

사람면역결핍바이러스 감염에 동반된 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군 1예

인제대학교 의과대학 병리학교실*, 내과학교실

권선옥, 박원우, 이현경, 이성순, 강윤경[†], 이영민, 이혁표, 김주인, 최수전, 염호기

A Case of Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection

Sun Ok Kwon, M.D., Won Wo Park, M.D., Hyun Kyung Lee, M.D., Sung Soon Lee, M.D., Youn Kyung Kang, M.D.^{*}, Young Min Lee, M.D., Hyuk Pyo Lee, M.D., Joo In Kim, M.D., Soo Jeon Choi, M.D., Ho-Kee Yum, M.D.

Department of Pathology* and Internal Medicine, Seoul Paik Hospital, Inje University

Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome is an autoimmune syndrome that is characterized by the oligoclonal expansion of CD8+ T-lymphocytes in response to *human immunodeficiency virus* (HIV) antigens. The clinical manifestations include bilateral enlargement of the parotid glands, lymphocytic interstitial pneumonitis, lymphocytic hepatitis, neurological involvement and systemic lymphadenopathies. In addition to a positive HIV test, the diagnostic histopathological findings are CD8+ T-lymphocytic infiltrations in the lymphnodes, liver, lung, muscle and the salivary or lacrimal glands without granulomatous or neoplastic involvement. We report a case of pulmonary involvement of diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome that was associated with a *human immunodeficiency virus* infection. (*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 289-293)

Key words: Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, HIV, CD8+.

서 론

사람면역결핍바이러스 *human immunodeficiency virus* (HIV), 감염 초기에는 HIV 감염에 대한 반응으로 림프절의 소포과다형성으로 인한 종대가 나타나고, 림프구 변화의 특징으로 CD4+ T-세포가 감소된다¹. HIV 감염에 동반되는 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군(diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, DILS)은 HIV 감염 초기에 보이는 림프절 종대와는 달리 순환 CD8+ T-세포의 증가와 조직 침윤이 특징인 질환이다⁴⁻⁶. Itescu 등은 HIV 항체 양성 (효소 면역 측정법), 양쪽 침샘 크기의 증가, 그리고 침샘이나 눈물샘 조직에서 육아종이나 악성 종양의 증거 없는 림프구 침윤을 진단 기준으로 제안하였다¹⁰. 침샘 이외 장기 중 폐, 간, 근육, 신경 등에도 CD8+ T-세포가

침윤한다⁵. HIV 감염에 동반된 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군이 폐에 침범된 예는 아직 우리나라에서 보고 된 예는 없다. 저자들은 사람면역결핍바이러스 (HIV)에 감염된 58세 남자가 개흉폐생검 결과 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군으로 진단된 1예를 경험하였다.

증 례

환 자: 이 0 0, 58세 남자

주 소: 만성 기침 및 호흡곤란

현병력: 1년 전부터 기침과 소량의 객담이 있어 간헐적으로 개인의원 방문하여 투약 받았으나 증상이 호전되지 않았다. 입원 1개월과 3개월 전 두 차례 대상포진으로 인근 병원에서 입원치료 후 호전되었다. 입원 15일 전부터 구강 건조증과 통증 및 구강 내 결절이 있어 이비인후과 치료받았으나 호전되지 않았다. 10일 전 기침과 호흡곤란이 악화되어 입원하였다.

과거력: 특이사항 없음.

사회력: 하루 한 갑씩 30년간 흡연하였다.

가족력: 특이 사항 없음.

신체 진찰 소견: 혈압 125/80 mmHg, 맥박수 분당

Address for correspondence : Ho Kee Yum, M.D.
Department of Internal Medicine, Seoul Paik Hospital,
Inje University, 85 2-Ka, Joo-Dong, Jung-Ku, Seoul,
Korea 100-032
Phone : 822-2270-0004 Fax : 822-2285-2286
E-mail : pulho@korea.com
Received : Jun. 16. 2006
Accepted : Jun. 29. 2006

100회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.7℃ 였다. 구강건조 증상과 눈물 마름 증상이 있었다. 귀밑샘 종대가 관찰되었다. 구강점막에 0.5cm 의 궤양이 있었다. 아랫입술 오른쪽점막에 1cm 의 용종형 결절이 있었다. 단단하고 이동성 있는 여러 개의 경부 림프절이 양 측에서 만져졌다. 호흡음은 감소되어 있었다. 간 및 비장은 촉진 되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 혈색소 9.8 g/dL, 적혈구 용

적율 29%, 백혈구 5,130/mm³ (호중구 36.3%, 림프구 45.2%, 단핵구 9.7%, 호산구 8.0%), 혈소판 수 230,000/mm³ 이었다. 혈액 총 단백질은 10.5g/dL, 알부민은 3.0 g/dL, AST 28 IU/L, ALT 17 IU/L 였다. 적혈구 침강속도는 135 mm/hr 로 증가되었다. 효소면역 측정법과 Western blot에서 항 HIV 항체가 양성이었다. 폐기능 검사는 FVC 2.83L (예측치의 81%), FEV₁ 2.29L (예측치의 88%), FEV₁/FVC 81% 이었다. 객담배양 검사에서 *Klebsiella pneumonia* 가 자랐다. 객담 항산균 도말 및 배양검사는 음성이었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 촬영 (Figure 1)에서 양 폐야에 망상형과 미세 결절 혼합음영이 보였다. 고해상도 흉부 단층 촬영 (Figure 2)에서 양측 폐 전반에 걸쳐 수많은 소엽 중심성으로 분포 하는 미세결절들이 산재해 있었다. 우상엽 전분절 늑막하부에 국소적인 소엽성 경화성 병소와 좌상엽 설분절에 아소엽상 경화성 변화가 관찰되었다. 우측 폐문 주위에 주로 분포하는 반점상 간유리음영이 관찰되었다.

기관지 내시경 검사: 기관지 점막에 급성염증 변화가 관찰되었다. 기관지 폐포 세척액 검사에서 총 세포수는 4.6x10⁵/mL (폐포대식세포 62%, 호중구 2%, 림프구 36%)였다. 기관지 폐포 세척액 세포의 림프구 중 CD4+ T-세포 4%, CD8+ T-세포 88%로 CD4+ T-세포(6,624/uL)와 CD8+ T-세포(145,728/uL) 절대값 비율은 1 : 22 였다. 경기관지 폐 생검을 시행하였

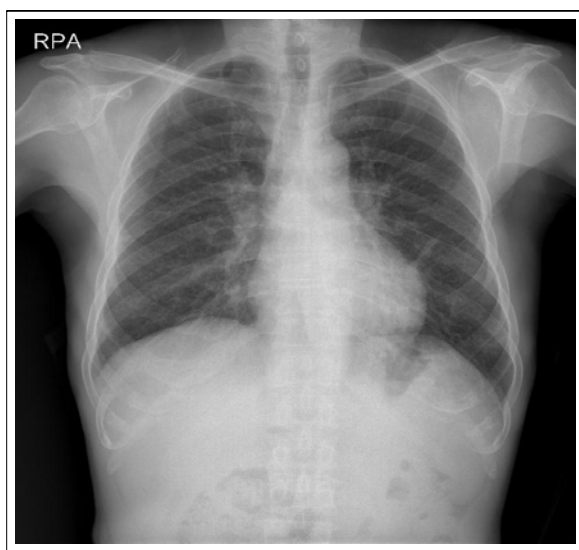


Figure 1. Chest X-ray. Diffuse bilateral mixed fine reticular and poorly-defined micronodular opacities are distributed at both lung fields.

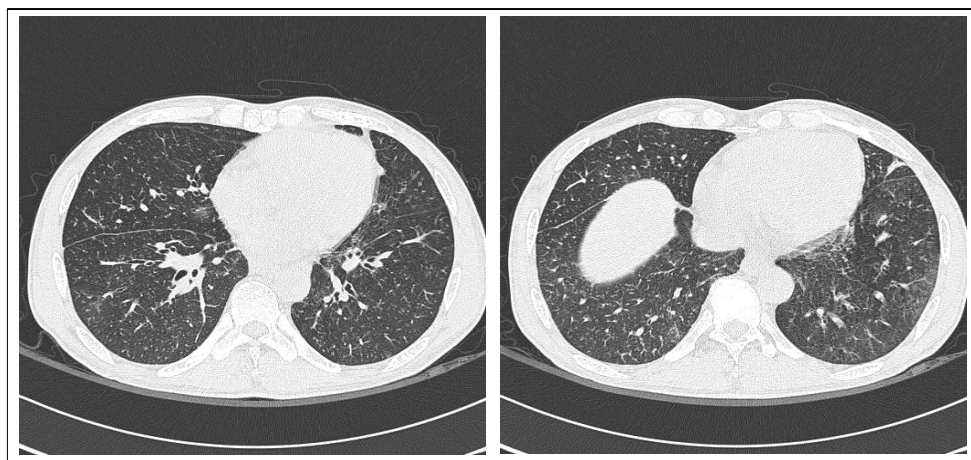


Figure 2. High Resolution Computed Tomography of lung on admission. Mixed fine and poorly defined micronodules are scattered at both lung fields. Centrilobobular micronodules are distributed in both lung fields.

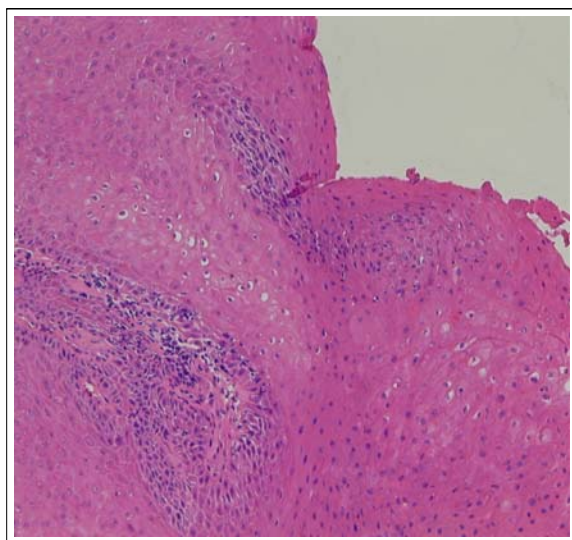


Figure 3. Excisional biopsy of mucosal polyp at lower lip (H&E staining, x400). Acanthosis, parakeratosis, and intracellular edema associated with characteristic nuclear inclusions are consistent with hairy leukoplakia of HIV-infected individual.

으나 염증 외 특이 소견이 없었다.

치료 및 임상경과: 구강 내 점막 용종성 결절은 털 백색반증 (Figure 3)으로 진단되었다. 경부 림프절 조직검사는 림프구, 면역모세포, 조직구 등으로 형성된 염증세포들이 소포 사이에 침윤되어 있어 HIV 림프

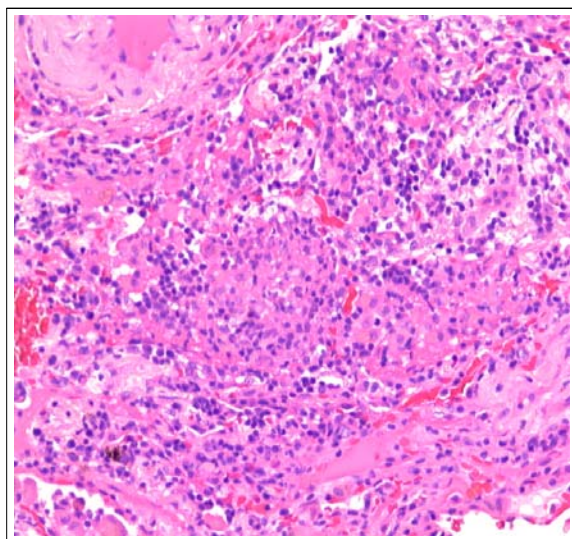


Figure 5. Open surgical lung biopsy (H&E staining, x200). Multifocal epithelioid histiocytes, multinucleated giant cells and poorly-formed sarcoid-like granulomas are aggregated in interstitium.

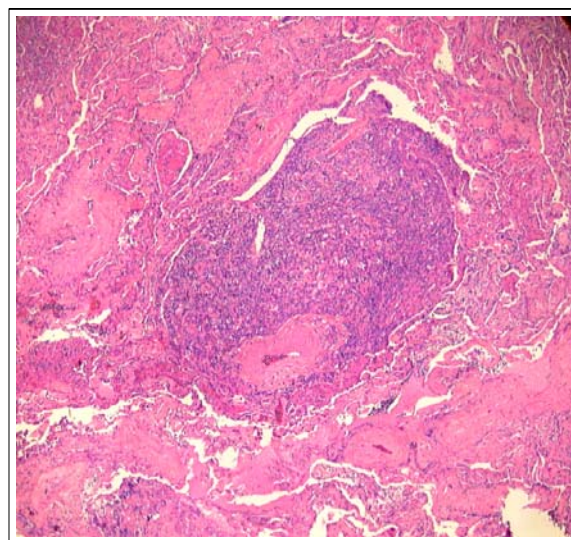


Figure 4. Open surgical lung biopsy (H&E staining, x40). Diffuse and nodular infiltrations of interstitial lymphoplasma cells are revealed in peri-bronchiolar and peri-vascular spaces.

절 병증으로 진단되었다. 말초 혈액 백혈구 $5,400/\text{mm}^3$, (호중구 34.8%, 림프구 47%, 단핵구 10.4%, 호산구 7.2%) 였다. 말초 혈액 림프구 중 CD4⁺ T-세포 12% (304/uL), CD8⁺ T-세포 65% (1,650/uL) 로 CD 4⁺ T-세포와 CD8⁺ T-세포 비는 1:5 였다. 개흉 폐생검 소견에서 세기관지 주변과 혈관 주변 간질에 림프구성 형질세포 침윤이 특징적이 었다(Figure 4). 상피양 조직구와 다핵 거대세포, 경계가 불분명한 사르코이드양의 육아종이 뭉쳐져 산재해 있었다(Figure 5). 면역 조직 화학 염색에서 CD4⁺ T-세포는 거의 보이지 않고, CD8⁺ T-세포만으로 구성 되었다(Figure 6).

환자는 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군으로 진단되었고, 부신피질 호르몬제를 사용하여 치료 후 증상이 호전되어 퇴원하였다. 이후 추적진료 중이다.

고 찰

사람면역결핍바이러스(HIV) 감염은 CD4⁺ T-세포의 점차적인 감소와 초기의 바이러스에 대한 숙주의 면역반응으로 일시적인 CD8⁺ T-세포의 증가를 일으킨다¹. 이 반응은 지속되지 않으며 결국 CD8⁺T-세포

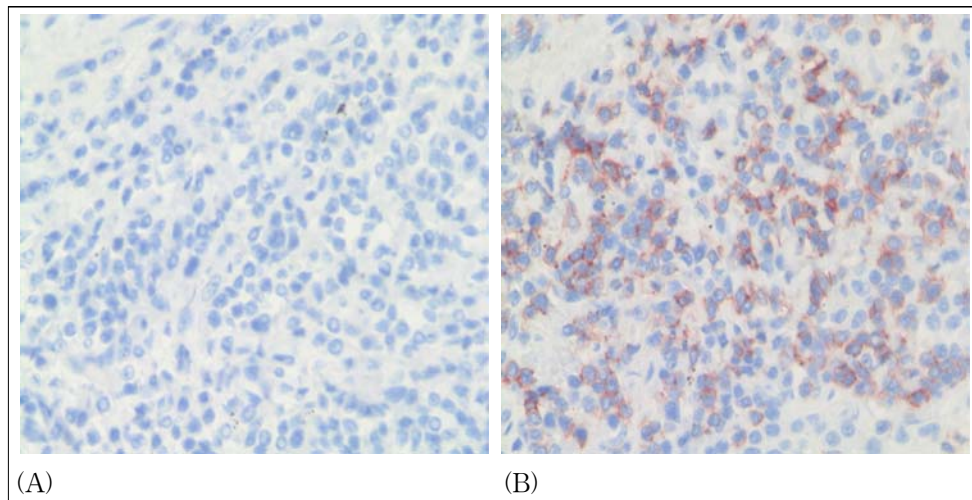


Figure 6. Immunohistochemical stain of open lung biopsy. (A) CD4+ T- lymphocytes are absent, and (B) CD8+ T-lymphocytes are markedly predominant.

도 감소된다^{2,3}. 증가된 CD8+ T세포의 임상 양상으로 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군 (diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, DILS)이 나타나는데, 이는 사람면역결핍바이러스(HIV) 감염 초기에 보이는 림프절 종대와는 달리 순환 CD8+ T-세포의 증가와 침샘, 폐, 신장, 위장관 등에 조직 침윤이 특징인 질환이다⁴⁻⁶.

미만성 침윤성 림프구 증가 증후군은 Solal-Celigny 등이 1985년에 처음으로 기술하였다⁷. 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군의 유병률은 진단 기준과 인종에 따라 HIV 감염 환자의 0.8%에서 7%까지 보고되고 있다^{5,8,9}. 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군은 HLA-DR5와 HLA-DRw6로 구성되는 주조직적합복합체 (major histocompatibility complex, MHC) class 1과 2 대립유전자를 가진 사람에서 빈도가 높게 나타난다. 아프리카계 미국 흑인에서 HLA-DR5의 빈도가 높아 코카시안이나 멕시코계 미국인에 비해 유병률이 2배 가량 높다⁵.

Itescu 등이 제시한 진단기준에 의하면 첫째, HIV 항체가 양성이며, 둘째, 양측 침샘 크기가 증가되거나 6개월 이상 구강건조증이 있으며, 셋째, 침샘이나 눈물샘 또는 침범된 조직 검사에서 육아종이나 악성 종양의 증거 없이 림프구 침윤이 있어야 한다¹⁰. Kazi 등에 의하면 갈륨 설팅 조성술에서 침샘이 강하게 흡수

되면 침샘의 조직검사는 필요 없다^{5,8}. 이 질환은 쇼그렌 증후군과 임상적으로 비슷하지만, 침샘 외 침범의 범위가 넓으며, 항핵항체(ANA), 항-Ro 항체, 항-La 항체가 없다. 쇼그렌 증후군이 HLA-DR2와 HLA-DR3와 연관된 반면, 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군은 HLA-DR5와 연관되어 나타난다¹¹⁻¹³. 또한, 침샘의 조직 검사 상 쇼그렌 증후군은 CD4+ T-세포가 주로 침윤되어 있으나, 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군은 CD8+ T-세포의 침윤이 나타난다. 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군은 약 90% 이상의 환자에서 양측 침샘 크기 증가가 있으며, 침샘 외 침범으로는 폐가 가장 흔해 30% 가량으로 알려져 있다⁵. 폐 침범은 증상이 없거나, 중증도의 운동호흡곤란이 나타난다. HIV 감염과 동반된 다른 폐렴과 임상적, 방사선학적으로 비슷하므로 진단적 기관지내시경이 도움이 된다.

미만성 침윤성 림프구 증가 증후군의 치료는 과도한 림프구 반응에 대한 손상을 최소화 하는 것이다. Itescu 등은 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군의 샘종창, 건조 증상, 림프구성 간질성 폐렴 등에 항바이러스 치료가 효과적이라고 제시했다^{6,10}. 또한, 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군의 폐 침범 등 진행성인 경우, 고용량의 스테로이드 또는 면역억제제 치료가 도움이 된다. 그러나, 아직은 치료 방법에 대해 논란이

있다¹⁴.

HIV 감염에 동반된 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군 환자는 CD8+ T-세포의 수가 높아, 비교적 기회 감염이 적고 병의 진행이 느려 생존기간이 길고 예후가 좋다¹⁴.

요 약

사람면역결핍바이러스(HIV) 감염에 동반되는 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군(diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome, DILS)은 순환 CD8+ T-세포의 증가와 침샘, 폐, 신장, 위장관 등에 조직 침윤이 특징인 질환이다. HIV 항체(효소 면역 측정법)가 양성이며, 양측 침샘 크기가 증가되거나 6개월 이상 구강건조증이 있으며, 침샘이나 눈물샘 또는 침범된 조직 검사에서 육아종이나 악성 종양의 증거 없이 림프구 침윤이 있으면 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군으로 진단한다. HIV 감염에 동반된 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군이 폐에 침범된 경우는 아직 우리나라에서 보고된 예는 없다. 저자들은 사람면역결핍바이러스(HIV)에 감염된 58세 남자에게 미만성 침윤성 림프구 증가 증후군이 폐에 침범된 1예를 개흉생검으로 진단하여 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Brugnani D, Prati E, Malacarne F, Gorla R, Airo P, Cattaneo R. The primary response to HIV infection is characterized by an expansion of activated CD8+ CD28-cells. *AIDS* 1996;10:104-6.
2. Roos MT, Lange JM, de Geode RE, Coutinho RA, Schellekens PT, Miedema F, et al. Viral phenotype and immune response in primary human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. *J Infect Dis* 1992;165:427-32.
3. Livingstone WJ, Moore M, Innes D, Bell JE, Simmonds P. Frequent infection of peripheral blood CD8-positive T-lymphocytes with HIV-1. *Lancet* 1996; 348:649-54.
4. Itescu S, Bracato LJ, Buxbaum J, Gregersen PK, Rizk CC, Croxson TS, et al. A diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in human immunodeficiency virus (HIV) infection: a host immune response associated with HLA-DR5. *Ann Intern Med* 1990; 112:3-10.
5. Kazi S, Cohen PR, Williams F, Schempp R, Reveille JD. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: clinical and immunogenetic features in 35 patients. *AIDS* 1996;10:385-91.
6. Moulignier A, Authier FJ, Baudrimont M, Pialoux G, Belec L, Polivka M, et al. Peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus-infected patients with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. *Ann Neurol* 1997;41:438-45.
7. Solal-Celigny P, Coudere LJ, Herman D, Herve P, Schaffar-Desha-yes L, Brun-Vezinet F, et al. Lymphoid interstitial pneumonitis in acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:956-60.
8. Kordossis T, Paikos S, Aroni K, Kitsanta P, Dimitrakopoulos A, Kavouklis E, et al. Prevalence of Sjogren's-like syndrome in a cohort of HIV-1 positive patients: descriptive pathology and immunopathology. *Br J Rheumatol* 1998;37:691-5.
9. Williams FM, Cohen PR, Jumshyd J, Revrille JD. Prevalence of the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome among human immunodeficiency virus type-1 positive outpatients. *Arthritis Rheum* 1998;41: 863-8.
10. Itescu S, Winchester R. Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome: a disorder occurring in human immunodeficiency virus-1 infection that may present as a sicca syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18: 683-97.
11. Adamson TC 3rd, Fox RI, Frisman DM, Howell FV. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjogren's syndrome using monoclonal antibodies. *J Immunol* 1983;130:203-8.
12. Mann DL, Moutsopoulos HM. HLA-DR5 alloantigens in different subsets of patients with Sjogren's syndrome and in family members. *Ann Rheum Dis* 1983;42:533-6.
13. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Kilppel JH, Fauci AS, Frank MM, et al. Sjogren's syndrome (sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med* 1980;92:212-26.
14. Meybeck A, Breton G, Aoun N, Able-Biasette H, Jacobelli S, Vilde JL, et al. Upper respiratory tract involvement in the course of diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome in HIV-1 infected patients: report of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2005;41:22-6.