

## Ceroid 조직구증 1예

한양대학교 의과대학 임상병리학교실, 내과학교실\*

서헌석 · 정용호 · 정화순 · 최일영\*  
기춘석\* · 김춘원 · 박승함 · 김기홍

= Abstract =

### A Case of the Sea-Blue Histiocyte Syndrome

Hun Suk Suh, M.D., Young Ho Chung, M.D., Wha Soon Chung, M.D.  
Il Young Choi\*, M.D., Choon Suk Ki\*, M.D., Choon Won Kim, M.D.  
Seung Hahm Park, M.D. and Ki Hong Kim, M.D.

*Department of Clinical Pathology, Internal Medicine\*, College of Medicine,  
Han Yang University, Seoul, Korea*

Sea-Blue Histiocyte syndrome is one of the lipidosis which has characterized large reticuloendothelial cell in spleen, liver, bone marrow and lymph node, and shows splenomegaly. This large reticuloendothelial cell so called Sea-Blue Histiocyte is a large, up to 20  $\mu$  in diameter. In some cells, the cytoplasm was packed with large, homogeneous, and blue-staining granules that were 3~4  $\mu$  in diameter.

The Sea-Blue Histiocytosis has been associated with abnormal lipid metabolism and the abnormal substance in the Sea-Blue Histiocyte is thought to be Ceroid. Ceroid is result from the oxidation and polymerization of unsaturated lipids.

The Sea-Blue Histiocyte syndrome has been reported both as a primary disorder and in association with variety of disease.

Recently we experienced a case of Sea-Blue Histiocyte Syndrome with nephrotic syndrome and hepatopathy. Bone marrow aspiration and liver biopsy showed many Sea-Blue histiocyte. The patient was died but we can't take autopsy.

### 서 론

Ceroid 조직구증은 lipid storage disease의 일종으로서 일반혈액검사에 사용되는 wright 또는 Giemsa 염색에서 세포질내에 진한 바닷물색의 과립을 갖는 조직구가 다수 출현하는 특징을 갖고있다. 이 조직구의 특징은 20~60  $\mu$ 의 큰 세포로서 핵은 한쪽에 치우쳐 위치하고 간혹 핵소체를 갖고 있으며 세포질내의 과립은 크기와 모양이 다양하다<sup>1)</sup>. 이때 나타나는 과립이 불포화지방산의 산화와 중합에 의한 ceroid로 밝혀짐

에 따라 ceroid 조직구증이라 불리게되었다. 이조직구는 골수이외에도 비장, 간 임파절등에서 발견된다.

이 질환은 원발성 또는 Niemann-pick disease, Tay-sacks disease 등의 여러질환에 2차적으로 나타나는데 1970년 Sliverstein<sup>2)</sup>에 의해 처음으로 Sea-Blue Histiocyte syndrome으로 불리워진 이후 많은 보고예가 있었으나 우리나라에서는 김등<sup>3)</sup>의 원발성 ceroid 조직구증 1예만이 보고되어 있다.

저자들은 전신부종을 주소로 입원한 23세의 남자환자에서 원발성 Sea-Blue Histiocyte syndrome 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접 수 : 1982년 9월 20일

증 례

환 자 : 강○씨 남자 23세

주 소 : 전신부종 및 복부팽만

과거력 : 출생 100일경부터 간·비종대가 있어서 3살, 9살, 19살 세차례에 걸쳐 입원한 경력이 있었으며 9살때 입원시 모종의 수술을 받았다.

가족력 : 환자는 외견상 정상부모의 2남 3녀중 4번째로 환자의 누이동생은 6살때 환자와 유사한 증상으로 사망하였고 형은 군대에서 사고로 사망하였다(Fig. 1).

현병력 : 환자는 출생시부터 복부팽만이 있었고 100일경 간·비종대가 인지되어 그동안 세차례에 걸쳐 입원한 경력이 있었다. 최근 1차입원(1981.10.14~1981.10.29) 약 20여일전부터 전신부종이 심하여져 입원가료를 받던중 경제적사정등으로 일시 퇴원하였다가 복부팽만이 더욱 심하여져 2차입원(1982.1.11~82.2.2)을 하였는데 입원 24일만에 사망하였다.

이학적소견 : 입원당시 혈압 150/90 mmHg, 체온 37°C, 체중 58 kg(사망당시 체중은 48 kg)이었다.

전신상태나 발육, 영양상태는 불량하였고 안검주위 부종과 좌측경정맥의 울혈과 복부팽만이 심하였으며 비장은 손바닥크기 정도로 축적되었다. 제대주위에 caput medusa가 증등도로 있었으며 하지에 요입(凹入)부종을 볼수 있었다. 신경학적 이상소견은 없었다. 1차 및 2차입원때의 이학적소견상 상이한 점은 없었다.

검사소견 : 1차입원당시 혈액검사상 백혈구수는 3,400/mm<sup>3</sup>, 혈색소 9.4 gm/dl, 혈소판수 146,000/mm<sup>3</sup>

이었고 소변검사에서 노단백 4+, 삼혈반응 2+, 24시간 뇨에서 단백이 6.9 gm/24hr이었다.

현청생화학검사에서 총단백 4.1 gm/dl, 알부민 2.3 gm/dl, BUN 29 mg/dl, GOT 70 Units, GPT 110 Unit이었다.

흉부 X선소견은 폐울혈과 경도의 심장비대가 있었다.

간·비종대소견은 심한 간·비종대를 보였다.

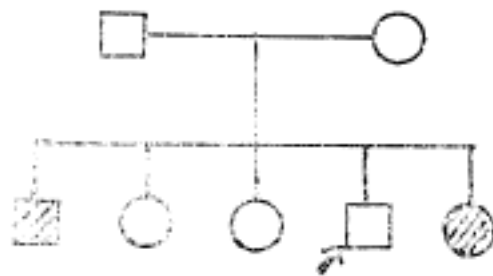
염색체검사에서 Hypodiploid와 marker chromosome이 나타났다.

2차입원시 검사소견도 1차입원당시와 유사하였다(표 1, 2).

골수천자검사 : 2회에 걸쳐 실시한 골수천자의 도말 표본소견에서 M : E 비율은 2.9 : 1로서 정상이었고 백

Table 1. Laboratory findings

|                                | 1st Adm.    | 2nd Adm. |
|--------------------------------|-------------|----------|
| CBC                            |             |          |
| WBC(/cumm)                     | 3,400       | 2,800    |
| RBC(/cumm)                     | 337 mil     | 277 mil  |
| Hemoglobin(g/dl)               | 9.4         | 9.0      |
| Hematocrit(%)                  | 28.6        | 24.1     |
| Platelet(/cumm)                | 146,000     | 209,000  |
| RUA                            |             |          |
| Protein                        | 4+          | 4+       |
| Blood                          | 2+          | 3+       |
| 24hr Urine chemistry           |             |          |
| 17KS(mg/24hr)                  | 2.6         |          |
| 17OHCS(mg/24hr)                | 4.2         |          |
| Creatinine clearance           | 123.7ml/min | 59ml/min |
| Protein(g/24hr)                | 6.9         | 14.3     |
| Serum biochemistry             |             |          |
| Total protein(g/dl)            | 4.1         | 4.2      |
| Albumin(g/dl)                  | 2.3         | 1.8      |
| Calcium(mg/dl)                 | 7.3         | 6.5      |
| Inorg. P(mg/dl)                | 5.1         | 5.6      |
| BUN(mg/dl)                     | 29.0        | 38.0     |
| GOT(U)                         | 70.0        | 38.0     |
| GPT(U)                         | 110.0       | 40.0     |
| CO <sub>2</sub> content(mEq/l) | 20.4        | 17.2     |
| Na(mEq/l)                      | 137         | 136      |
| Cl(mEq/l)                      | 118         | 110      |
| K(mEq/l)                       | 5.4         | 3.6      |



- Patient
- Normal male
- Normal female
- ⊘ Female died as similar symptom to patient
- ▨ Male died due to accident

Fig. 1. Pedigree of family.

Table 2. Laboratory findings

|                          | Hypoalbuminemia |
|--------------------------|-----------------|
| Protein Ep               |                 |
| Lipoprotein Ep           | Normal          |
| Total Lipid              | 583 mg/dl       |
| Phospholipid             | 206 mg/dl       |
| Cholesterol              | 179 mg/dl       |
| HDL-Cholesterol          | 19 mg/dl        |
| Triglyceride             | 182 mg/dl       |
| Alpha-fetoprotein        | < 10 ng/dl      |
| HBS Ag                   | —               |
| HBC Ab                   | +               |
| C <sub>3</sub>           | 47 ng/dl        |
| C <sub>4</sub>           | 26 ng/dl        |
| ASO titer                | <166 U          |
| Serum Iron               | 60 ug/dl        |
| TIBC                     | 262 ug/dl       |
| Serum ferritin           | 88 ug/ml        |
| Reticulocyte count       | 4.3 %           |
| Urine mucopolysaccharide | —               |

Table 3. Bone marrow differential count

|                   | 1st Admis. | 2nd Admis. |
|-------------------|------------|------------|
| Myeloblast        | 1.3(%)     | 2.8(%)     |
| Promyelocyte      | 4.0        | 4.8        |
| Myelocyte         | 13.0       | 14.7       |
| Metamyelocyte     | 8.3        | 16.0       |
| Neutrophile, Band | 17.3       | 11.9       |
| Neutrophile, seg. | 11.7       | 10.1       |
| Eosinophil        | 1.3        | 1.7        |
| Basophil          | —          | 1.1        |
| Lymphocyte        | 8.3        | 5.9        |
| Plasmocyte        | 0.3        | 0.7        |
| Monocyte          | 0.3        | 3.4        |
| Histiocyte        | —          | 2.2        |
| Rubriblast        | 1.7        | 1.1        |
| Prorubricyte      | 3.3        | 1.7        |
| Rubricyte         | 11.0       | 5.9        |
| Metarubricyte     | 18.0       | 15.3       |
| M : E ratio       | 1.9 : 1    | 2.6 : 1    |

혈구계 및 적혈구계 세포의 성숙도는 정상이었다(표 3). 거핵구의 수나 혈소판생성능력도 정상이었으나 다수의 특이한 조직구가 관찰되었고 세포의 크기가 크며 핵이 한쪽으로 치우치고 풍부한 세포질내에 청색의 작은 원형과립들이 꼭 차있었다. 군데군데에서 이들 조직구로 구성된 clusters도 관찰되었다(사진 1, 2).

이 조직구에 대한 특수염색을 시행한 결과 PAS 양성, oil red O 염색 양성, 철염색음성, AFB 염색 음성이었다(사진 3, 4).

간생검소견 : 경피침생검으로 채취한 간조직의 현미경학적 소견은 중증의 간경변성 변화와 문맥부주위 및 전반적으로 팽윤되고 포말형태의 조직구가 관찰되었다(사진 5, 6).

## 고 안

Ceroid 라는 용어는 Lillie 등<sup>4)</sup>에 의하여 처음 도입되었으며 희랍어로 Waxlike하다는 뜻이다. Moeschlin<sup>5)</sup> 등은 May-Grunwald 염색에 진한 청색으로 염색되는 비장대식세포를 관찰하고 이를 Blue histiocyte라 불렀다. Wewalka 등<sup>6)</sup>은 골수에서 이와 유사한 세포를 관찰하였고 Sawitsky<sup>7)</sup>는 골수와 비장에서 청색으로 염색되는 조직구의 관찰과 비장종대를 동반한 이러한 소견을 새로운 증후군으로 발표하였으며 1970년 Silverstein 등<sup>8)</sup>은 이를 Sea-Blue histiocyte syndrome으로 명명하였다. Rywlin 등<sup>9)</sup>은 Wright 및 Giemsa 방법에 의한 염색성만으로는 세포질내 과립의 본질을 단언키 힘들고 Sea-Blue 조직구는 여러질환의 골수나 비장에서 관찰할 수 있으며<sup>10)</sup> 이때 조직구가 항상 Ceroid를 포함하고 있는 것이 아니기 때문에 Sea-Blue 조직구가 출현하였다 해서 Sea-Blue 조직구증이라 할수없다고 하였다. 따라서 Sea-Blue 조직구를 발견하면 조직화학적 연구를 반드시 시행하여 특징적인 색소임을 밝혀야 한다. 한편 Silverstein 과 Ellefson<sup>10)</sup>에 의하면 이 증후군을 진단하기 위한 기준은 비장종대와 비장, 간, 골수 및 중추신경계, 폐, 위장관등에 Sea-Blue 조직구가 있어야 하며 안저소견상 macular cherry red spots의 소견을 보이고 간의 지질분석에서 약물에 의하지 않는 phospholipid 나 phosphoglycerides의 증가가 있어야 한다고 하였다.

Ceroid 조직구증은 지방종의 일종으로서 원발성 또는 여러 질환에서 2차적으로 나타나는데 2차적으로는 표 4<sup>11)</sup>에서와 같은 경우에 나타난다. 원발성으로 나타나는 경우는 주로 40세미만의 젊은이에 Autosomal rece-

Table 4. Secondary Sea-Blue Histiocytosis

|   |  |
|---|--|
| Lipid Metabolism  |  |
| Hyperlipoproteinemia type   |  |
| ? I   |  |
| ? II  |  |
| III   |  |
| IV  |  |
| Lysosomal Storage Disease   |  |
| Batten disease  |  |
| Tay-Sachs disease   |  |
| Adult lipidosis resembling Niemann-pick disease <sup>20</sup>               |  |
| Wolman disease  |  |
| Chronic granulomatous disease of childhood                                  |  |
| Niemann-Pick disease  |  |
| Increased Turnover of Blood Elements  |  |
| Idiopathic thrombocytopenic purpura   |  |
| Chronic granulocytic leukemia   |  |
| Sickle cell anemia  |  |
| Miscellaneous   |  |
| Ceroid accumulation in progressive neurological disease                     |  |
| Vascular pseudo-hemophilia associated with ceroid pigmentophagia in albinos |  |
| Ceroid histiocytosis in the spleen of a vegetarian                          |  |

ssive<sup>12,13</sup>)로 유전되며 주로 유럽, 미주, 이란 Puerto Rico에 많다. 특징적으로 비장종대, 간종대, 간경변이 동반되며 골수<sup>2,13,14</sup>, 비장<sup>2,14</sup>, 간<sup>10,13</sup>, 임파절<sup>2</sup>)등에서 특징적인 조직구가 관찰된다. 이 조직구는 크기가 20~60  $\mu$  정도이며 단일의 최우첨핵을 가지고 배로한개의 뚜렷한 핵소체를 갖고 있으며 그 세포질에는 Wright 또는 Giemsa 염색에 Sea-Blue 또는 Blue green 색으로 염색되는 과립이 차있으며<sup>15</sup>) 이 과립은 불포화 지방산의 산화와 중합의 결과이며 glycopospholipid 또는 phosphospingolipid<sup>2,13,16</sup>)이다. 또 이 Ceroid는 지방염색에 양성, PAS 염색 양성, Acid fastness 양성<sup>2,13,17</sup>)으로 염색되며 Toluidine blue 반응 음성<sup>18</sup>), Acid phosphatase, DNA 그리고 철염색에 음성반응을 보인다<sup>2</sup>).

임상증세로는 거의 전부 비장종대가 있으며<sup>2,10,13</sup>) 이

중 약 60%에서는 간종대를 동반한다 하였다. 임파선 종대는 흔하지 않으며<sup>2</sup>), 질병의 초기에는 정신박약, 학습부진, 기억감퇴등의 신경학적 이상소견이 나타날 수 있다<sup>13,19,20</sup>). 또 혈소판감소증이 흔히 동반되어 자반증, 비출혈, 다량의 위장관출혈등의 출혈성향을 보이고 있다<sup>13,21</sup>).

이 질환의 경과를 대부분 환자에서는 양성이거나 합병증이 없지만 일부에선 골, 폐, 간등을 점차적으로 침범하여<sup>1)</sup> 결국 간부전, 폐질환, 다량의 위장관출혈 등<sup>18)</sup>으로 사망한다고 하였으며 어린나이에 진단될수록 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.

본 증례에서는 전신적 부종과 수장대의 비장종대와 간생검에서 심한 경변성변화를 관찰하였으며 골수도말 검사에서 다수의 특징적인 Sea-Blue 조직구를 관찰할 수 있었다. 이 조직구 내의 과립에 대한 지질검사는 시행치 못하였으나 PAS 염색과 지방염색 (oilred O)이 양성인 점과 확실치는 않지만 환자의 가족력상 동생이 같은 증상으로 사망하였던점, 환자의 지능이 낮아 학업을 중단하였던점과 염색체검사상 Hypodiploid 및 marker 염색체의출현 그리고 검사소견상 저단백증, 혈청의 Transaminase 증가등의 검사소견과 증상을 종합하여 Ceroid 조직구증으로 진단하였다.

한편 환자는 전신부종, 凹入부종및 검사소견상 노단백 4+, 혈뇨및 노배양에서 대장균이 배양된것, 혈청 단백질의 감소등을 보아 사구체신염에 의한 신증후군이 동반 되어있는 것으로 생각되었으나 이는 이 질병과는 연관성이 없는 별도의 질환으로 사료된다.

환자는 입원후 스테로이드제 약물과 이노제등으로 치료도중 입원 24일만에 사망하였는데 그 원인은 규명치 못하였다.

## 결 론

저자들은 전신부종과 비장종대를 주소로 입원한 23세 남자환자에서 골수천자검사 및 특수염색소견, 간생검등의 소견으로서 원발성 Sea-Blue Histiocyte syndrome으로 진단하고 문헌고찰과 아울러 이를 보고하는 바이다.

\* 본증례의 slide를 검토하여 주신 Rutgers의대 현봉학교수님께 감사드립니다.

## 참 고 문 헌

- 1) Wintrobe MM: *Clinical hematology. 8th edition. Philadelphia, Lea and Febiger, 1981, p*

1346

- 2) Siverstein MN, Ellefson RD, Ahern EJ: *The syndrome of the Sea-Blue histiocyte. New Eng J Med* 282:1, 1970
- 3) 김애식, 박명희, 김병국, 조한익, 김상인 : Ceroid 조직구증 1예. 대한혈액학회잡지 13:53, 1978
- 4) Lillie RD, Ashburn LL, Sebrell WD, Daft FS, Lowry JV: *Histogenesis and repair of the hepatic cirrhosis in rats produced on low protein diets and preventable with Choline. Public Health Rep* 57:502, 1942
- 5) Moeschlin S: *Die Milzpunktion; Technik, Diagnostische und Hamatologische. Ergebnisse Basel, Switzerland, Benno Schwabe, 1947, p 37 cited by ref. 15*
- 6) Wewalka F: *Zur Frage der blauen pigment makrophagen un sternalpunktat. Wien Klin Wochenshr* 62:788, 1950 cited by ref. 15
- 7) Sawitsky A, Hyman GA, Hyman JB: *An unidentified reticuloendothelial cells in bone marrow and spleen: Report of two cases with histochemical studies. Blood* 9:977, 1954
- 8) Rywlin AM, Hernandez JA, Chastain DE, Pardo V: *Ceroid: Histiocytosis of spleen and bone marrow in ITP: A contribution to the understanding of the Sea-Blue histiocyte. Blood* 37:587, 1971
- 9) Silverstein MN, Young DG, Remine WH, Pease GL: *Splenomegaly with rare morphologically distinct histiocytes. Arch Intern Med* 114:251, 1964
- 10) Siverstein MN, Ellefson RD: *The syndrome of the Sea-Blue histiocyte. Semin Hematol* 9:299, 1972
- 11) Robinowitz B, Roenigk HH, Smith M: *Sea-Blue histiocytes in Mycosis fungoides. Arch Dermatol* 111:1165, 1975
- 12) Zlotnick A, Fried K: *Sea-Blue histiocyte syndrome. Lancet* 2:776, 1970
- 13) Sawitsky A: *The Sea-Blue histiocyte syndrome, a review: genetic and biochemical studies. Semin Hematol* 9:285, 1972
- 14) Reidbord HR, Horvat BL, Fisher ER: *Splenic lipidosis. Arch Pathol* 93:518, 1972
- 15) Duran JV, Roholt PC, Ratliff NB: *Sea-Blue histiocyte syndrome. Arch Pathol Lab Med* 104:30, 1980
- 16) Golde DW, Schneider EL, Bainton DF: *Pathogenesis of one variant of Sea-Blue Histiocytosis. Lab Inves* 33:371, 1975
- 17) Rywlin AM: *Histopathology of the bone marrow. Boston, Little Brown and company, 1976, p 144*
- 18) Malinin TI: *Unidentified reticuloendothelial cell storage disease. Blood* 17:675, 1961
- 19) Lake BD, Stephens R, Neville BGR: *Syndrome of the Sea-Blue histiocyte letter. Lancet* 2:309, 1970
- 20) Marmont A, Santini G: *Osservazioni Clinico-ematologiche Sopra un caso di Istiocitosi Blumare dell' adulto. Min Med* 66:2458, 1975 cited by ref. 15

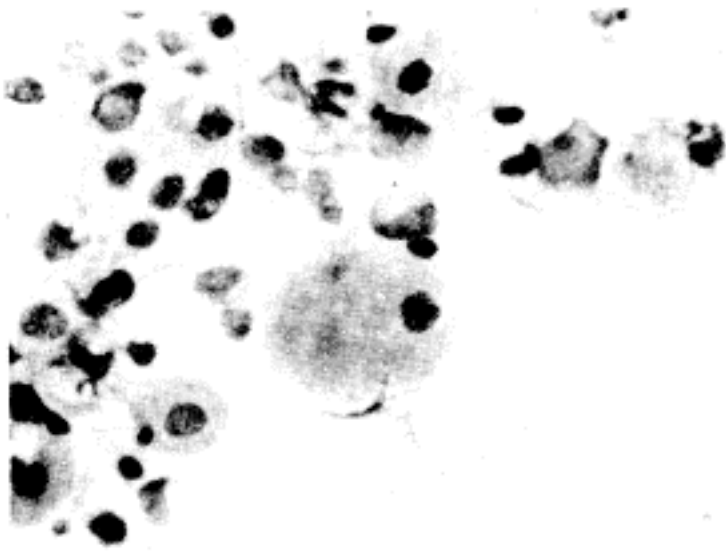


Fig. 1. Bone marrow smear, Histiocyte filled with blue granules. (Wright-Giemsa stain,  $\times 450$ )

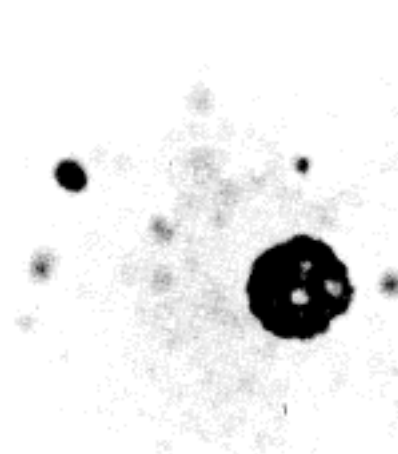


Fig. 2. Bone marrow smear, Histiocytes filled with blue granules in cytoplasm. (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ )

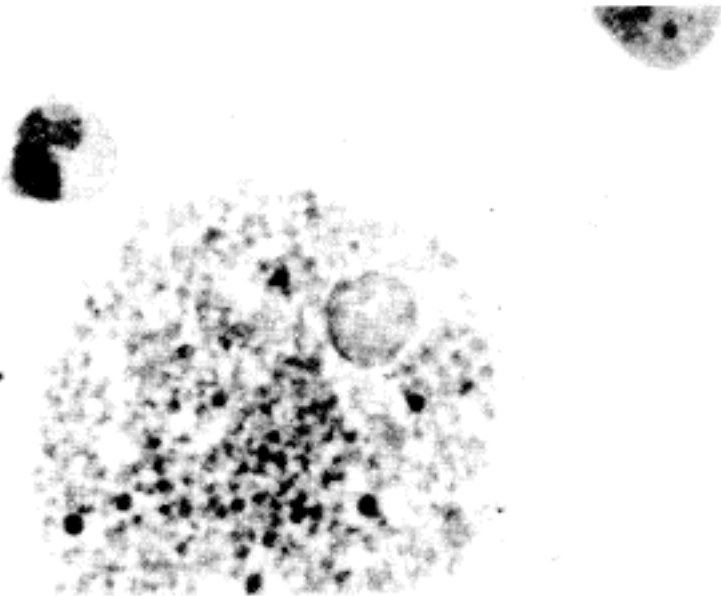


Fig. 3. Bone marrow smear, Histiocyte filled with granules which strong positive reaction to PAS stain. (PAS stain,  $\times 1,000$ )

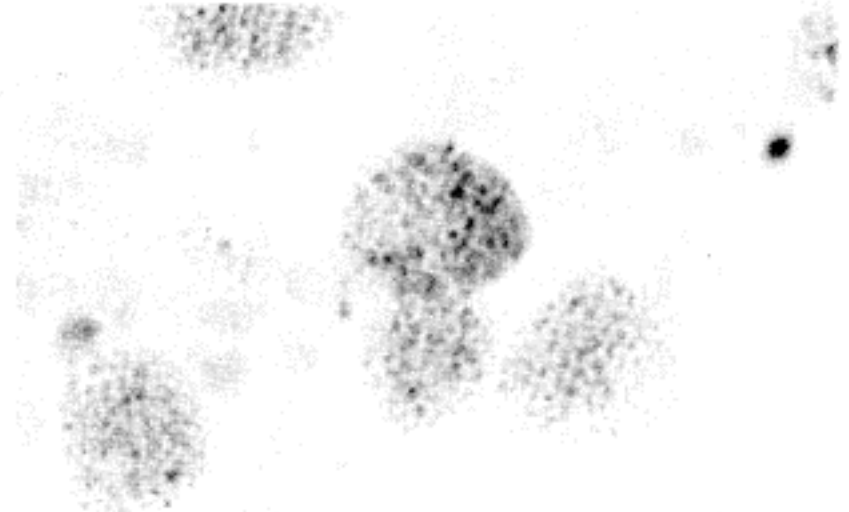


Fig. 4. Bone marrow smear, Histiocytes showing positive reaction to fat stain. (Oil-Red O stain,  $\times 450$ )

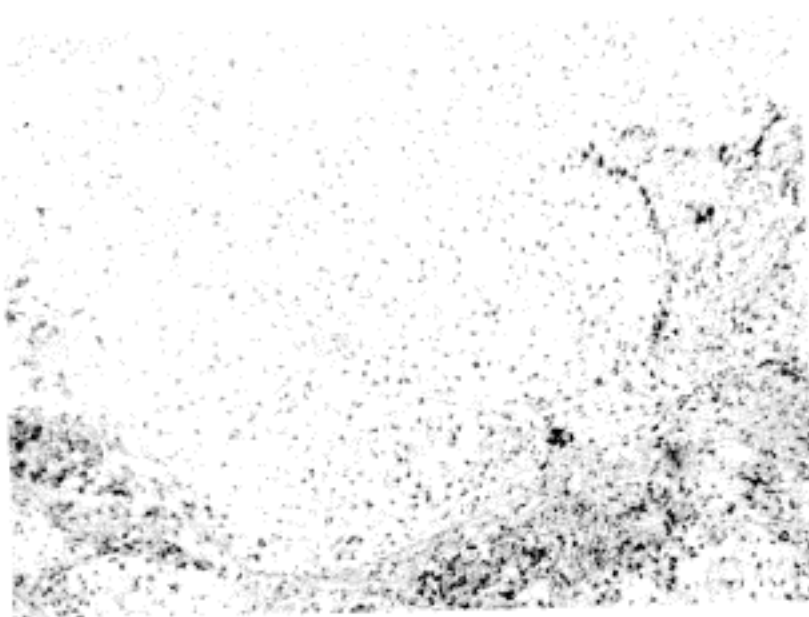


Fig. 5. Liver needle biopsy, shows multinodular and dense fibrotic septa. (H&E stain,  $\times 100$ )

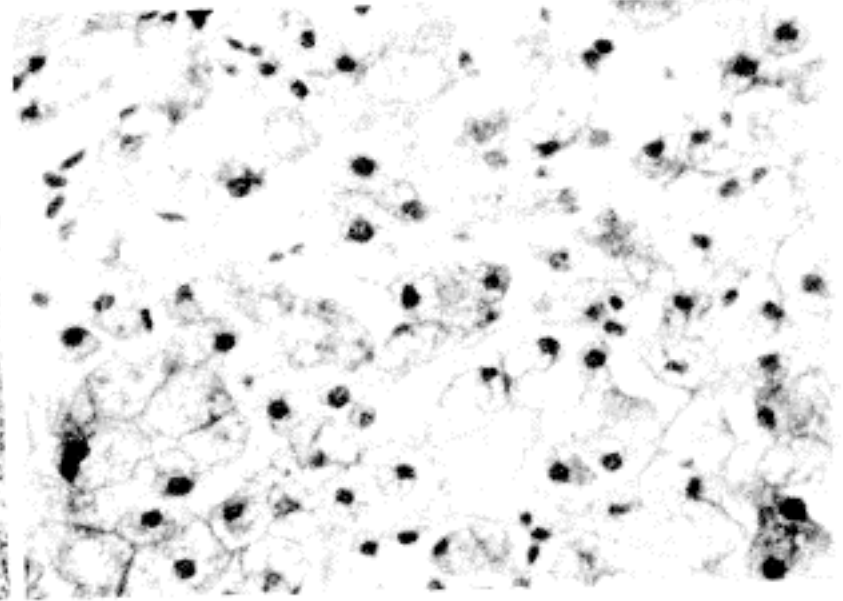


Fig. 6. Liver needle biopsy, Hepatocytes show vacuolated and scattered histiocyte which shows swollen, foamy appearance. (H&E stain,  $\times 450$ )