

전염성 단핵구증 림프절염의 세침흡인 세포학적 소견

- 4예 보고 -

한림의대 한강성심병원 해부병리과

손진희·정은하·박혜림

= Abstract =

Cytologic Findings of Infectious Mononucleosis Lymphadenitis

- A Report of Four Cases -

Jin Hee Sohn, M.D., Eun Ha Jung, M.D., & Hye Rim Park, M.D.

Department of Pathology, Hangang Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University

Infectious mononucleosis(IM) is an acute self-limiting lymphoproliferative disorder associated with infection by the Epstein-Barr Virus(EBV), with the characteristic triad of fever, sore throat, and cervical or generalized lymphadenopathy. And also there are atypical lymphocytes in the peripheral blood. Cytological findings of IM lymphadenitis are characterized by a florid immunoblastic and atypical lymphoid cell proliferation. However, the small number of cases were studied by fineneedle aspiration cytology(FNAC) even though there was a complexity of lymph node pathology. It is important to recognize the reactive pattern of IM that would initiate EBV study and to avoid unnecessary biopsy. We studied findings of lymph node FNAC from 4 patients with EBV infection confirmed by EBV-specific serologic studies. All of the cases were positive for viral capsid antigen(VCA) and one case was positive for anti-EBV nuclear antigen(EBNA). Cytologically, all of the cases exhibited high cellularity and atypia with great numbers of large immunoblastic lymphocytes.

Key words: Infectious mononucleosis, Lymphadenitis, EBV, FNAC

서론

전염성 단핵구증은 Epstein-Barr Virus(이하 EBV)의 감염에 의하여 생기는 급성 염증성 질환으로 대개 어린이나 젊은 사람에서 호발하

며 자연적으로 치유되는 급성 질환이다¹⁾. 침이나 입으로 전염되며 후두 상피에 감염이 되었다가 바이러스의 영향으로 B림프구가 림프모세포로 전환하고 이로 인하여 림프절이 커지고 말초 혈액에 비정형의 림프구가 출현한다¹⁾.

작용으로 T림프구도 같이 활성화되어 림프절이 비대하게 된다²⁾. 임상적으로는 비교적 특징적인 소견을 가져 열, 인후염, 경부 림프절 종대의 세 가지 주증상을 나타내고¹⁾, 말초혈액 검사에서 비정형 림프구가 10%이상 관찰된다^{1, 2)}. 조직학적으로는 부분적으로 림프절의 정상 구조가 소실되고 림프여포의 증식과 비정형 림프구, 림프모세포 등이 나타나나 구조 전체의 변형이 없고 여러 가지 종류의 세포가 혼재하여 출현하는 소견으로 진단할 수 있으나^{2~6)} 임상 소견과 혈청학적 검사에서의 EBV 항체를 확인하는 것이 중요하다^{1, 2)}. 그러나 세포학적 검사에서는 이형성과 다형성이 심한 림프구나 림프모세포, 면역모세포 등이 많이 나타나므로 진단에 어려움이 있다. 따라서 저자들은 혈청학적으로 확진된 4명의 전염성 단핵구증 환자의 림프절 세침흡인 세포검사의 세포학적 소견을 보고함으로써 세침흡인 세포검사시 악성 종양과의 감별과 정확한 진단에 도움이 되자 하였다.

재료 및 방법

증례는 1996년 1월부터 1998년 5월 사이에 소아과를 방문하여 병리과에 림프절 세침흡인 세포검사가 의뢰되어 전염성 단핵구증 림프절염으로 진단하고 이후 말초혈액 검사와 혈청학적 검사에서 확진한 4예를 대상으로 하였다. 임상적으로 4예 모두 악성 림프종이나 급성 백혈병을 의심하였다. 세침흡인 세포검사는 1회용 10 ml 주사기가 부착된 23-gauge 세침으로 흡인하였다. 흡인된 것은 즉시 도말하여 95% 알코올에 고정하여 hematoxylin-eosin염색과 Papanicolaou염색을 하였으며 공기 중에 건조한 슬라이드로 Giemsa(Diff-Quik)염색을 하였다.

결 과

1. 임상 소견

환자들은 1세에서 10세 사이로 전 예에서 열이 나고 목이 아프며 양쪽 목에 여러 개의 림프절이 만져지고 2명에서는 서혜부와 겨드랑이에서도 림프절 종대가 관찰되었다. 그 외 다른 증상으로는 비종대, 간종대, 편도비대와 피부 발진 등이 있었다. 세침흡인과 동시에 혹은 이후에 시행한 혈액학적 검사상 말초 혈액에서 림프구가 증가되어 있고 비정형 림프구가 14%에서 30% 까지 관찰되었으며 EBV의 viral capsid antigen(VCA) IgM, IgG가 양성이고 Epstein-Barr Virus-associated nuclear antigen(EBNA)이 1예에서 양성으로 나와 전염성 단핵구증을 확인할 수 있었다. 환자들은 증상에 대한 대증요법으로 증상이 호전되었으며 림프절은 작아지거나 없어졌다. 따라서 림프절 생검은 시행하지 않았다(Table 1).

2. 세포학적 소견

림프절의 세침흡인 세포학적 소견은 4예 모두에서 비슷하였는데 세포 밀도가 높고 세포가 미만성으로 도말되었으나(Fig. 1) 간혹 혈관과 림프구, 조직구들이 뭉쳐서 군집을 이루기도 하였다. 구성하고 있는 세포는 성숙한 작은 림프구나 형질세포, 조직구, 탐식세포 등과 크고 비정형인 림프구와 면역모세포가 많이 섞여 있고 호즈킨병에서 보이는 Reed-Stenberg 세포(R-S세포)와 비슷한 세포도 다수 섞여 있었다(Fig. 2). 호산구는 1예에서만 몇 개 관찰되었고 육아종이나 괴사의 소견은 관찰할 수 없었다. 비정형 림프구는 미성숙세포로 보이며 핵이 크고 둥글거나 한쪽이 함몰되어 있고 과염색성과 뚜렷한 핵소체를 가지며 다형성을

Table 1. Summary of clinicopathologic findings

case	1	2	3	4
Age/sex	1/M	4/M	10/F	4/M
Symptoms	fever, anemia	fever & cough neck stiffness	fever & rash sore throat	fever, neck stiffness sore throat
LAP	C, A, I	C	C	C, I
Splenomegaly	+	+	+	-
Hepatomegaly	-	+	-	-
PTH	-	+	-	+
Abnl.Lab(IU/L)	OT/PT159/41	LDH1109	OT/PT61/68	LDH1045
Atyp.lympho	+(30%)	+(14%)	+(20%)	+(15%)
VCA(+)	IgG/M	IgG	IgG/M/A	IgG/M
EBNA	+	-	NS	NS

LAP: lymphadenopathy

A: axillary

NS: not studied

VCA: viral capsid antigen

Abnl: abnormal

Normal range of LDH: 240-460IU/L

C: Cervical

I: Inguinal

PTH: palatine tonsil hypertrophy

EBNA: EBV-associated nuclear antigen

OT/PT: SGOT/SGPT, normal range(9-39/5-45IU/L)

Atyp. lympho: atypical lymphocytes



Fig. 1. FNAC findings of case 3: There is diffuse mixed cell infiltration composed of large atypical lymphoid cells, mature small lymphoplasmacytoid cells, and macrophages(H-E, ×400).

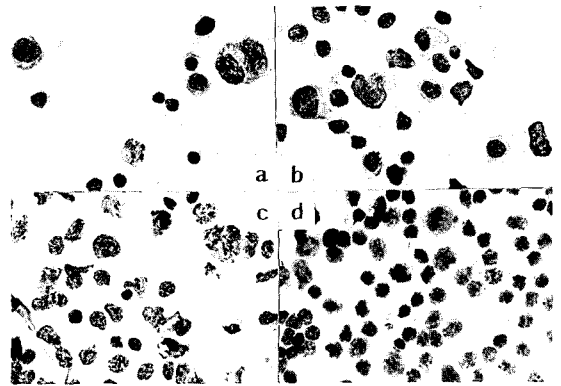


Fig. 2. Cytologic findings of atypical lymphoid cells of case 3 and 4: a) Reed-Sternberg like binucleated cell having coarse chromatin and nucleoli, b, c) large atypical lymphoid cells with irregular lobated nuclei, d) small immature and mature lymphoid cells are noted(H-E, ×400).

보여 주었다. 세포질은 양이 적고 얇았다. 면역세포는 더 크고 과염색성을 보이며 크고 뚜렷한 핵소체가 있으나 호산성의 염색상은 아니었다. 간혹 핵이 엷상으로 보이거나 2개의 핵이 있는 세포도 있었고 유사 분열도 자주

관찰하였다(Fig. 2). 때로는 미성숙 림프구들이 많이 나타나면서 성숙 림프구는 소수 섞여있어 악성 림프종을 의심하게 하는 부위도 있었

다. 그러나 악성 림프종이나 호즈킨병과는 달리 성숙 세포들이 같이 나오며 세포 구성이 다양하고 다형성을 보인다는 점과 호산성의 크고 뚜렷한 핵소체로서 봉입체처럼 보이는 전형적인 R-S세포는 관찰할 수 없었다는 점으로 감별하였다.

고 찰

전염성 단핵구증은 바이러스 감염에 의해서 면역모세포와 미성숙 림프구의 증식을 보이는 질환으로 세포학적으로 악성 림프종과 유사한 소견을 가진다²⁻⁷⁾. 그러므로 림프절 종대를 가진 환자에서 악성 병변을 감별하여 불필요한 조직 생검을 막고 EBV에 대한 검사를 시작하여 확진을 할 수 있도록 하기 위해서 세침흡인 세포검사를 시행하는 것이 중요하다²⁾. 본 4증례도 악성 림프종을 의심하였으나 세포검사 후 전염성 단핵구증으로 진단 받고 혈청검사에서 확진한 예로서 세포학적 소견을 확실하게 알고 악성과의 감별을 확실하게 하는 것이 중요하다. 악성 병변으로는 호즈킨병보다는 비호즈킨 림프종과의 감별이 어려운데⁸⁾ 미성숙한 림프구와 면역모세포가 나오지만 성숙한 형질세포에 이르기까지 다양한 성숙도를 가진 세포가 혼재하여 나오고 작은 림프구들도 전염성 단핵구증에서는 성숙한 등근 림프구인데 반하여 악성림프종의 경우는 핵의 함몰이나 접힘이 있고 각이 진 모양을 하고 있는 점이 다르다 하였으므로^{2-4, 8)} 본 연구의 경우도 큰 미성숙 림프구와 면역모세포와 성숙한 작고 등근 림프구와 형질세포가 같이 나와 감별 진단에 도움이 되었다. 간혹 핵이 두 개인 R-S세포와 유사한 세포가 미성숙 세포와 같이 나오므로 호즈킨병과 유사하다. 그러나 전형적인 R-S세포의 형태를 보이지 않고 호즈킨 세포나 호산구가 없는 점으로 감별하는데^{3, 7, 9)} 저자들의 경

우도 비슷한 세포가 나오지만 수가 많지 않고 전형적이지도 않아서 감별할 수 있었다.

각종 염증성 림프절염이나 림프 증식성 질환과 감별하여야 하며 이 경우 임상적, 혈청학적, 면역학적 소견을 종합하여 감별하는데²⁾ 저자들의 경우도 비교적 전형적인 임상 소견이 있으며 혈청학적 검사에서 EBV감염을 확인하였다. 세포학적으로는 전염성 단핵구증의 경우 미성숙 림프구나 면역모세포가 보다 많이 나오며 혈관의 증식이 뚜렷하지 않고 성숙한 작은 림프구들이 더 소량 나오는 점이 다르다. 그러나 전염성 단핵구증의 세포학적 소견에 대한 보고가 많지 않고 증례에 따라 혹은 세포검사를 시행하는 시기에 따라 다양하게 나타나므로 다양한 세포-조직학적 소견을 가진 다형성이 있는 면역모세포의 출현이 특징이나²⁾ 전염성 단핵구증의 세포학적 소견은 아직 확실히 정립되었다고 할 수는 없다.

임상적으로도 특징적인 3가지 소견이 있지만 때로는 비종대, 간종대, 편도선염 등이 있을 수 있고 간염이나 간 기능 검사의 이상, 황달, 신장염, 피부 발진 등이 나타날 수 있는데¹⁾ 본 연구의 예도 같은 소견을 관찰할 수 있었다. 따라서 임상적, 세포 조직학적 소견이 매우 다양하므로 더 많은 증례의 축적에 의한 세포 소견의 정립이 환자의 진료와 림프절 세침흡인 세포검사 진단에 도움이 되리라 생각한다.

결 론

전염성 단핵구증 림프절염은 EBV 감염에 의한 반응성 변화에 의해 림프절 종대를 일으키는 것으로 임상적으로 악성 림프종과 유사하고 세포학적으로도 많은 수의 미성숙 림프구와 면역모세포가 출현하므로 악성과의 감별이 필요하다. 본 4증례의 세포학적 소견은 세

포 밀도가 높고 세포가 미만성으로 도달되거나 간혹 혈관과 림프구, 조직구들이 뭉쳐서 군집을 이루기도 하였다. 구성하고 있는 세포는 성숙한 작은 림프구나 형질세포, 조직구, 탐식세포 등과 많은 수의 크고 비정형적이며 다형성이 있는 림프구와 면역모세포, R-S세포와 비슷한 세포들이 섞여 있고 유사분열도 보이나 육아종이나 괴사의 소견을 관찰할 수 없는 점이 특징적이었으며 악성 림프종과의 감별진단을 반드시 염두에 두어야 한다.

참 고 문 헌

1. Ioachim HL: Lymph node pathology, 2nd edition, Philadelphia, JB Lippincott Co. 1994, pp47-53
2. Stanley MW, Steeper TA, Horwitz CA, Burton LG, Strickler JG, Borken S: Fine-needle aspiration of lymph nodes in patients with acute infectious mononucleosis. *Diagn Cytopathol* 6:323-329, 1990
3. Dorfman RF, Warnke R: Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. *Hum Pathol* 5: 519-550, 1974
4. Salvador AH, Harrison EG Jr, Kyle RA: Lymphadenopathy due to infectious mononucleosis: its confusion with malignant lymphoma. *Cancer* 27: 1029-1040, 1971
5. Strum SB, Park KJ, Rappaport H: Observations of cells resembling Reed-Sternberg cells in conditions other than Hodgkin's disease. *Cancer* 26: 176-190, 1970
6. Tindle BH, Parker JW, Lukes RJ: "Reed-Sternberg cells" in infectious mononucleosis. *Am J Clin Pathol* 58: 607-617, 1972
7. Nathwani BN, Brynes RK: Reactive immunoblastic proliferations. *Semin Diagn Pathol* 5:317-328, 1988
8. Childs CC, Parham DM, Berard CW: Infectious mononucleosis. The spectrum of morphologic changes simulating lymphoma in lymph nodes and tonsils. *Am J Surg Pathol* 11:122-132, 1987
9. Kardos TF, Kornstein MJ, Frable WJ: Cytology and immunocytology of infectious mononucleosis in fine needle aspirations of lymph nodes. *Acta Cytol* 32:722-726, 1988