

Gaucher병의 세포학적 소견

- 1예 보고 -

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실

이 헌 경 · 박 경 신 · 김 영 신 · 이 교 영 · 강 참 석 · 심 삼 인

= Abstract =

Cytologic Features of Gaucher's Disease in the Spleen

- A Case Report -

Hun Kyung Lee, M.D., Gyeong Shin Park, M.D., Young Shin Kim, M.D.,
Kyo Young Lee, M.D., Chang Suk Kang, M.D., and Sang In Shim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Catholic University Medical College

Gaucher's disease is an autosomal recessive disorder resulting from mutation at the glucocerebrosidase locus on chromosome 1q21. As a result, glucocerebrosidase accumulates principally in the phagocytic cells known as Gaucher cells. In our case, a five-year old girl was admitted with seven days' history of fever and abdominal distension. At physical examination the patient had hepatosplenomegaly. Laboratory tests revealed a hemoglobin concentration of 2.8g/L; platelet counts of 23,000/ μ l; normal range of white cell and differential counts, and negative Coombs' test. Liver enzymes were normal. For the evaluation of hepatosplenomegaly, fine needle aspiration was performed blindly against the palpable spleen. Wet-fixed hematoxylin and eosin-stained smears are made. The smears from the spleen showed predominantly macrophages with abundant cytoplasm and rather small, uniform, often eccentric nuclei with small nucleoli. The multinucleated cells were often found.

The cytoplasm was pale, with more or less distinct fibrillarity. The cells had the characteristic appearance of Gaucher cells. Gaucher cells were also found in the tissue section from the liver, spleen and lymph node and the bone marrow aspirate. The diagnosis was later confirmed by determination of beta-glucosidase activity in peripheral blood leucocytes.

Fine needle aspiration of the spleen is considered as a convenient procedure with a low complication rate for the diagnosis of lysosomal storage disease.

Key words: Gaucher's disease, Spleen, Fine needle aspiration

서 론

Gaucher 병은 glucocerebrosidase의 결핍으로 인해 glucocerebroside가 망상내피세포와 중추신경계의 신경원 세포에 과다하게 축적되어 발생하는 상염색체 열성 질환이다. 비록 드물게 발생되지만, 유전되는 당지질 축적병 중 가장 흔하며¹⁾ 크게 3가지 임상형이 알려져 있다. I형은 전형적인 형태로서 성인형이라고도 하는데 glucocerebrosidase의 결핍이 주로 비장, 간장 및 골격계에 주로 국한되나 뇌는 침범하지 않으며 모든 Gaucher 병 환자의 80%를 차지한다. II형의 주된 임상증상은 점진적인 중추신경계의 침범으로 발전되며 어린 나이에 사망하기 때문에 유아형, 급성 대뇌형이라 한다. III형은 I형과 II형의 중간형이다. II형과 III형의 발생은 드물어 Norrbottnian 형을 제외하고 스웨덴 북부지역에서 나타나는 경향이 있다²⁾.

임상적으로 이 질환의 환자에서 비장 종대가 종종 관찰되고 흔히 혈소판 감소증이 관찰된다. 이 질환의 고전적인 진단방법은 간, 비장 그리고 골수에서 조직학적으로 Gaucher 세포를 관찰하는 것이나 비장에서 세침흡인을 하여 진단을 할 수도 있으며 최근에는 말초 혈액 백혈구나 배양된 섬유모세포에서 beta-glucosidase 활성도를 측정하여 진단한다.

최근 저자들은 5세 여아의 비장에서 세침흡인으로 진단된 Gaucher 병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

1. 임상소견

환자는 5세 여아로 내원 7일 전부터 발열이 있었으며 복부팽만감이 있었다. 이학적 검사상 두 횡지 정도의 간 종대와 비장주위 및 양측 경부절 종대가 있었고 비장은 20cm 정도로 종대

되었다. 혈액검사 소견상, 혈색소는 2.8g/L, 혈소판 수치는 23000/ μ l, 백혈구 수는 $4.2 \times 10^9/L$ 이었고 Coombs 검사에는 음성이었다. 환자의 비장에서 진단을 위하여 세침흡인을 시행하였으며 그후 비장과 주변의 증대된 림프절을 적출하였고, 간과 골수에서 생검을 시행하여 세포학적 및 조직학적 소견으로 Gaucher 병으로 진단하였다. 환자의 말초혈액의 백혈구에서 beta-glucosidase 활성도를 측정한 결과 2.59nM/hmg protein(정상치: 16~21nM/hmg protein)으로 감소된 것을 확인하였다.

2. 세포병리학적 소견

축적되는 비장에서 세침흡인한 결과 도달된 다수의 세포들은 조직구로 이들은 일차적인 군집을 이루거나 개개로 흩어져 있었다(Fig. 1). 이들 세포의 세포질은 풍부하였으며 작고 일양한 핵들은 한쪽에 치우쳐 있었고, 때로 작은 핵소체도 관찰되었다. 이 세포들은 창백한 세포질에 주글주글한 미늘지 비슷한 모양의 원섬유성 세포질이 관찰되는 특징적인 Gaucher 세포의 모양이었으며(Fig. 2A), 때로 여러 개의 핵

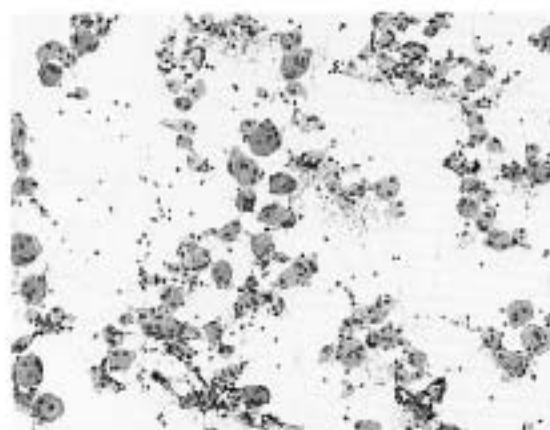


Fig. 1. The aspirate from the spleen reveals some Gaucher cells admixed with a few lymphoid cells and monocytic cells(H-E, $\times 40$).

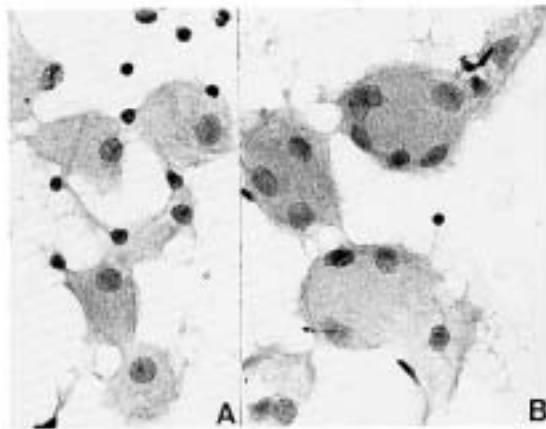


Fig. 2. A) Gaucher cells have fibrillary type of cytoplasm likened to crumpled tissue paper (H-E, $\times 400$). B) Small group of Gaucher cells in spleen aspirate show rounded, uniform and eccentrically placed nuclei (H-E, $\times 400$).

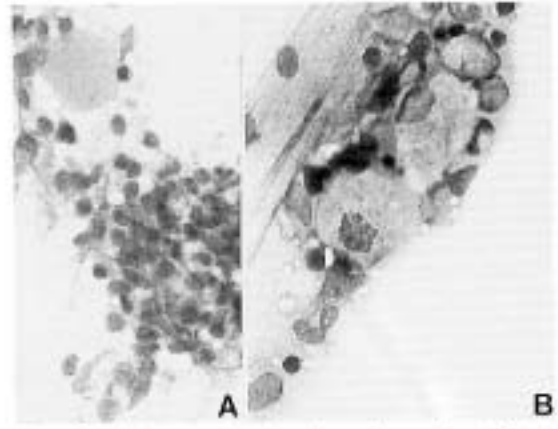


Fig. 3. A) Aspirate from lymph node reveals a Gaucher cell (H-E, $\times 400$). B) Scattered Gaucher cells are found in the bone marrow aspirate (H-E, $\times 400$).

을 갖는 세포들도 관찰되었다(Fig. 2B). 경부 림프절 생검에서도 비장 및 골수의 천자에서도 발견된 것들과 동일한 특징적인 Gaucher 세포가 소수 관찰되었다(Fig. 3A). 골수 천자 및 생검 소견상 직경 30~100 μ m의 Gaucher 세포들이 다른 골수 세포들과 함께 도말 되었으며, 이들은 하나 이상의 한쪽에 치우친 작은 핵들을 갖고 있었고, 비교적 무명한 원심유형 세포질이 관찰되었다(Fig. 3B).

3. 육안 및 조직학적 소견

육안 소견상 비장은 26 \times 18 \times 8cm 크기였고 무게는 1300gm이었다. 표면은 전반적으로 균일하게 창백하였으나 국소적으로 침침이 반점이 찍힌 모습이었다. 비장과 함께 주변의 증대된 림프절도 저출되었다. 광학현미경 소견상 비장의 백색 수질 주변부와 그들 사이의 적색 수질부가 확장되어 있으며 확장된 적색 수질부 사이에 세포도말표본에서 보였던 Gaucher 세포가 축적되어 있었다(Fig. 4A). 생검된 림프절의 여포사이와 간의 소엽 내에서도 소수의 Gaucher 세포의 침착이 보였다(Fig. 4B).

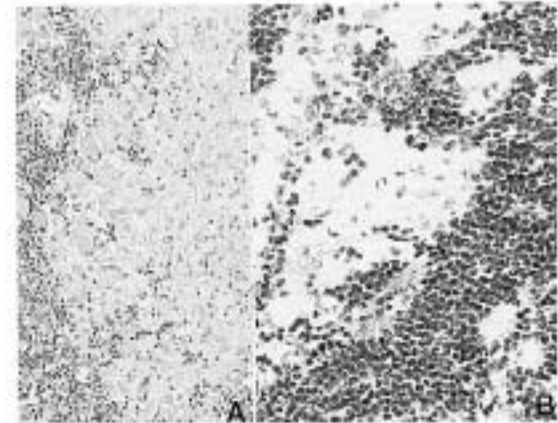


Fig. 4. A) Gaucher's disease involving the spleen shows expansion of red pulp (H-E, $\times 100$). B) Gaucher's disease involving the lymph node (H-E, $\times 100$).

4. 전자현미경 소견

전자현미경 소견상 세포질은 다소 변성되었지만, 소수의 부정형 지도상의 봉입체가 한 층

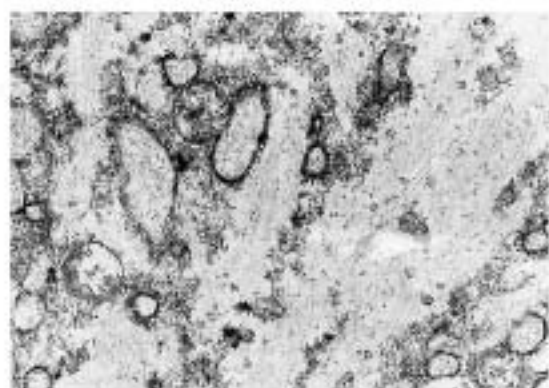


Fig. 5. Electron microscopic findings of the Gaucher cell. The cytoplasm shows membrane bound lysosomal bodies, which contain tubular structures($\times 12,000$).

의 한계막으로 둘러 싸여 존재하였으며, 소관 구조(tubular structure)를 함유하고 있었다(Fig. 5). 봉입체들 사이에는 전자밀도가 높은 페리틴양(ferritin-like) 입자가 소수 관찰되었다.

고 찰

Lysosomal storage disease는 흔히 비장을 침범하기 때문에 종종 비장 종대가 관찰되고, 특히 Niemann-Pick병과 Gaucher병에서 유사한 소견을 지닌 다수의 커다란 조직구가 비장에서 관찰되므로 이들의 감별이 필요하다. Gaucher 세포는 특징적으로 PAS염색에 양성인 비교적 무명한 원섬유성 세포질을 보이는 반면, 전형적인 Niemann-Pick세포는 Gaucher세포보다 세포질이 좀더 무명하며 보통 PAS염색에 음성이다. 하지만 이들 세포가 유사하여 진단이 용이하지 않는 경우에는 전자현미경 검색이 도움이 된다¹⁾. Gaucher세포와 유사한 세포가 축적되는 소견은 백혈병이나 림프종과 같은 림프증식성 병변에서 관찰되는 경우도 있으며²⁾ 이러한 세포들도 전자현미경 소견상 Gaucher세포

와 감별이 된다. 세침흡인에 의한 세포학적 소견으로 진단된 Gaucher병의 문헌보고는 1992년 Domascki등³⁾이 처음이며 이들은 간과 비장에서 각기 세침흡인을 시행하여 Gaucher세포를 확인하였으나, 본 증례의 경우 진단을 위하여 처음 비장에서 세침흡인이 시행되었고, 그 결과 다수의 조직구와 유사한 세포가 도말되었고, 이들 세포들의 세포질은 풍부하였으며 작고 일방향 핵들은 한 쪽에 치우쳐 있었고 때로 작은 핵소체도 관찰되었다. 조직구와 유사한 세포들은 창백한 세포질에 주글주글한 미농지 비슷한 모양의 원섬유성 세포질이 관찰되었기 때문에 Niemann-Pick병 및 백혈병이나 림프종과 같은 림프증식성 병변과의 감별이 필요하였다. 그 후에 골수 천자와 림프절 및 간 생검으로 Gaucher세포의 침윤을 확인하였다. 또한 비장의 조직에서 시행된 전자현미경 검색에서 한층의 한계막으로 싸였으며 소관 구조를 함유하고 있는 봉입체가 관찰되었고, beta-glucosidase 활동성이 감소되었기 때문에 Gaucher 병으로 확진할 수 있었다. 1992년 Domascki등³⁾이 Gaucher병의 세포학적 소견을 발표한 이후 Carson등이 기관지 세척액에서 Gaucher 세포를 관찰하여 이 질병을 진단한 1등례⁴⁾ 외에는 아직까지 세포학적 방법으로 Gaucher병을 진단한 보고가 없다. 비장의 세침흡인은 단핵증가증(mononucleosis)이나 출혈의 소지가 있는 경우 외에는 합병증이 거의 없는 편리한 진단적 방법이다⁵⁾. 성인의 경우 세침흡인으로 질병을 진단하는 것이 비교적 잘 확립되어 있으나 최근에는 이러한 진단적 접근을 소아에도 적용하기 때문에⁶⁾ 본 증례와 같이 적용증이 되는 경우에 유용하게 사용될 수 있는 방법으로 생각된다. 저자들은 Gaucher 병에서 관찰되는 전형적이 세포학적 소견을 비장의 세침흡인으로 관찰할 수 있었던 예를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Domanski H, Dejmek A, Ljung R: Gaucher's disease in an infant diagnosed by fine needle aspiration of the liver and spleen a case report. *Acta Cytol* 36:410-412, 1992
2. Beutler E: Gaucher's disease. *Blood Rev* 2:59-70, 1988
3. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA: Hematology, 3rd ed. New York, McGraw-Hill, 1983, pp 865
4. Papadimitriou J, Chakravarthy A, Meyer R: Pseudo-Gaucher cells preceding the appearance of immunoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol* 90:454-458, 1988
5. Zidnr BL, Hartsock RJ, Lee RE et al: Pseudo Gaucher cells in a patient with Hodgkin's disease. *Am J Clin Pathol* 87:533-536
6. Linak JA, Franzen S: Clinical Aspiration Cytology. Philadelphia, JP Lippincott, 1983, pp 316
7. Rajwarshi A, Rao KLN, Marwaha RK, Nijhaw-an VS, Gupta SK: Role of fine needle aspiration cytology in childhood malignancies. *Diagn Cytopathol* 5:378-382, 1984
8. Taylor SR, Nunez C: Fine needle aspiration biopsy in pediatric population. *Cancer* 54:1449-1453, 1984
9. Wakely PE, Silverman JF, Geisiger KR, Frable WJ: Fine needle aspiration biopsy cytology of hepatoblastoma. *Mod Pathol* 3:688-693, 1990
10. Carson KF, Williams CA, Bhuta S et al: Bronchoalveolar lavage in a girl with Gaucher's disease. *Acta Cytol* 38:597-600, 1994