

정상아에서 Lymphoma로 혼동된 Cryptococcal Lymphadenitis 1례

김보미 · 민기식 · 김종완 · 김광남 · 유기양

한림대학교 의과대학 소아과학교실

서 론

Cryptococcosis는 피막이 있는 발아성 효모양 진균인 *cryptococcus neoformans*에 의해 발생되어지는 드문 질환으로써, 주로 스테로이드 치료를 받거나¹⁾, Hodgkin disease 같은 림프계 암종^{2, 3)}, 장기이식 환자⁴⁾, 당뇨병환자⁵⁾ 및 최근에는 AIDS 환자⁶⁻⁸⁾ 등에서 발병이 높는데, 대부분의 환자에서 cryptococci에 대한 림프구의 면역 반응이 선택적으로 감소되어 있음을 볼 수 있다⁹⁻¹²⁾.

감염은 주로 호흡기를 통하여 이루어 지는데, 혈행을 통해 중추 신경계, 간, 피부, 골수, 림프절 등 전신적으로 파급될 수 있으며, 중추 신경계의 침범이 소아에서는 가장 흔한 형태이다.

Cryptococcosis는 발병 당시 선행 질환을 가지고 있는 경우가 대부분인데, 저자들은 선행 질환을 동반하지 않고 정상적인 면역 기능을 가진 환아에서, 처음에는 lymphoma로 혼동되었었던 cryptococcal lymphadenitis 1례를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증 레

환 아 : 박○○, 7세, 여아

주 소 : 양측 경부 림프절의 다발성, 결절성 종대
과거력 및 가족력 : 특이 사항 없음

주위 환경 : 경기도 여주에서 거주하며 내원 9개월 전부터 집에서 철면조를 키움

현병력 : 내원 15일전부터 고열, 양측 경부 림프절의 다발성, 결절성 종대 소견이 있어 개인 병원

에서 입원 치료를 받았으나, 미열이 계속 지속되고 림프절 종대가 더 심해져서 본원 외래를 경유하여 입원하였다.

이학적 소견 : 입원 당시 체온 38℃, 맥박수 136회/분, 호흡수 26회/분 이었고, 전반적인 상태는 비교적 양호해 보였으며, 의식 상태 명료하였다.

경부 양측에서 림프절이 다발성, 결절성으로 오른쪽은 8cm×7cm, 왼쪽은 8cm×6cm가량 크게 만져졌으나, 동통이나 압통은 별로 호소하지 않았다. 림프절은 경부 외에도 겨드랑이, 서혜부에서 1cm가량 다발성으로 만져졌었다. 흉부 소견은 정상이었고, 복부 소견상 간이 2횡지 정도 만져졌었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 백혈구 19,350/mm³ (호중구 68.8%, 림프구 21.0%, 단핵구 6.7%), 혈색소 8.4g/dL, 적혈구 용적치 30.0%, 혈소판 727,000/mm³ 이었고, 적혈구 침강 속도는 39mm/hr로 증가되어 있었다. 말초 혈액 도말에서 이상 세포는 발견되지 않았고, 생화학 검사, 소변 검사 모두 정상이었고, CRP가 82.8mg/L로 증가되어 있었다. 균검출을 위해 객담 도말 검사 및 배양 검사, 소변 배양 검사, 혈액 배양 검사, 척수액 검사 및 배양 검사 시행하였으나 모두 균이 검출되지 않았고, 골수 천자 검사상 과립구와 거핵구의 반응성 증식 (reactive hyperplasia) 소견을 보였으나 이상 세포 및 특이할 만한 소견은 보이지 않았다.

면역 상태를 살펴보기 위한 검사상, 림프구는 T cell 67%, T helper/T suppressor cell ratio 1.66, B cell 17%였고, 면역 글로불린은 G 2980mg/dl, A 440mg/dl, M 248mg/dl, E 284IU/ml이었으며, 보체계 검사로는 C₃ 328mg/dl, C₄ 41.1mg/dl 및 CH50 38CH50/ml이었고, 호중구 산화물 형성능 검

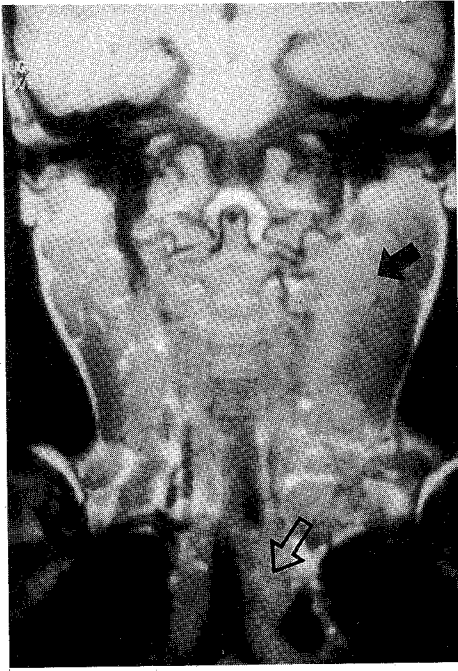


Fig. 1. Neck MRI : coronal, precontrast T1 weighted image shows multiple large conglomerated lymph nodes with homogeneous in the bilateral neck and mediastinum.

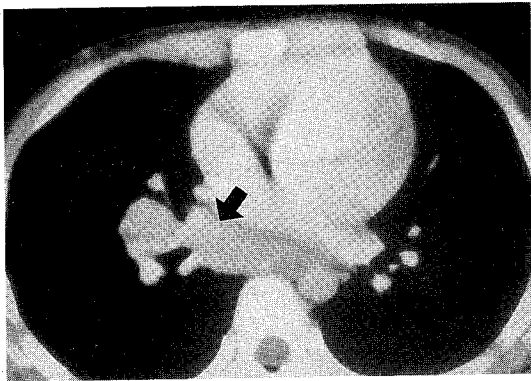


Fig. 2. Contrast enhanced chest CT shows right hilar and subcarinal lymph node enlargement.

사(neutrophil H_2O_2 test), 호중구 기능 검사(neutrophil fuction test) -neutrophil chemotaxis, neutrophil phagocytosis, microbial killing test-, 단백질 전기 영동 검사 등 모두 정상이었다.

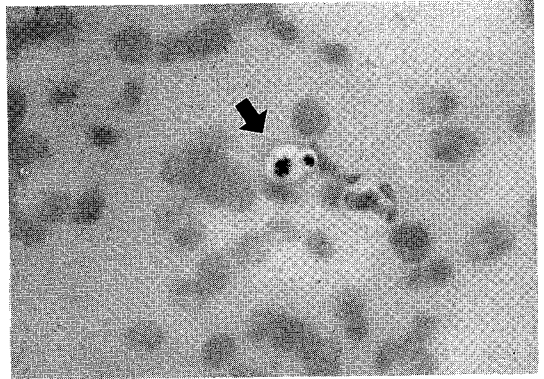


Fig. 3. In lymph node aspiration cytology, budding yeasts with thick capsule showed ($\times 1000$, Gram stain).

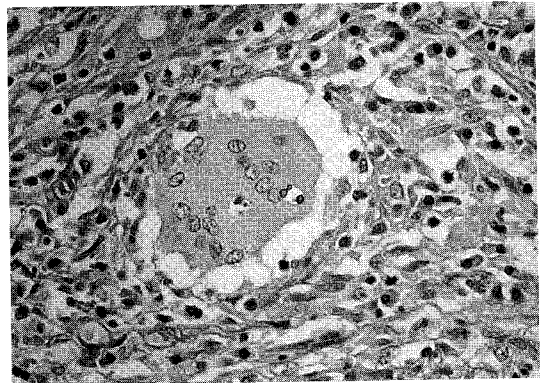


Fig. 4. Lymph node biopsy shows cryptococci phagocytosed by the multinucleated giant cell ($\times 1000$, PAS stain).

방사선학적 소견 : 흉부 X선 소견상 경미한 종격동의 종대를 볼 수 있었고, 경부 초음파 및 자기공명 영상 소견에서 림프절 종대가 양측 경정맥에서 하악하, 이하선, 기관지 주위를 따라 종격동까지 다발성으로 응집되어 퍼져 있었으며 (Fig. 1), 복부의 전산화 단층 촬영에서 이 림프절들이 대동맥을 따라 복부 하부까지 전신적으로 퍼져 있는 것을 볼 수 있었다 (Fig. 2).

조직 소견 : 경부 림프절 생검 조직에서 PAS (periodic acid-Schiff) 염색하에 5-10 μm 크기의 피막을 가진 cryptococci가 발견되었고 (Fig. 3, 4), 조직배양에서 cryptococcus neoformans가 분리되었다.

치료 및 경과 : 상기 환아는 amphotericin B

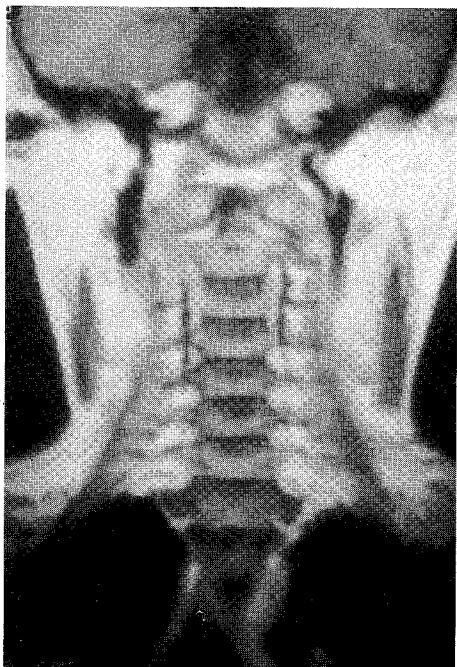


Fig. 5. Follow up postcontrast T1 weighted image reveals marked improvement of lymphadenopathy with small residual lymph nodes.

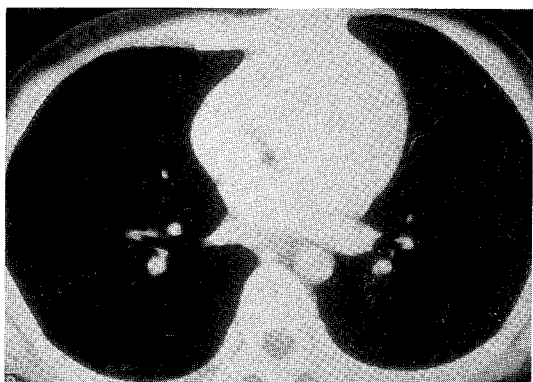


Fig. 6. Postcontrast CT shows no evidence of lymph node enlargement.

(0.5mg/kg/24hr)와 flucytosine (100mg/kg/24hr) 병합 요법으로 6주간 치료하였으며, 치료 1주일 후부터 림프절 종대는 갯수와 크기가 현격하게 줄어들어 1개월 후 실시한 전산화 단층 촬영에서 크기가 0.5~1cm 미만으로 크게 감소했음을 볼 수 있었고

(Fig. 5, 6), 경부 림프절은 거의 만져지지 않았다. 현재, 환아는 부작용이나 재발 없이 건강한 상태로 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

*Cryptococcus neoformans*는 4-20 μ m의 다양한 크기를 가진 구형의 효모양 진균으로써, 1894년 Sanfelice에 의해 처음으로 발견되었으며 이후 Busse와 Buschke에 의해 인간에게 질병을 일으킬 수 있음이 처음으로 보고되었다^{9, 13}. 주로 토양이나 조류의 배설물에서 많이 발견되어지며, 정상인의 피부에서도 종종 발견할 수 있는데 실제 인간에게 질병을 일으키는 빈도는 많지 않다. 주로 스테로이드 치료를 받거나 림프계 암종, 장기 이식 환자, 당뇨 환자 등에서 발병률이 높으며, 최근에는 HIV 감염 환자에서 그 빈도가 매우 증가하고 있는 추세인데⁸, 발병 연령은 주로 30세 이상에서 많고, 남자가 여자에 비해 2~3배 더 빈도가 높은 것으로 알려져 있다.

*C. neoformans*는 mucopolysaccharide의 두꺼운 피막으로 덮혀 있으며, 혈액이나 일반 배지에서 쉽게 자라고 특히 37°C에서 배양이 용이한 특성을 가지고 있으며^{8, 14}, 피막의 항원성에 의해 4개의 혈청형 (serotype)으로 분류된다. 분리균의 혈청형 분포는 지역에 따라 다소 다른데, 우리나라에서는 주로 A형이 많고 다음이 D형이며, B와 C는 토양이나 동물에서는 잘 발견되지 않는 것으로 보고되고 있다¹⁴. Kwon-chung 등은 *C. neoformans*를 생화학적 특성에 따라 2가지의 변종 (varieties)으로 분류했는데¹⁵, *C. neoformans* variety *neoformans*는 주로 미국 유럽 일본 등지의 온대 지방에서 분포하고 혈청형 A, D에 해당하는데, 인간에게 질병을 일으키는 대부분이 이 변종에 속한다. *c. neoformans* variety *gattii*는 혈청형 B, C로 열대 혹은 아열대 지방에서 분포하며, 주로 Eucalyptus 나무에서 발견할 수 있다고 한다^{5, 8, 15, 16}. *Cryptococci*는 동물에서 인간으로 전파되지 않는 것으로 알려져 있으며, 인간에서 인간으로의 전파에 대해서도 확실한 증거는 없다^{5, 13, 17}. 그리고, 발병 형태가 무증상 감

염에서 뇌막염, 폐 육아종 등의 전신성 감염으로 다양하게 나타나는 것으로 보아 발병 요인으로 균 중 보다는 숙주의 방어 기전이 더 중요하게 작용하는 것으로 생각되어 진다¹⁰⁾. Cryptococci의 mucopolysaccharide 피막은 숙주에서의 항체 형성을 억제하여 진균의 opsonization을 방해하고, T cytotoxic cell을 차단하고 T suppressor cell을 유도함으로써 세포성 면역 (cellular immunity)을 약화시키는 작용을 하는데¹²⁾ 이로 인해 질병이 더 심해질 수 있으며, cryptococci에 감염된 환자의 경우 치료 후 수년 동안에도 cryptococci 항원에 대한 세포성 면역 체계에 장애가 나타남을 볼 수 있다^{10, 14)}.

Cryptococci의 감염은 주로 호흡기를 통하여 일어나며, 폐감염이 초감염으로 나타나고 primary pulmonary complex를 형성한 다음 이들의 재활성 (reactivation)으로 다시 이차적인 전신성 확산 경로를 취하는 것으로 설명되어지는데^{9, 18)}, 이는 결핵에서의 감염 형태와 동일한 맥락으로 이해할 수 있다. 이러한 초감염은 특별한 치료 없이도 거의가 저절로 치유되어지며 아주 소수에서만 전신성 중증 감염을 일으키게 되는데, Gadebusch와 Gikas는 스테로이드 사용이 초감염의 재활성에 관여한다고 주장하였다¹⁸⁾. 초감염의 진단에는 흉부 X선 소견은 별로 특징적이지 못하며 객담 배양 검사, 기관지경 검사, 폐 조직 검사 등이 도움이 되는데, 폐의 다른 장기에서의 감염 여부를 확인하기 위해서 혈액, 척수액, 소변, 골수, 피부 등에 대한 배양 검사를 실시해야 한다¹⁹⁾.

Cryptococci는 혈행을 통해 전신의 여러 장기에 감염이 가능하지만, 소아에서는 뇌막염이 가장 흔한 감염 형태이고, 주로 두통, 오심, 구토, 경부 강직, 의식 장애, 시력 장애 등의 증상으로 나타나며 대개 아급성 및 만성적인 경과를 취한다²⁰⁾. 뇌척수액 검사상 뇌압 상승, 단백 증가, 당 감소, 백혈구 특히 림프구의 증가를 볼 수 있으며, india ink 염색법 및 배양 검사로 진단할 수 있다. 폐감염은 소아에서는 흔하지 않으며, 주로 면역 억제 환자에서 미열, 기침, 소량의 객담, 늑막통 등의 비특이적 증상을 일으킨다.

본례의 경우와 같은 림프절염은 매우 희박하여

보고나 연구를 거의 찾아보기가 힘든 상태인데, Wu 등²¹⁾은 정상 면역 기능을 가진 환자에서 림프절 종대, 간비대로 인해 lymphoma로 오인되었었던 전신성 cryptococcosis 1례를, Talerman 등²²⁾과 Lichtensteiger 등²³⁾도 인간과 동물에서 발견된 cryptococcal lymphadenitis 1례를 각각 보고하였다. 이렇게 림프절 감염이 희박한 원인으로는 림프조직 채취상의 부적합함에 기인한 것도 있겠지만¹⁸⁾, 림프절 감염은 cryptococci가 국소적 발병이 아닌 전신성 중증 감염인 경우에 발병하기 때문인 것으로 생각되어 진다²²⁾. 최근에는 조직 생검 외에 림프 조직을 fine needle aspiration 함으로써 쉽게 세포를 채취할 수 있어 진단에 많은 도움이 되고 있다²⁴⁾.

Cryptococcosis의 진단은 체액이나 조직에서 균을 발견하거나 배양해서 균을 분리해 내는 것인데, 체액의 경우 india ink를 이용한 도말 표본을 이용하고, 조직의 경우는 methenamine silver나 PAS (periodic acid-Schiff) 염색법, mucicarmine 염색법을 이용한다^{14, 24)}. 또한, 면역학적인 방법으로 cryptococcus neoformans에 대한 혈청 항체를 간접 면역 형광 항체법(indirect fluorescent antibody test)을 이용하여 검출하거나, 라텍스 입자 응집법(latex agglutination test)을 이용하여 균의 항원을 찾아내는 방법이 있는데, 진단 및 예후 관찰에 빠르고 유용한 방법이지만 위양성(false positive)이 많은 단점이 있다¹⁴⁾. 면역 억제 요법을 받는 환자의 경우 cryptococci 항원에 대한 피부 반응 검사로^{9, 25)}, cryptococcal reactivation의 고위험군을 식별하는데 도움이 될 수 있다.

전신성 감염에 대한 치료로 최근에는 amphotericin B와 flucytosine의 병합요법을 6주 가량 사용하는데, 과거 amphotericin B 단독 요법에 비해 치료 기간이 단축되고, 효과가 빠르고 좋으며, 재발이 적고, 신독성의 부작용을 줄일 수 있는 이점이 있다^{26, 27)}. 또한 최근에는 AIDS 환자에서 생긴 뇌막염의 경우 fluconazole, itraconazole 등을 사용하기도 한다²⁸⁾.

Cryptococcosis는 amphotericin B와 flucytosine 병합 요법 사용 이후로 사망률이 많이 줄긴 했으나

중추 신경계 감염의 경우 사망률이 20~25%에 달하고, 20%에서 재발의 위험이 있으며, 특히 AIDS 환자의 경우는 재발률이 50%에 달한다^{8, 28)}. 입원 당시 림프계 암종 환아나 스테로이드 치료를 받았던 환아, 척수액 검사상 뇌압이 높거나 당이 낮고 백혈구 수가 20개/mm³ 이하이며 도말 검사상 cryptococci가 발견된 경우, cryptococci 항원 역가가 높을 수록 예후는 나쁜 것으로 알려지고 있다²⁹⁾.

결 론

저자들은 선행 질환이나 면역 억제 요법을 받지 않은, 정상 면역 기능을 가진 환아에서 처음에는 lymphoma로 혼동되었었던 cryptococcal lymphadenitis 1례를 치료하였던 경험에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Goldstein, Ramdo ON: *Cryptococcal infection following steroid therapy*. *Ann Intern Med* 56:114-20, 1962
- 2) Zimmerman LE, Rappaport H: *Occurrence of cryptococcosis in patients with malignant disease of reticuloendothelial system*. *Am J Clin Pathol* 24:1050-172, 1954
- 3) Collins VP, Gellhorn A, Trimble JR: *The coincidence of cryptococcosis and disease of the reticuloendothelial and lymphatic systems*. *Cancer* 4:883-89, 1951
- 4) Gallis HA, Berman RA, Cate TR, Hamilton JD, Gunnells JC, Stickel DL: *Fungal infection following renal transplantation*. *Arch Intern Med* 135:1163-72, 1975
- 5) Levitz SM: *The ecology of cryptococcus neoformans and the epidemiology of cryptococcosis*. *Rev Infect Dis* 13:1163-69, 1991
- 6) Chuck SL, Sande MA: *Infections with cryptococcus neoformans in the acquired immunodeficiency syndrome*. *N Engl J Med* 321:794-99, 1989

- 7) Torres RA: *Cryptococcal mediastinitis mimicking lymphoma in the acquired immune deficiency syndrome*. *Am J Med* 83:1004-5, 1987
- 8) White MH, Armstrong D: *Cryptococcosis*. *Infect Dis Clin North Am* 8(2):383-98, 1994
- 9) Perfect JR, Durack DT, Gallis HA: *Cryptococcemia*. *Medicine* 62:98-109, 1983
- 10) Diamond RD, Bennett JE: *Disseminated cryptococcosis in Man; Decreased lymphocyte transformation in response to cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis* 127:694-97, 1973
- 11) Murphy JW, Moorhead JW: *Regulation of cell mediated immunity in cryptococcosis; I. induction of specific afferent T suppressor cells by cryptococcal antigen*. *J Immunol* 128:276-83, 1982
- 12) Muller J: *Pathogenesis, immunobiology and epidemiology of cryptococcosis*. *Mycoses* 37 (suppl 1):34-42, 1994
- 13) Feigin RD, Cerry JD: *Textbook of pediatric infectious disease*. 3rd ed, W. B. Saunders Co, 1992, p1934-39
- 14) Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE: *Principles and practice of infectious diseases*. 3rd ed, Churchill Livingstone Inc, 1990, p1980-89
- 15) Kwon-chung KJ, Bennett JE: *Epidemiologic differences between the two varieties of cryptococcus neoformans*. *Am J Epidemiol* 120:123-30, 1984
- 16) Hsu MML, Chang JC, Yokoyama K, Nishimura K, Miyaji M: *Serotypes and mating types of clinical strains of cryptococcus neoformans isolated in Taiwan*. *Mycopathologia* 125:77-81, 1994
- 17) Gendel BR, Ende M, Norman SL: *Cryptococcosis; A review with special reference to apparent association with Hodgkin's disease*. *Am J Med* 9:343-54, 1950
- 18) Salyer WR, Salyer DC, Baker RD: *Primary complex of cryptococcus and pulmonary lymph nodes*. *J Infect Dis* 130:74-77, 1974
- 19) Kerkering TM, Duma RJ, Shadomy S: *The*

- evolution of pulmonary cryptococcosis. *Am Intern Med* 94:611-16, 1981
- 20) Lewis JL, Rabinovich S: *The wide spectrum of cryptococcal infection. Am J Med* 53:315-22, 1972
 - 21) Wu JM, Lee CY, Huang LM, Lin KH, Hsieh KH, Wu MZ: *Disseminated cryptococcosis mimicking lymphoreticular malignancy; report of one case. Acta Paediatr Sin* 31:196-201, 1990
 - 22) Talerman A, Bradley JM, Woodland B: *Cryptococcal lymphadenitis. J Med Microbiol* 3:633-38, 1970
 - 23) Lichtensteiger CA, Hilf LE: *Atypical cryptococcal lymphadenitis in a dog. Vet Pathol* 31:493-96, 1994
 - 24) Alfonso F, Gallo L, Winkler B, Schrland MJ: *Fine needle aspiration cytology of peripheral lymph node cryptococcosis; A report of three cases. Acta Cytologica* 38:459-62, 1994
 - 25) Bennett JE: *Cryptococcal skin test antigen: Preparation variables characterization. Infect Immun* 32:373, 1981
 - 26) Utz JP, Garriques IL, Sande MA, Warner JF, Mandel GL, McGehee RF, Duma RJ, Shadomy S: *Therapy of cryptococcosis with a combination of flucytosine and amphotericin B J Infect Dis* 132:368-73, 1975
 - 27) Bennett JE, Dismukes WE, Duma RJ, Medoff G, Sande MA, Gallis H, Leonard J, Fields BT, Bradshaw M, Haywood H, McGee ZA, Cafe TR, Cobbs CG, Warner JF, Alling DW: *A comparision of amphotericin B alone and combined with flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis. New Engl J Med* 301:126-31, 1979
 - 28) Graybill JR: *Further directions of antifungal chemotherapy. Clin Infect Dis* 14(supple 1): S170-81, 1992
 - 29) Diamond RD, Bennett JE: *Prognostic factors in cryptococcal meningitis. Ann Intern Med* 80:176-81, 1974

= Abstract =

A Case of Cryptococcal Lymphadenitis Mimicking Lymphoma

Bo Mi Kim, M.D., Ki Sik Min, M.D., Jong Wan Kim, M.D.
Kwang Nam Kim, M.D. and Ki Yang Ryoo, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Cryptococcosis is a rare in normal child and the majority of cases usually occur in patients with defective cell-mediated immunity. Infection is acquired by inhalation of organisms from the environment and disseminated via the blood stream to any organ of the body.

We experienced a 7 year old girl who presented with fever, both cervical lymphadenopathy, hepatomegaly under the impression of lymphoma. However lymph node biopsy revealed cryptococcal budding and culture of lymph nodes yielded cryptococcus neoformans. The radiologic finding showed huge, multiple cervical lymph node enlargement spreading to mediastinum and abdomen. The immune fuction in term of T cell, B cell, serum immunoglobulin, complement and neutrophil function tests was normal. The patient was treated with amphotericin B and flucytosine for 6 weeks and responded to the treatment well. We report this case with brief review of the related literatures.

Key Words : Cryptococcal lymphadenitis