

피부를 침범한 Angioimmunoblastic Lymphadenopathy

경희대학교 의과대학 병리학교실 및 내과학교실*

박용구 · 이주희 · 서진태 · 이중달 · 조경삼*

= Abstract =

Cutaneous Involvement of Angioimmunoblastic Lymphadenopathy

Yong Koo Park, M.D., Ju Hie Lee, M.D., Jin Tae Suh, M.D., Jung Dal Lee, M.D.
and Kyoung Sam Cho, M.D.*

Departments of Pathology and Internal Medicine*, School of Medicine, Kyung Hee University

A 52 year-old Korean male with angioimmunoblastic lymphadenopathy(AILD) had generalized erythematous maculopapular eruptions with excoriation of the skin. The skin biopsies from two different sites revealed characteristic histologic features exhibiting nodular infiltrates around the skin appendages and blood vessels in the reticular dermis. The infiltrates consisted of many plasma cells, plasmacytoid lymphocytes, immunoblast and histiocytes arranged in nodules of varying size. A small amount of amorphous eosinophilic material deposited within the cellular infiltrates with proliferation of arborizing capillaries. These histologic findings were similar to those noted on biopsy specimens of the involved lymph nodes. Cutaneous lesions of diverse histology associated with AILD were discussed on the basis of pathogenesis of AILD.

서 론

1973년 Lukes와 Tindle¹⁾이 (angio-) immunoblastic lymphadenopathy (AILD)라고 명명한 악성 림프종과 유사한 질병을 처음으로 보고한 이래 Frizzera 등²⁾ Lukes와 Tindle³⁾ 그리고 Schultz와 Yunis⁴⁾들에 의하여 림프선을 침범한 이 질병의 형태학적 특징이 세밀히 기술되었고, 그후 이 질병에 대한 보고들은 형태학적 면에서 새로운 사실들을 별로 추가하지 못하였다.

이 병변은 전신 림프선을 주로 침범하고, 간장, 비장, 골수등의 망상내피계통을 잘 침범하며⁵⁻¹¹⁾, 드물게 폐장^{5,12)}과 피부^{5,12-14)}를 침범하는 것으로 보고되어 왔다. Frizzera 등⁵⁾, Weisenburger 등¹²⁾, Wechsler와 Stavrides¹³⁾ 및 Seehafer 등¹⁴⁾등에 의하여 이 질병

이 피부를 침범할 수 있고, 이때 피부의 병리학적 소견이 매우 다양하여 비특징적인 피부염으로부터 림프선의 병변과 매우 유사한 비교적 특징적인 피부병변으로 기술되어 왔다. 이와같이 이 질병과정이 피부를 직접 침범하거나, 이 질병의 경과중 비특이한 피부의 다양한 임상적 발현의 병리조직학적 변화에 대한 충분한 분석이 결여되어 있었다. 저자들은 림프선의 생검에서 전형적인 AILD의 조직소견을 보인 환자에서 피부의 홍반성 결절을 관찰하고 이 피부병변을 조직학적 및 면역병리학적으로 충분히 검토할 수 있었던 기회를 가졌던 바 흥미있는 소견을 얻을 수 있어 피부를 침범한 AILD의 병리학적 소견을 보고하는 바이다.

증 례

환자는 54세 남자였다. 복부팽만과 호흡곤란을 주소로 1981년 10월 본병원 내과에 입원하였다. 환자는

접 수 : 1982년 7월 30일

Table 1. Serum protein electrophoresis, gm/100 ml (%)

Date	81-11-7	81-11-9	Normal
Total	6.3	7.2	5.5~8.0
albumin	3.19(50.7)	3.24(45)	3.5~5.5(50-60)
a1-globulin	0.11(1.7)	0.26(3.6)	0.2~0.5(4.2- 2)
a2-globulin	0.62(9.8)	0.64(8.8)	0.5~0.9(6.8-12)
b-globulin	0.55(8.7)	0.58(8.0)	0.6~1.1(9.3-15)
r-globulin	1.83(29.0)	2.49(34.5)	0.7~1.7(13-23)

Table 2. Immunoglobulin quantitation(mg/dl)

Date	81-11-3	81-11-4	Normal
IgG	2,200	1,780	800~1,800
IgA	220	250	90~ 450
IgM	160	180	60~ 250
C3	70	—	80~ 160
C4	38	—	20~ 65

Table 3. Lymphocyte subset (% , normal control)

Date	81-11-3	81-12-21
T-cell	83(77)	61(72)
B-cell	4(14)	3(13)
TG	3(7)	—
TM	9(51)	—
NK activity	8.52(55.48)	—
Absolute T-cell	—	777/mm ³

1980년 5월부터 전신 쇠약감과 체중감소로 다른 병원에서 간염의 임상진단하에 입원치료를 받았으나 증상의 호전이 없었다. 그후 퇴원하여 약 일년동안 한약을 복용하였다. 입원 2개월전부터 상하지의 피부에 홍반성 혹은 흑갈색의 반점상 구진이 나타났고 구진을 덮고 있는 표피는 균대균에 탈락되었다(사진 1). 환자는 입원 40일전부터 복부팽만과 호흡곤란이 나타나 본 병원 내과에 입원하게 되었다.

이학적 소견: 양측 경부, 액와부 그리고 서혜부에서 다수의 임파선이 종창되었다. 심한 복수로 복부팽만이 있고 간장과 비장이 각각 3횡지 그리고 5횡지 정도로 종대되었다. 상하지의 피부에 미만성, 다발성 홍반 내지 흑갈색의 반점상 구진이 관찰되었다. 구진을 덮고 있는 표피는 탈락되어 있었다.

흉부 X선소견: 우폐 하엽에 폐염의 소견과 양측 폐 하엽에 무기폐의 소견이 나타났다.

검사소견: 반복된 말초혈액검사에서 백혈구가 5,100~6,600/cmm, hemoglobin 10.1~8.4gm/100ml, hematocrit 36~26%였다. 혈청 총 단백과 albumin이 각각 6.4gm, 3.0~2.4gm/100ml이었다. 다른 검사소견들은 정상범위였다. Coombs test는 직접 및 간접법에서 모두 음성이었다. 혈청 단백 전기영동 결과 r-globulin이 심히 증가하고 있었다(표 1). 면역 globulin정량 검사에서 주로 IgG가 증가하였다(표 2). 임파구의 subset 검사에서 B세포가 감소되었다(표 3).

병리학적 검색

우측 액와부(S-81-5384) 및 경부(S-81-5426)의 임파선 그리고 우측 전박(S-81-5358) 및 대퇴 피부(S-81-5455)가 각각 시차를 두고 생결되었다.

임파선의 조직학적 소견: 액와부 임파선과 경부 임파선의 조직학적 소견은 서로 동일하였다. 임파선의 정상 구조들은 임파구양 세포의 미만성 침윤으로 인하여 전부 소실되어 있었다. 침윤한 세포들 사이에 호산성의 불규칙한 구조물이 침착하고 이들은 periodic acid Schiff 반응(PAS)에 양성을 나타냈다(Fig. 2). 수지상의 많은 모세혈관이 침윤한 세포들 사이를 불규칙하게 주행하고 있다(Fig. 3). 침윤한 세포들은 임파구, 형질세포, 형질세포양 임파구들로서 구성되어 있고, 이들 세포는 PAS 양성이었고, methyl green-pyronine 염색에서 pyronine 호성 세포로 나타났으며 특히 형질세포양 임파구는 pyroninophilia가 강하였다. 경부 임파선의 병변에 peroxidase-antiperoxidase 법(DAKO kit®)을 이용하여 immunoglobulin marker를 실시하였다. 침윤한 세포들의 세포질내에 immunoglobulin (Ig) G, A, M이 모두 양성 반응을 보였으며 단위 면적당 IgG를 함유하고 있는 세포가 가장 많이

관찰되었다.

피부의 조직학적 소견 : 우측 전박부와 대퇴부 피부의 생검소견이 거의 동일하였다. 표피는 별 변화없이 잘 유지되어 있었다. 유두부와 망상부 진피에 산재한 한국성의 세포 침윤으로 형성된 결절이 관찰되었는데 그 크기는 다양하였다. 망상부 진피에 흔히 큰 결절성 침윤이 관찰되었다(Fig. 4). 이 결절성 침윤은 모낭 및 한선주위에 주로 분포하고 있으나(Fig. 5), 간혹 혈관주위에도 작은 결절성 침윤이 관찰되었다. 이 결절내에 수지상의 모세혈관들이 간혹 출현하고 있었다(Fig. 6). 임파선에서 관찰하였던 PAS 양성 무구조의 호산성 구조물이 침윤한 세포들 사이에 다량 나타났었다(Fig. 7). 침윤한 세포는 임파구, 형질세포, 형질세포양 면역아세포 및 조직구들이 주로 수지상의 모세혈관 주변에 침윤하고 있었으며(Fig. 8), methyl green-pyronine 염색에서 pyronine에 강하게 염색되는 세포들을 다수 관찰할 수 있었다.

고 안

AILD의 환자가 임파선의 종창 전 혹은 이 질병의 경과중 피부에 다양한 육안적 병변을 동반하는데 그 빈도는 약 40%에 달하는 것으로 보고되고 있다^{3,5,14}.

육안적으로 피부의 병변은 전신성 반점상 구진, 미만성내지 반점상 출혈, 홍반성 반점, 및 피하결절등으로 기술하고 있다^{5,12~14}. 이들의 임상진단이 매우 다양한 것으로 보아 이 피부발현이 육안적으로 이 질병을 예측할 수 있거나 혹은 진단할 만한 특징적인 소견이 아님을 시사하고 있다^{12~14}. 본 증례에서도 전신성 반점상 구진이 주로 상하지의 피부에 무수히 관찰되었는데 이소견은 Seehafer 등¹⁰의 기술과 일치하며, AILD가 피부를 침범할 경우 가장 흔히 관찰될 수 있는 소견이라고 할 수 있다. AILD의 발생빈도가 본래 낮고 이 질병이 피부를 침범할 경우는 더욱 희귀하여 임상적으로 이 질병의 피부 침윤을 특징지을만한 집합적인 검토(collective review)결과가 아직 보고되고 있지 않다.

피부병변의 조직학적 소견 또한 비 특이적인 혈관주위 세포 침윤으로부터 매우 진단적인 진피의 침윤소견을 기술하고 있다. Frizzera 등⁵은 임파선의 종창에 선행한 10명의 피부 발진 환자중 5명에서 피부생검을 실시하였는데 2명에서 임파구와 조직구가 경미하게 진피의 혈관주위에 침윤하여 비특이성 반응을 나타냈는데 반하여 나머지 3명에서는 적심한 세포침윤을 진피층에

서 관찰할 수 있었고, 이들 세포는 immunoblast였으며, 모세혈관의 증식이 침윤 세포들 사이에서 관찰할 수 있어 이 변화는 침범된 임파선의 소견과 일치하는 것으로 기술하고 있다.

Weisenburger 등¹²은 4명의 AILD 환자중 3명에서 피부발진을 관찰하고 이중 2명으로부터 피부생검을 얻을 수 있었다. 조직학적으로 진피의 혈관주위에 임파구, 형질세포, 호산성 백혈구 등이 약간 출현하며 간혹 혈관벽에 호중성 백혈구의 경한 침윤을 관찰할 수 있었다. 이러한 소견은 매우 비특이적인 변화라고 할 수 있다.

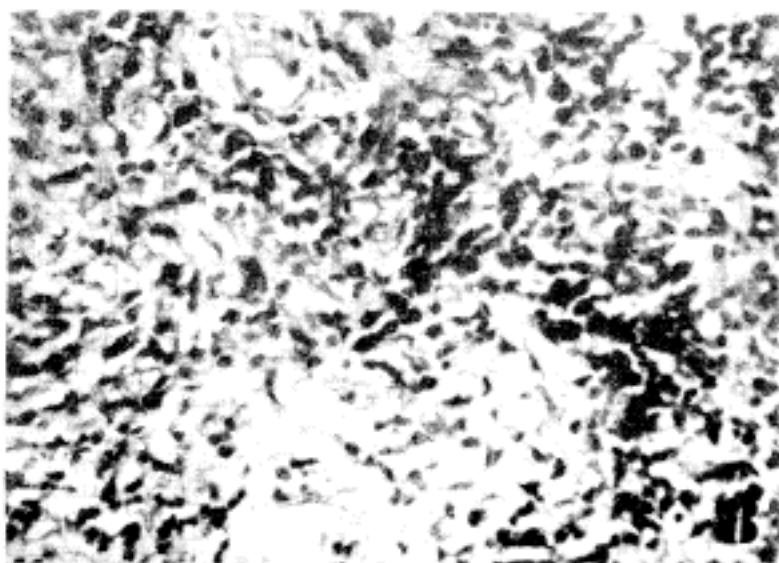
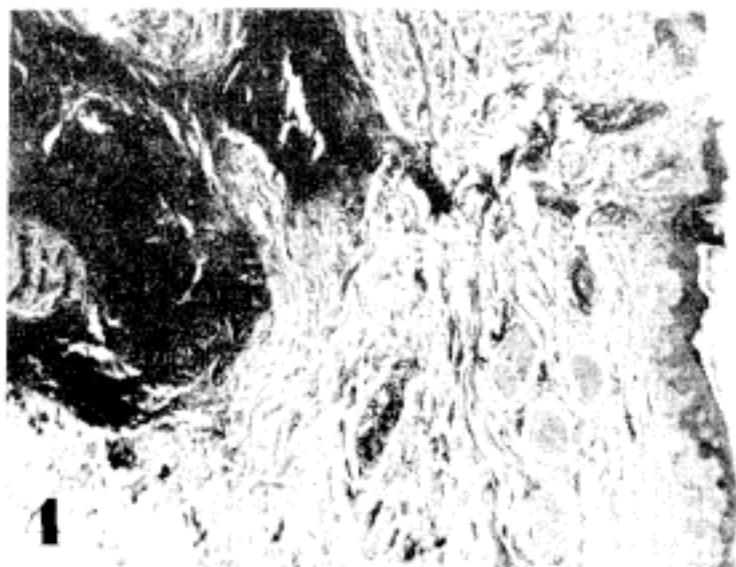
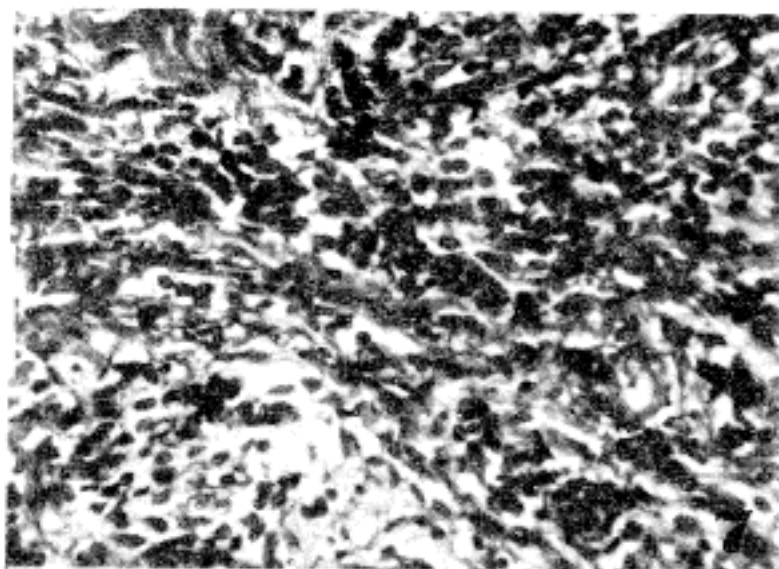
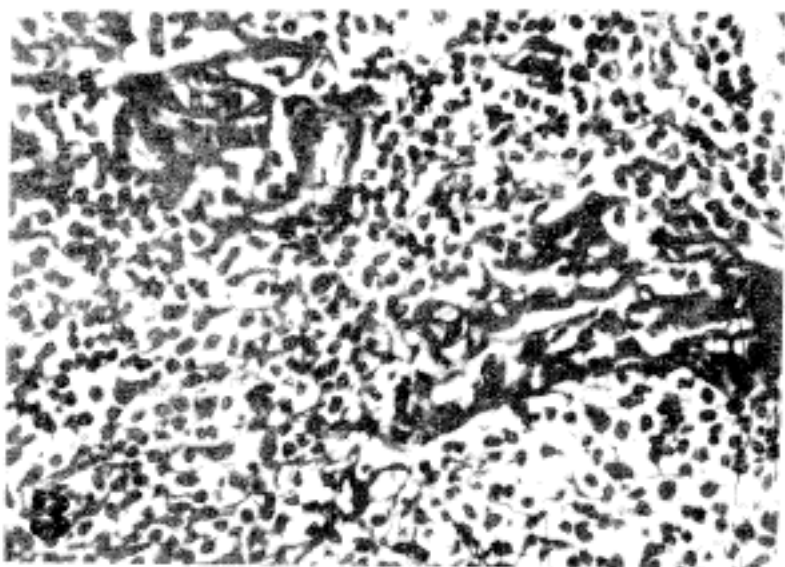
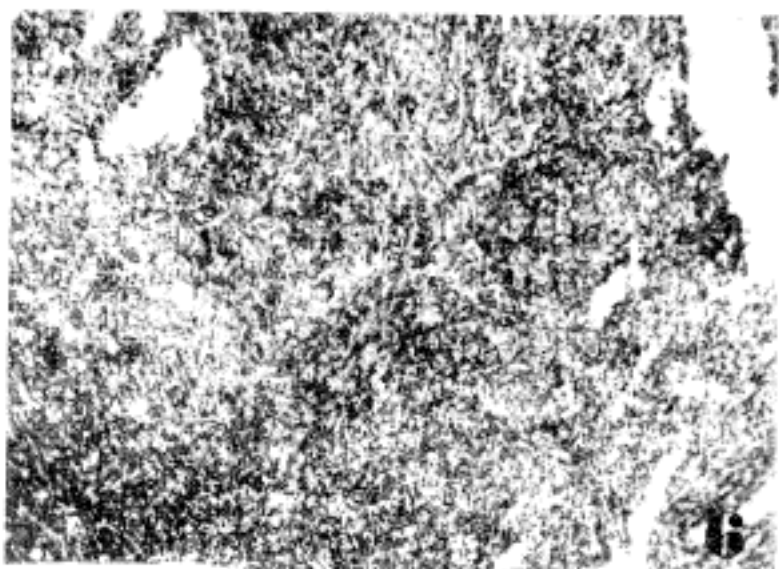
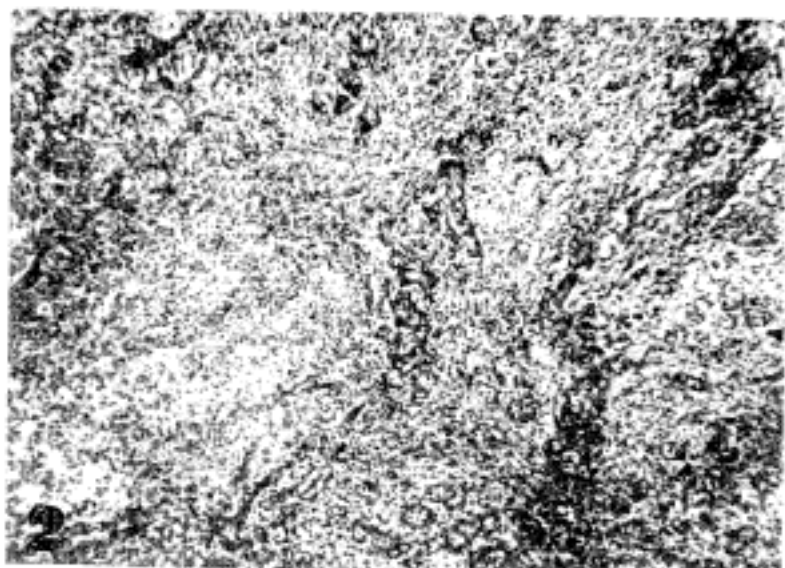
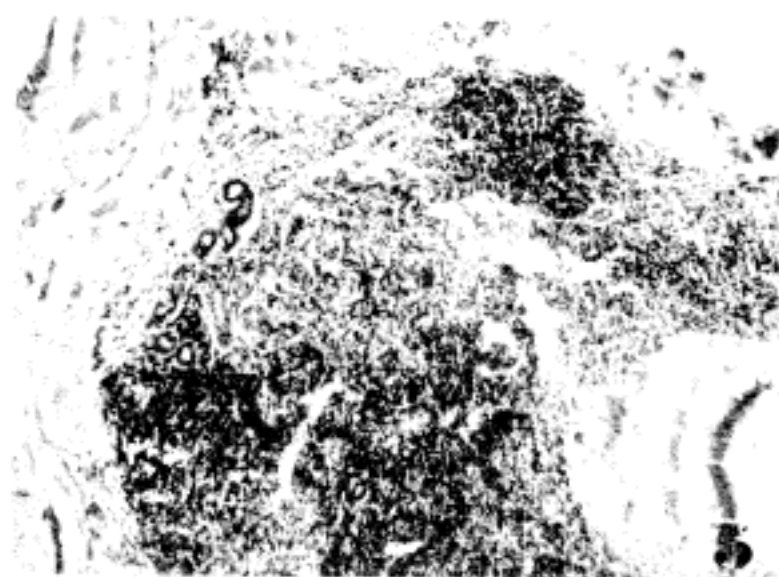
Wechsler 와 Stavrides¹³는 AILD의 한 환자에서 피부의 점상 출혈소를 관찰하고 생검을 하였던 결과 전형적인 백혈구 분쇄성 혈관염(leukocytoclastic vasculitis)의 소견을 관찰할 수 있었다. 이에 mixed cryoglobulinemia에 동반된 혈관염으로 생각하게 되었다¹³.

Seehafer 등¹⁰은 22명의 AILD 환자중 6명에서 각종 피부병변을 관찰하고 생검을 실시한 결과 6명 모두에서 매우 특징적인 조직학적 소견을 인정할 수 있었다. 진피내의 혈관벽에 임파구와 조직구의 침윤을 특징으로 하는 혈관염, 수지상 모세혈관의 증식, 적혈구의 혈관외 유출, 그리고 성숙한 형질세포의 경한 침윤등을 특징으로 하는 조직학적 소견들은 임파선에서 관찰되는 AILD 소견과 매우 유사하지만, 피부의 변화는 임파선의 소견에 비하여 경하였으므로 피부생검 소견만으로는 진단적이지 못하였다. Lessana-Leibowitch 등¹⁶은 6명의 AILD 환자의 피부병소를 생검하고, 6명 전예가 임파선에서 관찰하였던 AILD의 전형적인 조직학적 소견을 관찰할 수 있어 피부 생검 소견만으로도 이 질병의 진단이 가능하였다고 보고하고 있다.

AILD 환자의 피부 병변을 이상에 열거한 바와같이 세계문헌으로부터 검토한 결과 다음과 같이 2가지 형태로 요약할 수 있다. AILD 환자의 피부 병변은 매우 비특이적인 혈관주위 세포 침윤내지 혈관염으로 나타날 수 있는 반면^{5,12~14} 임파선에서 관찰되는 매우 진단적인 조직 소견들을 구비한 피부 침윤소로도 발현할 수 있다^{5,14,16}.

저자들의 증례에서는 임파선에서 관찰된 AILD의 모든 조직학적 특징을 구비하고 있을 뿐 아니라, 어떤 형태의 관혈염도 관찰할 수가 없었으며, 임파선의 소견이 없이도 AILD의 피부 침윤을 매우 강하게 암시하는 소견들이 관찰되었다. 이러한 소견은 Lessana-Leibowitch¹⁶등에 의하여 이미 피력되었다.

»박용구 외 4인 논문 사진부도«



AILD 환자의 피부 병변중 비특이성 염증 반응은 흔히 임상에서 이 질병의 원인으로 지적하는 바와같이 어떤 항원성 물질 혹은 약물^{3,4)}에 의한 피부의 반응 (drug reaction)일 가능성이 높다.

Weisenburger 등¹²⁾의 증례는 약물성 피부 반응의 조직학적 소견과 매우 일치하며, 실로 이 증례들은 피부의 발진이 나타나기 전에 다양한 약들을 투여받은 병력이 있었다. 이 사실은 AILD의 병인과도 밀접한 관계가 있는데, AILD 환자는 흔히 polyclonal gammopathy를 동반하고^{2-5,15)}, 약물을 포함한 많은 항원성 물질에 장기간 노출된 병력을 얻을 수 있다^{5,12-14)}. 장기간에 걸친 항원성 물질의 노출은 B림파구의 증식을 유발하고 말기에는 중앙성 증식으로 이행한다고 추측하는 반면^{3,4)} Kosmidis 등⁸⁾은 장기간의 항원성 자극이 오히려 T-림파구의 조절기능에 결함을 유발하고 2차적인 B-림파구의 증식현상으로 이질병의 발생을 설명하고 있다. 저자들의 증례에서는 혈청 단백 영동법 및 면역 globulin 정량검사서 polyclonal gammopathy가 인정되었으나 항원성 물질의 장기간 투여의 병력은 알지 못하였다. 이 증례는 또한 림파구의 subset 검사에서 B-cell의 감소와 T-cell의 증가를 인정하였다.

항원성 물질의 장기간 투여는 약물성 피부반응 혹은 혈관염의 소견을 흔히 동반할 수 있으므로, AILD 환자의 비특이성 피부병변은 AILD의 피부 침범이 아니고 AILD를 유발한 항원성 물질내지 다른 치료 약물의 투여에 대한 피부의 비특이성 반응이라고 설명된다. 이와 반대로 AILD의 피부 병변중 AILD의 진단적 조직상을 나타내는 경우는 AILD의 증식세포들이 피부를 직접 침범하는 이 질병의 한 과정으로 생각한다. 따라서 AILD에 나타나는 피부병변은 조직검사의 시기와 이 질병의 임상적 경과에 유관한 것으로 생각되며, 질병의 초기에는 비특이성 조직변화일 가능성이 높고, 질병의 말기에는 매우 특이한 AILD의 조직변화가 기대된다.

결 론

이 증례는 림파선 생검 조직에서 angioimmunoblastic lymphadenopathy(AILD)의 진단을 받을 당시 관찰된 피부의 미만성 반점성 구진을 생검하게 되었고, 그 조직학적 변화를 검토한 결과 매우 특징적인 AILD의 소견을 관찰할 수 있었다.

AILD 환자에서 관찰되는 피부병변의 병리조직학적 발현 양상을 충분히 검토한 결과, 본 증례에서와 같이

특이한 소견을 나타내는 경우가 있는 반면 혈관주위 세포 침윤 혹은 혈관염으로 발현되는 비 특이성 피부염의 경우가 있다. AILD에 동반되는 이질적인 두 피부 병변들과 이 질병의 병인과의 상호 관계를 고안하였다.

참 고 문 헌

- 1) Lukes RJ, Tindle BH: *Workshop on classification of non-Hodgkin's lymphomas. University of Chicago, Illinois, June 25-29, 1973*
- 2) Frizzera G, Moran EM, Rappaport H: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Lancet 1:1070-1073, 1974*
- 3) Lukes RJ, Tindle BH: *Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. N Engl J Med 292:1-8, 1975*
- 4) Schultz DR, Yunis AA: *Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. A detailed case study. N Engl J Med 292:8-12, 1975*
- 5) Frizzera G, Moran EM, Rappaport H: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course. Am J Med 59:803-818, 1975*
- 6) Fisher RI, Jaffe ES, Braylan RC, Andersen JC, Tan KHK: *Immunoblastic lymphadenopathy. Evolution into a malignant lymphoma with plasmacytoid features. Am J Med 61:553-559, 1976*
- 7) Matz LR, Papadimitriou JM, Carroll JR, Barr AL, Dawkins RL, Jackson JM, Herrmann RP, Armstrong BK: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Cancer 40:2152-2160, 1977*
- 8) Kosmidis PA, Axelrod AR, Palacas C, Stahl M: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy. A T-cell deficiency. Cancer 42:447-452, 1978*
- 9) Neiman RS, Dervan P, Handenschild C, Jaffe R: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy. An ultrastructural and immunologic study with review of the literature. Cancer 41:507-518, 1978*
- 10) Nathwani BN, Rappaport H, Moran EM, Pargalis GA, Kim H: *Malignant lymphoma aris-*

- ing in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Cancer 41:578-606, 1978*
- 11) Jones DB, Castleden M, Smith JL, Mephan BL, Wright DH: *Immunopathology of angioimmunoblastic lymphadenopathy. Brit J Cancer 37:1053-1062, 1978*
- 12) Weisenburger D, Armitage J, Dick F: *Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary infiltrates, hypocomplementemia and vasculitis. A hyperimmune syndrome. Am J Med 63:849-854, 1977*
- 13) Wechsler HL, Stavrides A: *Immunoblastic lymphadenopathy with purpura and cryoglobulinemia. Arch Dermatol 113:636-641, 1977*
- 14) Seehafer JR, Goldberg NC, Dicken CH, Su WPD: *Cutaneous manifestation of angioimmunoblastic lymphadenopathy. Arch Dermatol 11:41-45, 1980*
- 15) 원남희, 김인선, 백승룡: *Angioimmunoblastic Lymphadenopathy with dysproteinemia. 대한병리학회지 13:155-162, 1979*
- 16) Lessana-Leibowitch M, Mignot L, Block C, et al: *Manifestations cutanées des lymphadénopathies angio-immunoblastiques. Ann Dermatol Venereol 104:603-610, 1977, cited from Seehafer JR et al¹⁴⁾*

Legend for figures

- Fig. 1. Skin manifestation of angioimmunoblastic lymphadenopathy. Numerous maculopapulla eruptions on erythematous background with excoriation are scattered throughout both upper and lower extremities.
- Fig. 2. The lymphnode shows diffuse effacement of normal architecture by lymphocytoid small cells with arborizing capillaries between the infiltrates(H-E stain, ×40).
- Fig. 3. The lymphnode shows amorphous eosinophilic material deposited within the lymphocytoid cells (H-E stain, ×100).
- Fig. 4. The skin shows nodular infiltrates around the skin appendages in the middle and lower dermis (H-E stain, ×40).
- Fig. 5. The mid-dermis shows an infiltrate mainly composed of lymphocytoid small round cells with arborizing capillaries around the appendages(H-E stain, ×100).
- Fig. 6. The dermal infiltrate consists of lymphocytoid cells with arborizing capillaries and amorphous intercellular material(H-E stain, ×100).
- Fig. 7. The dermal infiltrate composed of capillaries surrounded by lymphocytes, plasma cells and histioid cells(PAS, ×400).
- Fig. 8. The dermal infiltrate shows lymphocytoid cells with intense pyroninophilia in their cytoplasm (Methyl green-pyronine, ×400).