

An Unusual Feature of Malaria: Exflagellated Microgametes of Malarial Parasites in Human Peripheral Blood

Kyung-Min Lee, Ji Yeon Ham, Bo-Young Seo, Yu Kyung Kim, Won-Kil Lee

Department of Clinical Pathology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Exflagellation of the malaria parasite microgametocyte usually occurs in the gut cavity of *Anopheles* mosquitoes following an infective blood meal. Exflagellation is a very rare event in human blood. Due to its rarity, the appearance of this structure in a peripheral blood smear will easily create a diagnostic dilemma. We report a case of malaria with exflagellated microgametes in human blood that was initially mistaken for a double infection of *Plasmodium* and another blood flagellate. The patient was a 29-year-old Pakistani man presenting with fluctuating fever accompanied by chills and fatigue for 4 days. Initial peripheral blood smear examination showed a number of *Plasmodium* ring forms, trophozoites, and gametocytes. Additionally, several filamentous structures resembling

blood flagellates were seen. With these features, an initial diagnostic impression of combined infection of malaria and blood flagellate was made. Later, we determined that these structures resembling blood flagellates were exflagellated microgametes of malarial parasite. Therefore, the knowledge that exflagellation may appear in human blood with *Plasmodium* species infection and being more familiar with differentiation of the morphologic features of other species infection can prevent further possible misinterpretation. (Korean J Clin Microbiol 2012;15:151-153)

Key Words: Exflagellation, Malaria, Microgamete, Microgametocyte, Peripheral blood smear

서 론

말라리아 기생충의 생활주기에서 숫생식자모세포(microgametocyte)의 편모방출(exflagellation)은 얼룩날개모기(*Anopheles mosquito*)의 위 안에서 일어난다[1]. 그러나 드물게는 사람의 말초혈액 내에서 편모방출이 일어나며, 이러한 경우 진단을 내리는 과정에 혼란을 초래하거나 잘못된 진단을 내리게 될 가능성이 높아지게 된다. 저자들은 말라리아와 혈액 편모충의 동반 감염이라고 잘못된 진단을 내렸던, 환자의 말초혈액에서 관찰된 숫생식자모세포의 편모방출 소견을 경험하였기에 이를 국내 최초로 보고하는 바이다.

증 례

29세 파키스탄 남자가 4일간의 변동하는 열과 오한, 구토, 두통, 피로를 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 1년 전 말라리아 진단 후 치료받은 병력이 있었고 내원 4개월 전 파키스탄에서 한국으로 왔다. 환자는 증상이 1년 전에 앓았던 말라리아와

동일하다고 진술했다. 응급실에서 시행한 일반혈액검사에서 백혈구 수는 $5,070/\mu\text{L}$, 혈색소는 13.9 g/dL , 혈소판 수는 $163,000/\mu\text{L}$ 로 정상 소견을 보였고 생화학 검사에서는 AST 32 U/L , ALT 18 U/L , BUN 13.3 mg/dL , creatinine 1.03 mg/dL 로 총 빌리루빈이 1.42 mg/dL 로 약간 증가된 소견을 보인 것을 제외하고는 모두 정상범위였다. 말초혈액도말 검사에서 열원충(*Plasmodium*)의 윤상체(ring form)와 영양형(trophozoite) 그리고 생식모세포(gametocyte)가 관찰되었다(Fig. 1). 그와 함께 편모를 가진 짧고 긴 형태의 미생물이 여러 개 관찰되어 혈액 편모충으로 판단하고 말라리아와 혈액 편모충의 동반감염으로 보고를 하였다(Fig. 2, 3). 환자는 3일 동안 항말라리아제로 치료를 받은 후 증상이 모두 호전되었으며 다시 시행한 말초혈액도말 검사에서는 열원충과 함께 혈액 편모충이라 판단하였던 미생물도 모두 관찰되지 않았다. 이후 재발방지를 위해 외래에서 경과 관찰하며 14일간 항말라리아제를 복용하였다.

저자들은 혈액 편모충으로 보이는 미생물의 정확한 동정을 위해 *Trypanosoma*, 미세사상충(microfilaria), *Borrelia* 등의 가능성을 두고 형태학적 특징을 비교해 보았지만 정확히 일치하는 것을 찾을 수 없었다. 문헌검색을 통해 말라리아 기생충의 편모방출 숫생식자 가능성이 높다는 것을 알게 되었고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received 2 October, 2012, Revised 22 October, 2012

Accepted 24 October, 2012

Correspondence: Won-Kil Lee, Department of Laboratory Medicine, Kyungpook National University Hospital, 50, Samdeok-dong 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea. (Tel) 82-53-420-5292, (Fax) 82-53-426-3367, (E-mail) leewk@knu.ac.kr

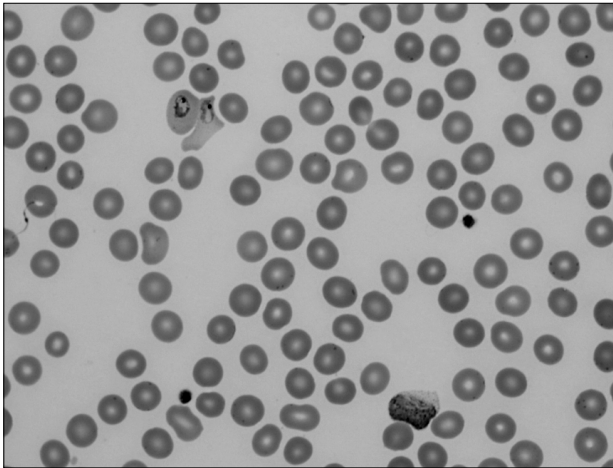


Fig. 1. Peripheral blood smear examination revealed the presence of rings and gametocytes (Wright stain, $\times 1,000$).

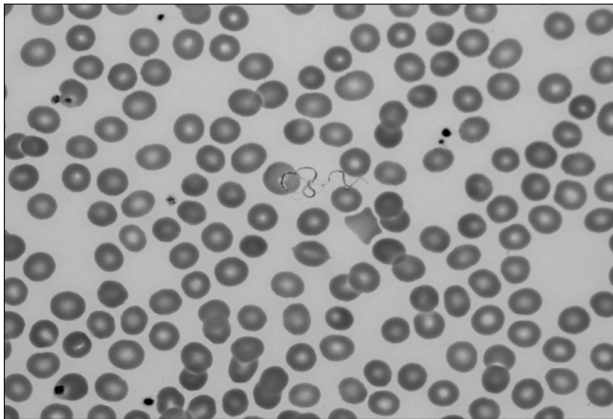


Fig. 2. Exflagellated microgametes in peripheral blood smear (Wright stain, $\times 1,000$).

고 찰

숫생식자모세포의 편모방출 과정을 살펴보면 숫생식자모세포의 막에서 8개의 길고 가느다란 편모가 뿔어 나오고 핵 물질이 각각의 편모로 이동하게 된다[2,3]. 이렇게 형성된 8개의 편모방출 숫생식자가 암생식자(macrogamete)와 수정하여 접합체(zygote)를 형성하게 되는 것이다[3]. 편모방출은 모기의 체내에서 일어나며[1], 사람의 말초혈액에서는 혈액의 pH 변화에 의해 매우 드물게 발생한다[4]. 채혈 후 혈액이 공기에 노출되면 혈액의 CO_2 감소에 의해 pH 증가가 일어나고, 이로 인해 시험관 내에서 편모방출이 일어나게 된다[4]. 외국의 증례보고에서는 편모방출 숫생식자가 관찰된 환자에서 동일한 날 다시 채혈을 시행한 뒤 시간의 지체 없이 바로 말초혈액도말표본을 만들었더니 편모방출 숫생식자가 관찰되지 않았다고 보고하고 있다[5]. 또 다른 증례보고에서도 열원충에 감염된 환자에서

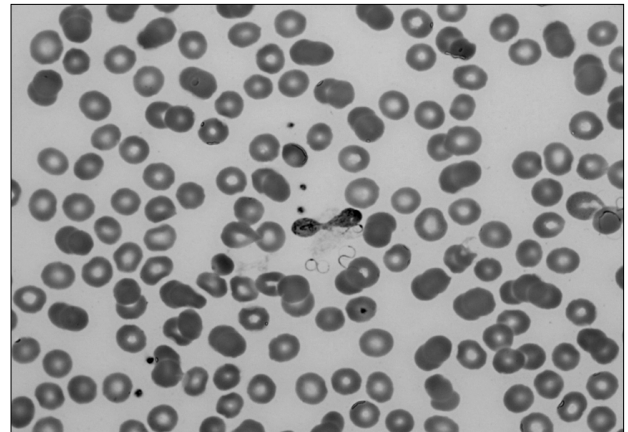


Fig. 3. Exflagellation of microgametes from microgametocytes in peripheral blood smear (Wright stain, $\times 1,000$).

입원 다음날 아침 항말라리아제를 투여하기 이전에 환자의 머리맡(bedside)에서 채혈 후 바로 혈액도말을 시행하였더니 전날에는 관찰되었던 편모방출 숫생식자가 관찰되지 않았다고 한다[6]. 따라서 감염된 혈액을 채혈한 후 혈액도말을 시행하기까지 지체되는 시간 때문에 혈액의 pH 변화가 유발되고 이로 인해 편모방출이 발생하였을 것이라고 가정할 수 있다. 위의 두 증례보고의 경우 편모방출 숫생식자가 관찰된 혈액도말표본을 만드는 데 걸린 시간은 채혈 후 혈액도말까지 각각 1시간, 30분이었고[5,6] 그 밖의 여러 증례보고에서도 역시 혈액도말까지 시간이 지체되었던 것을 확인할 수 있었다[7,8]. 저자들의 증례의 경우에는 말초혈액 채취에서 도말까지 걸린 시간이 대략 1시간으로 외국의 증례보고를 참고할 때 혈액 채취 후 말초도말표본을 만들기까지 지체된 시간 때문에 혈액의 pH 변화가 유발되었고 이로 인해 편모방출 숫생식자가 나타났을 가능성이 큰 것으로 생각되었다.

저자들은 혈액 편모충으로 판단한 미생물의 정확한 동정을 위하여 *Trypanosoma*, 미세사상충, *Borrelia* 등의 가능성을 염두에 두고 형태학적 특징을 비교해 보았다. *Trypanosoma*는 한 개의 핵 외에 운동핵(kinetoplast)을 가지는 데 반해 편모방출 숫생식자는 염색질(chromatin)로만 이루어져 있었고, 미세사상충의 경우 숫생식자에 비해 크기가 더 크고 여러 개의 핵이 몸 전체에 퍼져 있어 본 증례 소견과는 차이가 있었다. 나선형의 물결모양을 보이는 *Borrelia* 역시 형태학적인 면에서 본 증례 소견과 일치하지 않았다. 편모방출에 대한 사전 지식이 없었기에 외국의 증례보고에서와 같이 감염된 혈액을 채혈 후 바로 혈액도말을 시행해 재차 확인하지는 못하였지만 환자에게 항말라리아제 사용 후 모두 치료된 점과 형태학적인 면 그리고 말초혈액도말표본을 만드는 데 혈액채취 후 시간의 지연이 있었던 점을 모두 고려해보았을 때 본 증례에서 관찰된 구조물은 사람의 말초혈액에서 보이는 편모방출 숫생식자로 결론을 내

릴 수 있었다. 이렇듯 편모방출에 대한 지식과 이해가 없는 상황에서 관독자는 쉽게 혼란에 빠지게 되고 결국 동시감염과 같은 잘못된 진단을 내리게 될 가능성이 높아지게 된다. 따라서 편모방출 과정을 이해하고 말라리아 감염 환자의 말초혈액도말 검사에서 편모방출 스포생식자가 관찰될 수 있는 상황들을 알고 그 형태학적 소견을 익힌다면 정확하고 빠른 진단을 내리는 데 도움이 될 것이다.

감사의 글

도움말 주신 질병관리본부 김정연 선생님께 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Gerber JE, Ukena TE, Cote L, Wyllie JM, Winn WC Jr. Exflagellation of malarial parasites in human peripheral blood. J Clin Microbiol 1981;13:236-7.
2. Garnham PCC. Malaria Parasites and Other Hemosporidia. Oxford; Blackwell Scientific, 1966:1114.
3. Knell AJ. Malaria: The Problem. In: Knell AJ, ed. Malaria. Oxford; Oxford University Press, 1991:12-5.
4. Carter R and Nijhout MM. Control of gamete formation (exflagellation) in malaria parasites. Science 1977;195:407-9.
5. Prasad CS, Aparna N, Harendra Kumar ML. Exflagellated microgametes of *Plasmodium vivax* in human peripheral blood: an uncommon feature of malaria. Indian J Hematol Blood Transfus 2011;27:104-6.
6. Enger A, Strand ØA, Ranheim T, Hellum KB. Exflagellation of microgametocytes in *Plasmodium vivax* malaria: a diagnostic conundrum. Med Princ Pract 2004;13:298-300.
7. Tembhare P, Shirke S, Subramanian PG, Sehgal K, Gujral S. Exflagellated microgametes of *Plasmodium vivax* in human peripheral blood: a case report and review of the literature. Indian J Pathol Microbiol 2009;52:252-4.
8. Ford JC and Wadsworth LD. Exflagellating *Plasmodium vivax* in peripheral blood. Arch Pathol Lab Med 2003;127:117-8.
1. Gerber JE, Ukena TE, Cote L, Wyllie JM, Winn WC Jr. Exflagellation of malarial parasites in human peripheral blood. J

=국문초록=

말라리아의 이례적인 소견: 사람의 말초혈액에서 관찰된 말라리아 기생충의 편모방출 스포생식자

경북대학교 의학전문대학원 임상병리학교실

이경민, 함지연, 서보영, 김유경, 이원길

말라리아 기생충 스포생식자모세포(microgametocyte)의 편모방출(exflagellation)은 보통 감염된 혈액을 흡혈한 얼룩날개모기(*Anopheles mosquito*)의 장관 내에서 일어난다. 편모방출이 사람의 혈액에서 일어나는 것은 매우 드문 일이다. 그 회소성 때문에 말초혈액도말에서 이러한 편모방출이 관찰되는 경우 쉽게 진단적 난관에 빠질 수 있다. 저자들은 말초혈액에서 말라리아와 편모방출 스포생식자(microgamete)가 함께 발견된 사례를 경험하여 이를 보고한다. 환자는 29세의 파키스탄 남자로 4일간의 오한과 피로에 동반된 변동하는 열을 주소로 내원하였다. 처음에 시행한 말초혈액도말 검사에서 많은 수의 *Plasmodium* 윤상체(ring form), 영양형(trophozoite), 그리고 생식모세포(gametocyte)가 관찰되었다. 그에 더하여 혈액 편모충과 비슷한 모양의 여러 개의 실모양 구조물들이 관찰되었다. 이러한 소견을 통해 처음에는 말라리아와 혈액 편모충의 동반 감염이라고 예상진단을 내렸다. 후에 저자들은 혈액 편모충과 비슷한 모양의 구조물들이 말라리아 기생충의 편모방출 스포생식자라는 것을 알게 되었다. 따라서, *Plasmodium* 감염과 함께 사람 혈액에서 관찰될 수 있는 편모방출을 이해하고 다른 종 감염의 형태학적인 소견과 구별하는 데 좀 더 익숙해지도록 노력하는 것이 추후 발생 가능한 잘못된 해석을 막는 데 도움이 될 것이라 생각한다. [대한임상미생물학회지 2012;15:151-153]

교신저자 : 이원길, 700-721, 대구시 중구 삼덕동 2가 50
경북대학교병원 진단검사의학과
Tel: 053-420-5292, Fax: 053-426-3367
E-mail: leewk@knu.ac.kr