiotherapy. *J Laryngol Otol* 2009;123(6):676-9.
- 13) Whitaker EG, Cerenko D, Muller S, Hudgins P. Multifocal langerhans' cell histiocytosis involving bilateral temporal bones, lungs, and hypothalamus in an adult. *Skull Base Surg* 1999;9(1):51-6.
- 14) Matsuki E, Tsukada Y, Nakaya A, Yokoyama K, Okamoto S. Successful treatment of adult onset Langerhans cell histiocytosis with multi-drug combination therapy. *Intern Med* 2011;50(8):909-14.