

혈관면역아구성 임파선증에서 생긴 면역아세포육종

—증례보고—

경희대학교 의과대학 부속병원 병리과

김 윤 화 · 지 현 숙 · 이 정 국

경희대학교 의과대학 부속병원 내과

윤 회 중

서 론

1973년 Lukes와 Tindle이¹⁾ Immunoblastic lymphadenopathy라고 명명한 악성임파종과 유사한 질병을 처음 보고한 이래 Frizzera²⁾, Lukes와 Tindle³⁾, 그리고 Schultz와 Yunis⁴⁾등에 의하여 임파선에 침범한 이 질병의 형태학적 그리고 임상적 특징이 세밀히 기술되었다.

Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia⁵⁾, Immunoblastic lymphadenopathy³⁾ 또는 Atypical lymph node hyperplasia with fatal outcome⁶⁾라고도 불려졌으며 이 질병은 임상적으로 고열, 전신 임파절종대, 피진, 간비종대, polyclonal 과감마글로블린혈증과 Coombs 검사 양성 용혈성 빈혈을 특징으로 하는 전신 질환으로써 주로 전신 임파절을 침범하며 그외 간장, 비장, 골수등의 망상내피계통과⁷⁾ 드물게 폐장과⁸⁾ 피부^{9,22)} 침범하는 것으로 보고되어있다.

조직학적 소견상 여러가지 형태학적 특징을 보이는데 특히 작은 혈관의 증식, 면역아세포와 형질세포의 침윤과 무정형의 호산성 간질 물질의 침착을 보인다.

Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)는 양성질환으로 생각되고 있으나 이 중의 일부가 악성임파종으로 변하는 것은 1973년 Lukes와 Tindle³⁾이 24예의

AILD 환자 중 3예에서 Immunoblastic sarcoma (IBS)를 처음보고한 이래, 여러 문헌 보고가 있으며 최근 Nathwani와 Rappaport⁹⁾에 의하면 23예의 AILD 환자 중 8예 (35%)에서 IBS로 진행되는 것을 관찰했다고 한다. 그외에도 Hodgkin's disease로 진행된 예도 보고되어 있다¹²⁾.

Nathwani와 Rappaport⁹⁾에 의하면 임파절 연속 조직 검사에서 AILD에서 IBS로 전환되는 예 외에도 같은 임파절 또는 다른 임파절에서 AILD와 IBS가 공존한 경우도 관찰하였다.

저자들은 최근 고열과 전신 임파절 종대를 주소로 내원한 24세 여자 환자에서 성숙 조직구의 침윤을 동반한 반응성 변화만을 보이던 중 6개월 후 전형적인 AILD의 조직학적 소견과 함께 부분적으로 면역아세포의 집락이 나타났고 20일 후 다시 시행한 같은 임파절 생검에서 미만성 형태로 면역아세포가 증식한 IBS의 1예를 최근에 경험하였다.

현재까지 국내에서는 AILD에 대한 여러 문헌고보²²⁻²⁸⁾가 있으나 AILD의 전형적 소견에 동반된 부분적 면역아세포의 증식이 면역아세포 육종의 초기 단계를 진단하는데 도움이 되는 소견이라 사료되어 이에 관한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 24세 여자로서 한 달전부터 두통, 고열과 오한이 있어 개인 병원에서 상기도 감염이라는 진단하에 치료를 받았으나 별 차도가 없어 1984년 9월에 본원 내과로 내

이 논문의 요지는 1986년 5월 월례 집담회에서 보고하였음.

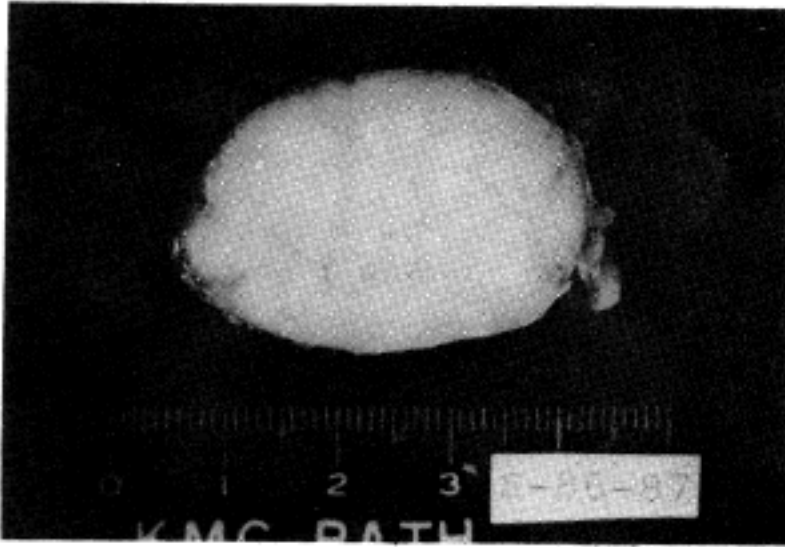


Fig. 1. The cut surface of 3rd biopsy of axillary lymph node shows gray white homogeneous solid appearance.

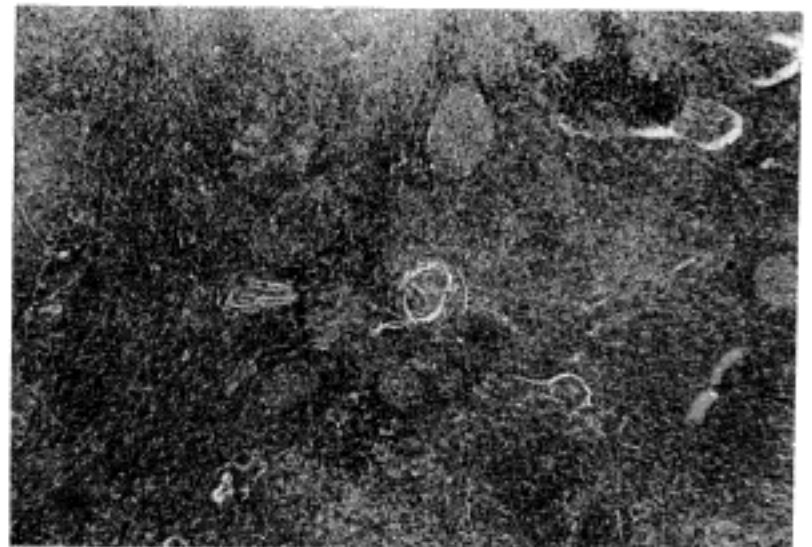


Fig. 2. Showing partly effaced nodal architecture with cellular infiltrates in AILD. (H&E stain, ×40)



Fig. 3. Showing small blood vessel proliferation and immunoblasts, lymphocytes & plasma cell aggregation in AILD. (H&E stain, ×100)

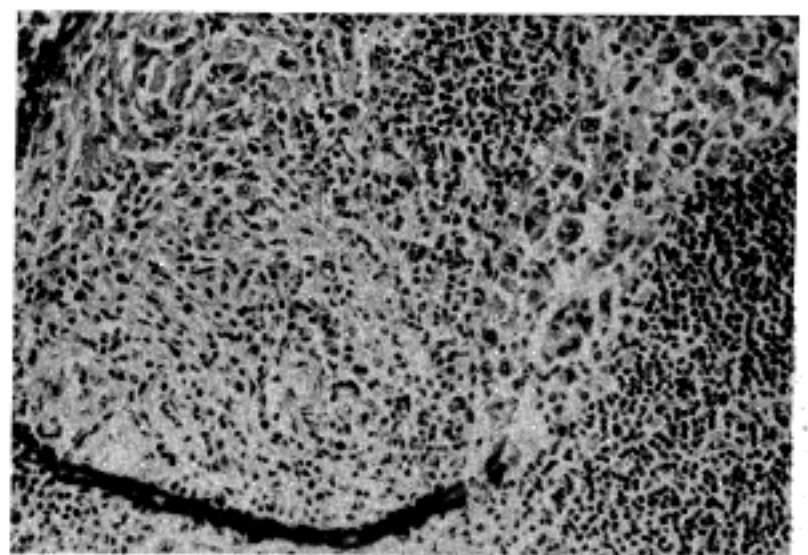


Fig. 4. Showing intravascular immunoblasts proliferation and amorphous acidophilic interstitial deposits in AILD. (H&E stain, ×100)

원하였다.

환자의 가족력상 동생이 5년전에 결핵을 앓아 1년간 치료를 받았고 아버지가 결핵을 앓았던 기왕력이 있었다. 환자의 개인력상 특이한 사항은 없었다.

내원시 혈압은 100/70 mmHg, 호흡 20회/분, 맥박 80회/분, 그리고 체온은 37.8°C였다. 이학적 소견상 좌측 서혜임파절이 2×2 cm 크기로 만져진 외에는 특이 소견이 없었고 동시에 시행한 말초 혈액검사상 혈색소 12.0 gm/dl, 백혈구 3,500/mm³였고 다른 검사상 이상소견은 없었다.

생검된 조직은 1.5×1.5×0.5 cm의 회백색의 임파절로 광학 현미경상 부분적으로 정상 임파여포의 구조가 파괴되어 있고 임파동내에 조직세포의 증식과 출혈을 보여 반응성 증대(Reactive hyperplasia)로 진단을 내렸고

동시에 시행한 골수천자상 약간의 성숙 조직세포의 증식 외에 별 이상소견이 없었다.

임상에서 장티프스로 생각하고 chloramphenicol로 치료하던 중 1주 후에 갑자기 우측 하경부 임파절이 커져 다시 생검을 시행하였다.

생검된 조직은 크기가 1.5×0.5×0.7 cm의 회백색의 결절로 광학현미경상 전체 임파여포구조가 미만성 조직세포의 증식으로 대체되어 있었는데 적혈구를 탐식한 성숙된 형태였고 그 외 임파구, 형질세포등이 소수의 침윤을 보여 반응성 변화로 진단을 내렸다. 같이 시행한 골수천자에서 역시 형질세포와 조직세포가 각각 5.4%와 15.4%로 증가되어 있었을 뿐 특이소견은 없었다.

환자는 외래에서 결핵이라는 임상진단하에 isoniazid, rifampicin, ethambutol 그리고 streptomycin등 항결

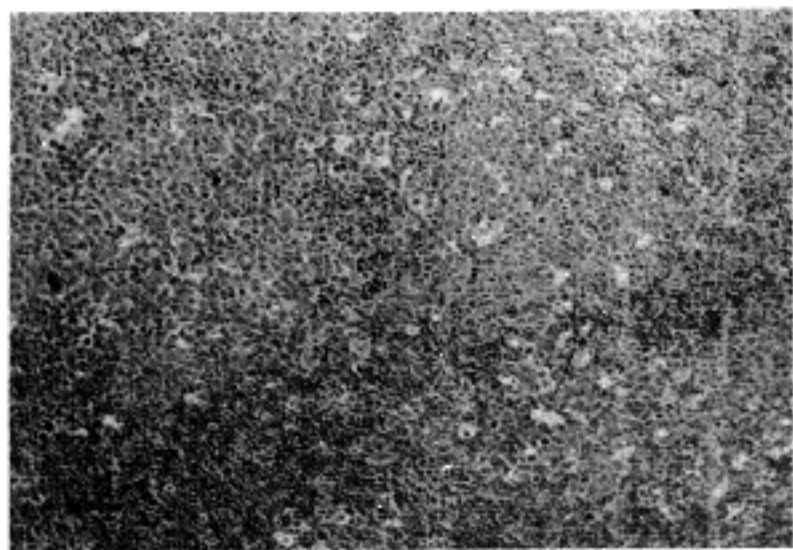


Fig. 5. Showing focal collections of immunoblasts in same node. (H&E stain, $\times 100$)

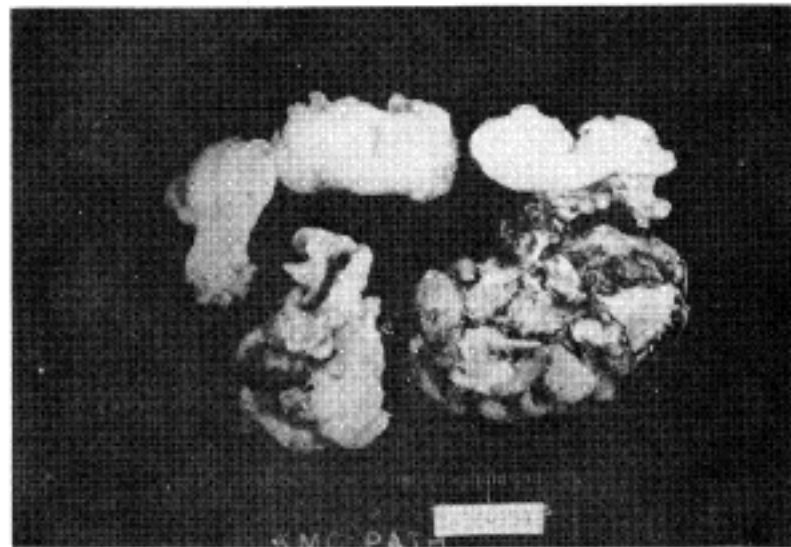


Fig. 6. The cut surface of 4th biopsy of axillary and supraclavicular lymph nodes show gray white homogeneous appearance with hemorrhage and necrosis.

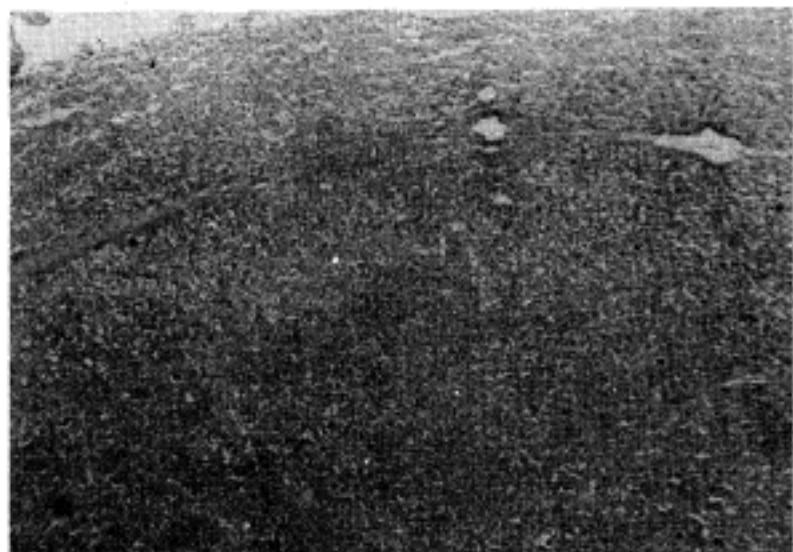


Fig. 7. The lymph nodes are largely replaced by immunoblasts in immunoblastic sarcoma. (H&E stain, $\times 40$)

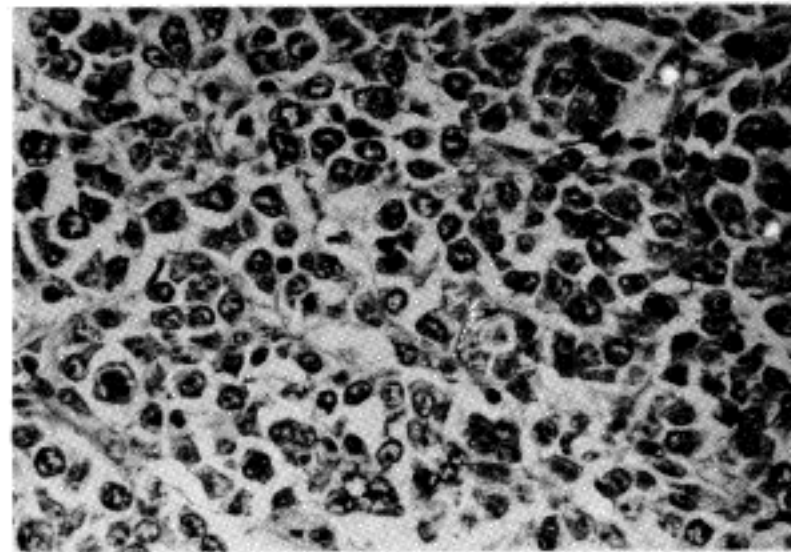


Fig. 8. High magnification of the tumor showing immunoblasts with plasmacytoid differentiation. (H&E stain, $\times 400$)

핵치료를 받았고 추적조사 중 시행한 초음파검사상 전에 관찰되었던 복부의 임파절 종대는 보이지 않았다.

1986년 2월 환자는 우측 액와절에 종괴가 만져져서 재입원하였는데 우측 액와부에 주위와 경계가 잘 된 갈색의 종괴를 절제했는데 크기는 $4 \times 2.5 \times 2$ cm 이었고 절단면은 회백색의 경성 조직이었다.

조직소견상 임파절은 부분적으로 정상구조가 남아있었고 일부 임파세포간에 부분적으로 지도상의 이상 증식부위가 보였는데 이 부위는 다수의 작은 혈관이 수지상으로 증식되어 있었고 그 내강은 내피세포의 증식으로 좁아져 있었고 혈관 주위에 많은 수의 면역아세포, 임파구 및 형질세포의 침윤을 보였고 periodic acid Schiff 염색상 침윤된 세포사이에 호산성의 양성반응을 나타내는 부

정형의 구조물이 침착되어 있어 혈관면역아구성임파선종에 해당하다고 진단되었다. 또, 부분적으로 증식된 커다란 면역아세포가 섬 형태로 모여 있었다.

20일 후에 다시 생검했던 우측 액와부와 우측 상쇄골부에 다수의 종괴들이 만져져서 이를 절제하였다. 절제된 조직은 다수의 조각난 임파 조직들로써 약 30 cc 정도의 부피였고 심한 출혈과 괴사가 보였으며 비교적 잘 유지된 임파절에서는 회백색의 육질같은 단면을 보였다. 조직의 일부로 세균배양 및 면역학적 검사를 시행하였다.

광학현미경 검사상 정상 임파세포 구조는 거의 대부분이 미만성으로 이상 증식된 종양세포에 의해 대체되어 있었고, 종양세포는 비교적 풍부한 호산성의 세포질과, 다양한 크기의 소포성 핵, 1~2개의 뚜렷한 핵소체를 가진

커다란 면역아세포들로 구성되어 있었다. 부분적으로 형질세포상 구조도 보였고 많은 세포분열을 관찰하여 면역아세포육종으로 진단되었고 동시에 시행한 골수검사상 종양세포의 침윤은 없었다.

세균배양에서는 균이 발견되지 않았고 면역학적으로 세포표면 표식자를 감별하기 위한 간접 면역형광검사에서 IgD, IgA, C₃, C₄, OKT3, OKT4 그리고 OKT8에서 모두 음성이었다. Peroxidase-antiperoxidase(DAKO Kit®)을 이용하여 세포질내 표식자검사를 시행하였는데 역시 IgG에만 양성하였고 그 외 IgA, IgM, lysozyme, kappa 그리고 lambda에는 모두 음성반응을 보여 IgG 면역글로블린을 합성하는 B면역아세포군의 종양성 증식임을 확인할 수 있었다.

환자는 현재 CHOP-bleomycin 면역화학요법제로 5차례 치료를 받았으며 이학적 소견상 만져지는 종괴는 없고 경부와 흉부의 단층 컴퓨터검사상 다수의 종괴들이 우측 내경정맥 부위를 따라 관찰되나 그 크기가 1cm 미만이었다.

고 안

Angioimmunoblastic lymphadenopathy 또는 Immunoblastic lymphadenopathy는 양성인 임파선질환으로써 전신증상이 자주 나타나며 전신임파선종대, 피부병변 그리고 polyclonal 고감마글로블린혈증과 Coombs 검사 양성 용혈성빈혈이 가끔 보인다는 점이 특징적이며 임상적, 조직학적으로 Hodgkin's 또는 non-Hodgkin's 임파종과 유사하여 오진되는 경우가 많으므로 감별이 중요하다^{10,13-16}.

AILD의 조직학적 소견은 임파절구조의 폐쇄, 작은 혈관들의 증식, 성숙임파구와 형질세포 그리고 면역아세포가 집락 또는 종괴형성 없이 미만성으로 증식되어 있고 그 외에도 임파세포의 배아중심이 소실되거나 호산성의 간질 구조 물질의 침착을 보인다⁷.

1973년 Lukes와 Tindle이¹¹ 32예의 AILD중 3예에서 IBS로 전환되었다고 보고한 이래 그 외 여러 문헌보고가 있고¹⁰⁻¹² 1978년 Nathwani등⁹은 AILD 환자 48예 및 AILD와 IBS가 같은 임파절 또는 다른 임파절에서 공존하는 36예에 대한 비교고찰을 시도하여 두 경우에서 과거력, 임상 및 검사소견에 유의한 차이가 없었다고 발표하였다. 또한 추적조사가 가능하였던 AILD 환자 23예

중 8예(35%)에서 IBS로 전환되었음을 확인하였는데 처음부터 AILD와 IBS가 공존했던 36예와 비슷한 조직소견을 보여 다수의 집락 또는 섬의 형태로 존재하는 대형 면역아세포의 존재를 진단조건으로 하였다.

즉, AILD의 조직소견을 가진 환자에서 다음의 세 가지 형태 중 한 가지 또는 그 이상의 소견을 나타내면 IBS가 공존하는 것으로 정의하였는데 첫째, 집락은 형질세포양 형태 유무에 관계없이 다수의 대형 면역아세포의 경계가 분명한 혈관내 또는 혈관의 밀집분포로 하였고 둘째, 섬은 집락과 비슷하나 이보다 더 크고, 덜 밀집되어 있으며 경계가 불분명하고 부분적으로 투명세포로 보인다. 셋째, 미만성 형태는 커다란 면역아세포들의 미만성 증식과 함께 소형임파구가 적으며 이들 대형 면역아세포들은 형질세포양 특징이 있는 것과 없는 것, 뚜렷한 형질세포와 임파구의 특징을 모두 가진 중간 크기의 면역아세포들의 4가지 형태로 보인다고 하였다.

저자들의 예에서 보면, 처음 2번의 임파절 생검 및 골수검사서 성숙 조직세포의 증식이 보이고 항결핵 치료 후 시행한 추적 복부초음파검사서 복부내의 커졌던 임파절이 소실된 것으로 보아서 다른 질병에 의한 반응성 증대가 아닌가 생각된다. 세번째로 우측 액와절에서 전형적인 AILD의 소견에 부분적으로 피질과 수질부위에 커다란 면역아세포의 크고 작은 집락이 보였고 20일 후에 같은 부위에서 시행한 임파절 생검에서 미만성으로 면역아세포들의 증식이 보였다.

저자들의 예에서는 환자가 조직학적으로 전형적인 AILD의 소견을 보이고 IBS의 초기 소견으로 간주되는 부분적인 면역아세포의 집락이 보였고 20일 후에 같은 부위의 다른 임파절에서 시행한 생검에서 미만성으로 증식됨을 관찰하여 IBS로 진단이 되었다.

초기에 면역아세포 집락이 부분적으로 나타났을 때 확진하기 어려운 점은 첫째, 다발성이나 미만성으로 나타나지 않고 둘째, 부분적으로 면역아세포의 증식을 보이는 다른 질환 즉, herpes simplex 감염, herpes zoster 감염, 접종후 임파선염, 전염성 단핵구증 그리고 다른 바이러스성 임파선염과 같은 양성 질환과의 감별을 요하기 때문인데 이 경우는 임파절의 구조가 비교적 잘 유지되어 있다는 점이 중요한 감별점이 되겠다. 이런 경우 조직학적 소견만으로 양성 또는 악성이라고 진단하는 것은 무리이며 악성도를 보기 위해서는 핵형 분석을 포함한 면역학적 세포 표식자 검사 및 소견을 참고로 하여야 하겠다.

면역아세포육종은 Lukes-Collins 분류²⁰⁾에 의하면 소포중심세포에서 유래한다고 하며 다른 저자들²¹⁾은 임파여포 외부의 전환세포나 면역아세포에서 유래한다고 했는데 B-세포와 T-세포에서 발생한 두가지 형태가 있고 이들 사이에는 비교적 뚜렷한 생물학적 분화도와 치료에 대한 반응의 차이가 있다하나 이점에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다 하겠다.

결국 면역아세포육종은 Lukes-Collins²⁰⁾에 따르면 임파여포 외부의 임파양세포로부터 유래된 전환성 면역전구세포가 악성 변화를 일으킨 종양이라고 볼 수 있다.

원인은 아직 알려져있지 않으며 이 증례에서는 항결핵 치료제를 쓴 과거력이 흥미있으나 이것과 면역아세포육종의 인과관계는 단정짓기 어렵다.

형태학적으로 T-세포형의 IBS는 연하게 염색되는 풍부한 세포질과 뚜렷한 핵막, 미세하게 분산되어 있는 염색질과 1~2개의 뚜렷한 핵소체를 갖는 다양한 크기의 세포 증식외에 주위에 작은 임파구의 침윤과 periodic acid Schiff 염색에 양성 반응을 보이는 섬유성 기질이 있어 야하며 다수의 소형혈관의 증식 및 성숙 조직구의 침윤도 특징적이다. B-세포형의 IBS는 전환된 임파양세포의 형질세포 분화를 보여야 하며 이의 특징적 소견으로는 양염성의 세포질, 핵주위 투명부위, 한 쪽으로 치우친 핵, 핵막에 연하게 농축되어있는 염색질과 중심부에 위치하는 한 개의 뚜렷한 핵소체를 기술하였다¹⁹⁾.

그러나 형태학적 소견만으로는 T-IBS 및 B-IBS를 감별하기 어렵다는 의견이 지배적이므로 면역학적으로 monoclonal Ab를 이용하여 세포 표식자의 종류를 확인하는 과정이 필수적이다. 즉 T-IBS의 경우 면양혈구 rosette의 높은 양성율, OKT monoclonal Ab를 이용한 T임파구 subset의 증명 및 세포 표면 또는 세포질내 면역글로블린 합성의 증거 결여등이 진단적이며 B-IBS는 면역 형광법 또는 Immunoperoxidase 염색법을 이용하여 면역아구 세포표면 또는 세포질내 단일 클론성 면역글로블린의 합성소견을 증명함으로써 진단된다. 이와같은 면역학적 진단방법은 면역아구가 T-세포 또는 B-세포 기원 인지를 알 수 있으며 또, 경우에 따라 종양성인지 증식성인지 감별하는데 도움을 줄 수가 있다고 한다. 본 증례에서도 면역형광법 및 Immunoperoxidase 염색법으로 세포표식자 검사를 실시하여 OKT 음성, IgG 면역글로블린의 합성을 증명하여 B-IBS로 진단할 수 있었다.

결 론

고열을 주소로 내원한 24세 여자 환자에서 전신성 임파절 종대로 인하여 여러번 임파절 생검과 골수천자를 시행하였으나 반응성 변화로 진단되어 항결핵 치료를 받던 중 액와절에서 전형적인 AILD 소견과 함께 초점성 면역아구의 증식이 관찰되었고 1주 후 같은 부위의 다른 임파절에서 실시한 생검에서 미만성으로 증식된 면역아구를 관찰하여 면역학적 검사를 실시한 결과 B-IBS로 진단된 일례를 보고한다. 본 증례는 전형적인 AILD에 동반하여 초점성 면역아구의 증식이 있을 경우 그 형태학적 특성 및 세포 표식자 검사로 면역아세포육종의 초기 단계로 진단할 수 있으리라는 관점에서 이의 임상적, 조직학적 소견을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Lukes RT, Tindle BH: *Workshop on classification of non-Hodgkin's lymphoma. University of Chicago, Illinois, June 25-29, 1973*
- 2) Frizzera G, Moran EM: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Lancet 1: 1070, 1974*
- 3) Lukes RT, Tindle BH: *Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. N Engl J Med 292:1, 1975*
- 4) Schultz DR, Yunis AA: *Immunoblastic lymphadenopathy with mixed cryoglobulinemia. A detail case study. N Engl J Med 292:8, 1975*
- 5) Frizzwra G, Moran EM: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course. Am J Med 59:803, 1974*
- 6) Taizan Suchi: *Atypical lymph node hyperplasia with fatal outcome. A report on the histopathological, immunological and clinical investigations of the cases. Recent Adv Res 14:13, 1974*
- 7) Weisenburger D, Armitage J: *Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary infiltrates, hypocomplementemia and vasculitis: A hyperimmune syndrome. Am J Med 63:849, 1977*
- 8) Sechafer JR, Goldberg NC: *Cutaneous manifestation of angioimmunoblastic lymphadenopathy. Arch Dermatol 11:41, 1980*
- 9) Nathwani BN, Rappaport H: *Malignant lymphoma*

- arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy. *Cancer* 41:578, 1978
- 10) Donhuijsen K, Donhuijen R: *Evolution of angioimmunoblastic lymphadenopathy. N Engl J Med* 297:840, 1979
- 11) Pruzanski W, Sutton MC: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy: An immunochemical study. Clin Immunol Immunopathol* 6:62, 1976
- 12) Yataganas X, Papadimitrion N: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy terminating as Hodgkin's disease. Cancer* 39:2183, 1976
- 13) Abu-Zahra HT, McDonald DB: *Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia. Lancet* 1:114, 1975
- 14) Bensa JC, Faure J: *Levamisole in angioimmunoblastic lymphadenopathy. Lancet* 1:1081, 1976
- 15) Dorfman RF, Warnke R: *Lymphadenopathy simulating the malignant lymphoma. Hum Pathol* 5:519, 1974
- 16) Fisher RI, Jaffe ES: *Immunoblastic lymphadenopathy: Evolution into a malignant lymphoma with plasmacytoid features. Am J Med* 61:553, 1976
- 17) Ioachim HL: *Lymph node biopsy. 1st edition. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1982, p 142*
- 18) Salmon SE, Seligmann M: *B-cell neoplasia in man. Lancet* 11:1230, 1976
- 19) Schneider DR, Taylor CR: *Immunoblastic sarcoma of T-cell and B-cell types. Hum Pathol* 16:885, 1985
- 20) Lukes RJ, Collins RD: *Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer* 34:1488, 1974
- 21) Florentin I: *The immunoblast. Biomedicine* 22:457, 1975
- 22) 박용구, 이주희, 서진태, 이종달, 조경삼 : 피부를 침범한 Angioimmunoblastic lymphadenopathy. 대한병리학회지 16:499, 1982
- 23) 서순팔, 박창수, 정상수, 유주용 : 이상단백혈증을 동반한 혈관면역아구성 임파선증 1예. 대한병리학회지 16:524, 1982
- 24) 강진영, 박정식, 변종훈, 박선양, 권인순, 최규환, 이문호, 송계용, 김용일 : 이상단백혈증을 동반한 혈관면역아구성 임파선증의 2예. 대한내과학회잡지 20:1037, 1977
- 25) 원남희, 김인선, 백승룡 : Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia 1예 보고. 대한병리학회지 13:155, 1979
- 26) 김명희, 신종인, 신범철, 노정우, 서동진, 홍순국 : 혈관면역아구성 임파선증 1예. 대한혈액학회잡지 16:153, 1981
- 27) 김정목, 정웅진, 이영배, 이만선, 윤경선, 선덕재 : 혈관면역아구성 임파선증 1예. 대한내과학회잡지 24:7, 1981
- 28) 강성귀, 임창열, 허영상, 최삼익 : 혈관면역아구성 임파선증 1예. 전북의대논문집 6:75, 1982

— Abstract —

Immunoblastic Sarcoma Arising in Angioimmunoblastic Lymphadenopathy

—A case report—

Youn Wha Kim, M.D., Hyun Sook Chi, M.D.
and **Jung Kook Lee, M.D.**

*Department of Pathology, College of Medicine
Kyung Hee University*

Hui Joong Yoon, M.D.

*Department of Internal Medicine,
College of Medicine
Kyung Hee University*

Angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD) is a systemic disease clinically characterized by fever, generalized lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, polyclonal gamma-globulinemia and Coombs' positive hemolytic anemia. The lymph node in AILD reveals a polymorphic feature consisting of a proliferation of small vessels, immunoblasts and plasma cells and acidophilic interstitial material. Progression into immunoblastic sarcoma is reported as high 35% of the patient with AILD. Nathwani et al have observed not only malignant transformation of AILD in sequential tissue examination, but also the coexistence of AILD and immunoblastic lymphoma in the same lymph node or at different sites in the same patient. Multiple clusters or islands of compactly arranged large lymphoid cells constitute the initial histologic evidence of immunoblastic sarcoma.

Immunoblastic sarcoma is a large cell lymphoma conceptually related to transformed T- and B-lymphocytes of the extrafollicular compartment of the immune system, which prognosis is poor.

We have recently experienced a case of immuno-

blastic sarcoma arising in angioimmunoblastic lymphadenopathy in a 24 year old woman. She had history of multiple enlarged lymph nodes in the inguinal, axilla and supraclavicular areas. Previous lymph node biopsies revealed reactive change. Six month later, right axillary lymph node biopsy revealed AILD with focal clusters of

immunoblasts. Subsequent lymph node biopsy at the same site revealed diffuse immunoblastic sarcoma, B-cell type.

A case presentation with histologic findings and a brief review of literature were done.