

혈청학적 양성 톡소플라즈마 림프절염의 세침흡인세포검사와 절개생검 결과

대구파티마병원 이비인후과
박준호 · 이경규 · 이영민 · 조현포

Fine Needle Aspiration Cytology(FNAC) and Excisional Biopsy Results in Seropositive Toxoplasmic Lymphadenitis

Jun Ho Park, MD, Kyoung Kyu Lee, MD, Young Min Lee, MD and Hun Po Cho, MD
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

— ABSTRACT —

Backgrounds and Objectives : Toxoplasmosis is a common cause of cervical lymphadenopathy and histopathological specimens needed for establishing diagnosis, the diagnosis of toxoplasmic lymphadenopathy should always be confirmed by isolation of the parasite or by serologic test. The use of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the investigation of lymphadenopathy is minimally invasive and has become a worldwide acceptable technique. We compare the results of FNAC and excisional biopsy in seropositive toxoplasmic lymphadenitis, to determine the importance of excisional biopsy and serologic test for toxoplasmosis. **Materials and Methods** : A retrospective chart review of 12 patients (7 underwent only FNAC, 4 underwent both FNAC and excisional biopsy, remaining 1 was only excisional biopsy case) was carried out. **Results** : Only 36.3% of FNAC group match toxoplasmic lymphadenitis, but excisional biopsy group is reliable to toxoplasmic lymphadenitis. **Conclusions** : When FNAC result of solitary cervical lymphadenitis is obscure, the excisional biopsy and serologic test for toxoplasma is always helpful for establishing diagnosis of toxoplasmosis. (J Clinical Otolaryngol 2012;23:237-242)

KEY WORDS : Toxoplasmosis · Biopsy · Lymphadenitis.

서 론

육아중성 림프절염의 원인을 비감염성 질환 및 감염성 질환으로 구분할 때 톡소포자충증(Toxoplasmosis)

논문접수일 : 2012년 9월 28일
논문수정일 : 2012년 10월 15일
심사완료일 : 2012년 11월 9일
교신저자 : 박준호, 701-600 대구광역시 동구 신암4동
대구파티마병원 이비인후과
전화 : (053) 940-7258 · 전송 : (053) 954-7417
E-mail : jhpark@fatima.or.kr

에 의한 림프절염도 육아중성 림프절염의 주요한 감염성 원인으로 고려된다.¹⁾ 톡소포자충(*Toxoplasma gondii*)에 의해 발생하는 감염성 기생충 질환은 항체 양성률에 의한 유병률이 지역에 따라서 다양하게 나타나는데 전세계적으로 약 33% 정도이며²⁾ 우리나라의 경우는 약 7% 정도로 다른 나라에 비해서 낮은 것으로 추정되나³⁾ 최근 해외 여행의 증가, 애완동물의 사육으로 인해 유병률이 점차 증가할 것으로 예측된다. 감염시에는 대부분이 특별한 증상이 없으나 증상이 발현되는 경우에는 독립적인 경부 림프절 종대가 가장 흔하므로⁴⁾ 경부 림프절 종대를 주소로 내원한 환자에서 세침흡인세포검사 혹은

절개생검이 필요하게 된다. 특히 톡소플라즈마 림프절염은 세포조직학적 진단과 함께 혈청학적으로 항체 양성인 진단 되어야 한다.^{4,5)} 경부 림프절염으로 내원한 환자에서 톡소플라즈마 항체를 기본적으로 검사하지는 않으며 일반적으로 항체 양성인 톡소플라즈마 림프절염에서 전형적인 병리 조직학적 소견이 확인될 가능성은 85~95%라고 하므로⁶⁾ 저자들은 혈청학적 양성인 톡소플라즈마 림프절염 환자에서 후향적인 의무기록 분석을 하여 세침흡인세포검사와 절개생검의 민감도와 양성예측도를 기존 문헌과 비교하였고 세침흡인세포검사만으로 진단적인 경우에는 후속해서 항체검사를 하게 되어서 절개생검의 빈도를 감소시킬 수 있다는 보고도 있어서⁷⁻⁹⁾ 세침흡인세포검사가 단독적인 효용성을 보이는지도 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

2007년 3월에서 2012년 8월까지 경부 림프절 종대를 주소로 내원한 환자들 중에서 세침흡인세포검사 혹은 절개생검을 단독으로 검사하거나 두 가지 모두 검사하고 감염내과에서 시행한 톡소플라즈마에 대한 혈청학적 검사인 ELISA(enzyme linked immunosorbent assay) 검사에서 톡소플라즈마에 대한 항체(*Toxoplasma-specific-IgM*)가 양성으로 확인되어 급성기 감염으로 진단된 경우들에서 후향적인 의무기록 분석을 하였다. 환자들의 진료의 방법은 1) 세침흡인세포검사결과가 림프절염 혹은 괴사소견이고 결핵에 대한 중합효소연쇄반응 검사에서 음성인 경우, 2) 세침흡인세포검사결과가 진단적이지 않아서 추가적인 절개생검을 하거나 절개생검을 단독으로 했을 때의 결과가 육아종성 림프절염이며 결핵에 대한 중합효소연쇄반응 검사에서 음성인 경우를 대상으로 하여 추가적인 감염내과 진료를 하였고 감염내과 진료에서 육아종성 염증에 대한 추가적인 검사를 했으며 여기에 톡소플라즈마에 대한 혈청학적 검사인 ELISA 검사가 포함 되었다. 톡소플라즈마 항체가 양성이면서 세침흡인검사 혹은 절개생검을 했던 총 환자의 수는 12명으로 남자는 1명 여자가 11명이었고, 연령분포는 33세에서 59세로 평균 연령은 43세였으며, 세침흡인세포검사(FNAC)를 시행한 경우는 11예, 절개생검을 시행한 경우

는 5예로 세침흡인검사와 절개생검을 같이 시행한 경우는 4예였고 세침흡인세포검사(FNAC)만 시행한 경우는 7예, 절개생검만 시행한 경우는 1예였다(Table 1). 후향적인 방법으로 세침흡인세포검사와 절개생검의 민감도와 양성예측도를 확인하기 위한 조직소견의 양성판정은 톡소플라즈마 림프절염의 특징적인 세가지 징후(반응성 여포증식, 상피모양조직구의 불규칙한 군집, 단핵구양 B세포의 국소적 동 모양 확장)를¹⁰⁾ 확인할 수 없는 경우에도 1) 세침흡인세포검사는 육아종성 림프절염의 괴사소견으로 나올 때를 양성으로 판정 하였고, 2) 절개생검에서는 특징적인 세가지 징후가 모두 없어도 단핵구양 B세포의 증식 혹은 미세육아종 형성이 있는 경우에 진단적인 의미가 있는 상태로 판정 하였다. 톡소플라즈마 림프절염으로 진단된 환자들은 반응성 증식증과 Kikuchi 림프절염과 같이 특별한 치료가 필요 없는 경우가 많지만 임신 가능성이 있는 3명을 포함한 오한 및 발열이 있는 환자 4명에서는 Septrin(Sulfamethoxazole/Trimethoprim 480 mg)을 1회 2정씩 1일 2회로 2주간 투약을 하고 치료를 종결하였다.

결 과

환자들의 림프절 종대의 임상양상 및 조직소견은 Table 1에 정리 하였으며 혈청학적 양성인 경우의 세침흡인세포검사의 결과분석은 Table 2에 기술 하였고 절개생검에 따른 세침흡인세포검사의 결과분석은 Table 3에 표시 하였다. 환자들의 림프절 종대의 부위는 level V가 7예로 가장 많았고, level I이 4예, level III이 3예, level II가 2예로 분포 했으며 다발성인 경우가 7예로 평균 2.08개의 림프절 종대가 있었고 크기는 1~3 cm의 분포로 평균 1.675 cm였다(Table 1). 세침흡인세포검사서 괴사소견 및 육아종성 림프절염으로 나온 경우는 11예 중 4예로 36.3%였으며 절개생검에서 단핵구양 B세포의 증식 혹은 미세육아종 형성이 확인되어서 의미 있게 판정한 경우는 5예 중 5예로 100%였다(Fig. 1). 혈청학적 양성인 경우에서 조직소견에 대한 판정을 하는 것이므로 혈청학적 음성인 경우는 없는 상황으로 세침흡인세포검사의 특이도와 음성예측도는 구할 수 없었으며 혈청학적 양성일 때 세침흡인세포검사의 민감도는

Table 1. Clinical and histopathological data of FNAC and excisional biopsy results with seropositive (ELISA) toxoplasma lymphadenitis

No	Sex	Age	Location	Number	Size (largest)	FNA	Excisional biopsy	ELISA
1	M	47	Right (level III, V)	3	3 cm	Necrosis	MBH	+
2	F	58	Left (level V)	2	1.5 cm	RH	Microgranuloma	+
3	F	45	Right (level I, II, V)	6	1.8 cm	RH	None	+
4	F	40	Right (level V, postauricular)	3	1 cm	None	Non-caseating granuloma	+
5	F	39	Left (level V)	1	2 cm	RH	None	+
6	F	52	Submental	1	1 cm	RH	None	+
7	F	33	Left (level III)	2	1.8 cm	Necrosis	MBH	+
8	F	41	Right (level II, III)	2	2 cm	Granulomatous lymphadenitis	Microgranuloma	+
9	F	39	Submental	1	1.8 cm	Necrosis	None	+
10	F	59	Right (level V)	2	1 cm	RH	None	+
11	F	34	Submental	1	1.5 cm	RH	None	+
12	F	32	Right (level V)	1	1.7 cm	RH	None	+

+ : all cases are Toxoplasma specific ELISA positive. MBH : Monocytoid B-cell hyperplasia, RH : Reactive hyperplasia

Table 2. Analysis of the FNAC results for Toxoplasma specific ELISA positive cases

FNAC*	No. of positive for toxoplasma ELISA	No. of negative for toxoplasma ELISA	Total
+	4	0	4
-	7	0	7
Total	11	0	11

* : The fine needle aspiration cytology of positive in necrosis or granulomatous lymphadenitis and negative in reactive hyperplasia. + : positive, - : negative

Table 3. Analysis of FNAC results for consecutive positive excisional biopsy cases

FNAC*	No. of positive for excisional biopsy [†]	No. of negative for excisional biopsy [†]	Total
+	3	0	3
-	1	0	1
Total	4	0	4

* : The fine needle aspiration cytology of positive in necrosis and negative in reactive hyperplasia ; + : positive ; - : negative, † : the excisional biopsy results was positive in monocytoid B-cell hyperplasia or microgranuloma, negative in others

36.3%(4/11), 양성예측도는 100%(4/4)로 나타났다(Table 2). 세침흡인세포검사와 절개생검을 모두 시행한 4예에서 세침흡인세포검사의 의미 있는 판정이 나온 경우는 4예 중 3예로 여기에서도 절개생검에서 음성인 결과가 없기 때문에 절개생검과 같이 시행한 세침흡인세포검사의 특이도와 음성예측도는 구할 수 없었고 세침흡인세포검사의 민감도는 75%(3/4), 양성예측도는 100%(3/3)로 나타났다(Table 3).

고 찰

톡소포자충증(Toxoplasmosis)은 원충류인 톡소포자충(*Toxoplasma gondii*)의 난포낭(oocyst)이나 빠른분열소체(tachyzoite) 또는 느린분열소체(bradyzoite)를 섭취했을 때 감염된다. 유병률이 전세계적으로 약 33%정도이며,²⁾ 우리나라는 약 7%정도로 다른 나라에 비해서 낮은 것으로 보고 되는데,³⁾ 국내에서는 1979년 톡소포자

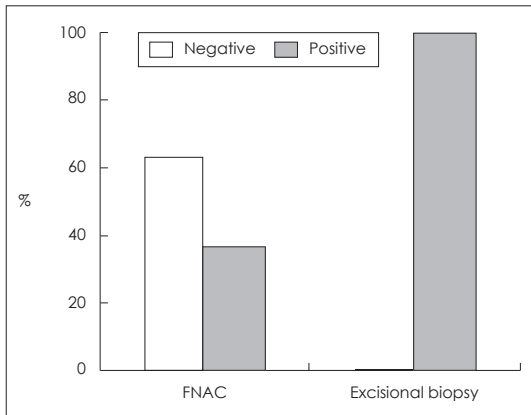


Fig. 1. Pathologic results of Fine needle aspiration cytology (FNAC) and excisional biopsy in seropositive toxoplasmic lymphadenitis.

충증 3예를 보고한 이후 몇 부위의 증례가 보고 되었고, 이 중 경부 림프절염은 증례보고들을 모아보면 10예 정도임을 알 수 있다.⁶⁾ 선천성 톡소포자충증은 불현성 감염이 75%정도 이며,¹¹⁾ 면역기능의 저하시에 증상이 나타날 수 있으므로 유병률이 높은 지역에서는 임신시에 감염여부를 검사할 것을 권유하고 임신 중에 감염되지 않도록 보건교육을 하고 있다.¹²⁾ 후천적 감염에서는 다양한 임상양상을 보이는데 가장 흔한 양상은 편측의 경부 림프절 종대이며 주로 후경부 림프절에서 발생하는데, 원인미상의 림프절 종대의 5~15%에서 톡소포자충증이 원인이 되는 것으로 알려져 있다.^{4,13)} 후경부에 발생하는 종괴로 비특이적 반응성 림프절염, 결핵성 림프절염, 전염성 단핵구증, kikuchi 병, 전이성 압중, 림프종 등과 감별하여야 한다. 톡소플라즈마 림프절염의 진단에는 톡소 포자충을 직접 동정 하거나 배양하는 방법, 혈액학적 검사 방법, 병리조직학적 검사방법과 혈청학적 검사방법 등이 진단에 이용되고 있는데, 직접 충체를 동정하는 것이 매우 어려우며, 혈액학적으로는 일부에서만 이행성 림프구, 호산구 증식증의 비특이적인 소견이 나타난다.¹⁴⁾ 병리조직학적 소견으로 Lin 등은 반응성 여포증식, 상피모양조직구의 불규칙한 군집, 단핵구양 B세포의 국소적 동 모양 확장 등의 세가지 징후가 톡소플라즈마 림프절염의 진단에 높은 특이도가 있음을 보고 하였고,¹⁰⁾ 추가적인 혈청학적 검증이 진단에 중요하다고 하였다.^{4,5)} 최근 병리조직학적 검사의 일환으로 세침흡인세포검사

가 비침습적이며 가격효율이 좋아서 유용성이 높아지는데, 톡소플라즈마 감염에서 세침흡인세포검사를 하는 것이 초기검사로서 림프종과 악성종양을 배제할 수 있다는 점에서 유용하다는 보고도 있으며,^{7,9)} 세침흡인세포검사에서 육아종성 림프절염이 확인되면 추가적인 절개생검을 하는 것이 진단에 도움이 된다고 한다.⁹⁾ 혈청학적 검사법으로는 Sabin-Feldman dye test, 간접형광항체법, 혈구응집검사법, ELISA(enzyme linked immunosorbent assay) 등이 이용되고 있으며,¹⁵⁾ 그 중 가장 많이 사용되는 ELISA에 의한 항체 확인을 보면 IgM은 감염초에 나타나서 4~6개월 후 사라지고 IgG는 감염 후 14~21일경에 양성반응을 보이며 평생 동안 유지된다. 그러므로 IgM은 최근 감염을 나타내는 특이적인 지표이다. 또한 IgG 결합활성(toxoplasma IgG avidity)이 급성기에는 낮고 성숙과정에서 높아지므로 IgG 결합활성이 낮은 경우에도 급성기 감염을 진단할 수 있다.^{16,17)} 그 외에도 톡소플라즈마 DNA에 대한 Burg 등의 방법으로 중합효소연쇄반응(PCR)을 이용하여 진단을 하기도 한다.^{10,18)} 병리 조직학적으로 톡소플라즈마 림프절염의 징후가 관찰되는 경우에는 혈청학적 검사를 하면 약 80~90%에서 항체 양성률을 보인다. 또 항체가 양성일 경우에 85~95%에서 전형적인 병리 조직학적 소견을 보인다.⁶⁾ 그러므로 톡소플라즈마 림프절염의 진단은 병리조직학적 소견과 혈청학적 소견의 보완으로 확진 해야 하고, 림프절의 생검이 통상적으로 혈청학적 검사보다 선행하므로 톡소플라즈마 림프절염의 조직소견을 잘 이해하는 것이 진단에 중요하다.⁴⁾

무증상인 경우에는 특별한 치료가 필요 없으며 증상이 있는 경우는 대부분 증상에 따른 대증요법으로 치료한다. 그러므로 면역기능이 정상인 경우에는 톡소플라즈마 림프절염으로 확진된 경우에 추가적인 치료를 하지 않는 경우가 많고, 임신부 혹은 면역기능이 저하된 경우나 전신질환인 경우에 일차적 선택제인 pyrimethamine 과 sulfadiazine 병용요법으로 좋은 효과를 보는 경우가 있고,⁶⁾ co-trimoxazole(trimethoprim-sulfamethoxazole)로 효과를 볼 수 있다는 보고도 있다.¹⁹⁾

톡소플라즈마 림프절염의 특징적인 세가지 징후(반응성 여포증식, 상피모양조직구의 불규칙한 군집, 단핵구양 B세포의 국소적 동 모양 확장)와 중합효소연쇄반

응을 이용해서 톡소플라즈마 DNA를 검출하는 방법을 연계한 문헌을 보면 특징적인 세가지 징후의 민감도는 62.5%, 특이도는 91.3%, 양성예측도는 83.3%, 음성예측도는 77.7%를 보인다고 하는데¹⁰⁾ 본 연구의 절개생검의 민감도는 100%이고 세침흡인세포검사의 민감도는 항체 양성인 경우에서 36.3%, 절개생검이 양성일 때는 75%이었고 양성예측도는 모두에서 100%를 나타내었다. 결과적으로 보면, 톡소플라즈마 항체가 양성인 환자에서 절개생검과 세침흡인세포검사의 민감도를 확인하는 것은 이런 조직소견이 실제 항체 양성률을 얼마나 따라가는지를 확인하는 것인데 본 연구는 특히 가설에서부터 차이가 있기 때문에 절개생검의 민감도가 100%로 나왔다고 본다. 즉 이미 모두 항체가 양성인 경우이며 특징적인 세가지 징후가 없어도 조직소견을 양성으로 진단하였으므로 진단기준이 좀 더 포괄적이었기 때문에 더 높은 민감도가 나왔다고 본다. 또한 본 연구에서는 항체가 양성인 경우만을 이용해서 역으로 세침흡인세포검사와 절개생검의 결과를 판정했기 때문에 세침흡인세포검사의 양성예측도가 100%라는 것으로 톡소플라즈마 림프절염을 진단하기에 적절한 방법으로 보면 안된다. 절개생검이 양성일 때 세침흡인세포검사의 양성예측도가 100%인 것은 세침흡인세포검사가 양성결과일 때는 절개생검을 해야 할 가능성이 더 높아진다는 것을 의미하며 즉 세침흡인세포검사 결과만으로는 진단적이지 않아서 절개생검의 빈도를 감소시킬 수는 없다고 할 수 있다. 그리고 항체양성일 때 세침흡인세포검사의 양성예측도가 100%인 것은 세침흡인세포검사가 양성결과이면 톡소플라즈마 항체검사를 추가적으로 하는 것을 결정하는데 도움이 된다는 것으로 판단해야 한다.

본 연구의 결과를 종합하면, 세침흡인세포검사 단독으로는 민감도가 낮아서 톡소플라즈마 림프절염을 진단하기에는 부족하지만 양성예측도가 100%로서 세침흡인세포검사가 양성이면 다음검사로 톡소플라즈마 항체에 대한 혈청검사를 계획하거나 절개생검을 결정하는데 도움이 된다고 할 수 있다. 독립적인 경부 림프절염의 진단에서 세침흡인세포검사가 비교적 안전하고 가격효용이 높으며 시행하기가 쉬운 방법이지만, 육아종성 림프절염으로 진단이 될 때, 특히 톡소플라즈마 림프절염의 경우에는 민감도가 높은 절개생검이 더 좋은 진단

의 수기가 되겠으며 만약 세침흡인세포검사서 양성의 소견이 나온다면 다음 검사로는 이 비교의 전제조건이 톡소플라즈마 항체 양성인 경우였던 것처럼 톡소플라즈마 항체검사를 하는 것이 가장 정확한 것으로 보여진다.

결론

최근 세침흡인세포검사가 경부 림프절 종대에서 보편적인 검사로 시행되고 있지만, 독립적인 경부 림프절 종대에서 세침흡인세포검사만으로는 톡소플라즈마 림프절염을 진단하기는 어렵다. 세침흡인세포검사 소견이 반응성 증식증 혹은 육아종성 염증으로 나온 경우에는 증상의 진행경과에 따라서 다르겠지만, 다양한 육아종성 림프절염에 대한 원인을 감별하기 위해서 절개생검을 하는 것이 민감도가 높아서 좋을 것이고, 특히 톡소플라즈마 림프절염을 확인하기 위해서는 톡소플라즈마 혈청검사를 하는 것이 도움이 될 것 이다. 결과적으로 톡소플라즈마 림프절염의 진단에는 세침흡인세포검사의 결과만을 보는 것 보다는 절개생검과 톡소플라즈마 항체검사가 중요한 위치를 차지하고 있음을 간과하지 않아야 한다.

중심 단어 : 톡소플라즈마 · 조직검사 · 림프절염.

REFERENCES

- 1) Asano S. *Granulomatous lymphadenitis. J Clin Exp Hematol* 2012;52(1):1-16.
- 2) Weiss LM, Dubey JP. *Toxoplasmosis: a history of clinical observations. Int J Parasitol* 2009;39(8):895-901.
- 3) Lee YH, Noh HJ, Hwang OS, Lee SK, Shin DW. *Seroepidemiological study of Toxoplasma gondii infection in the rural area Okcheon-gun, Korea. Korean J Parasitol* 2000; 38(4):251-6.
- 4) Tuzuner N, Doğusoy G, Demirkesen C, Ozkan F, Altas K. *Value of lymph node biopsy in the diagnosis of acquired toxoplasmosis. J Laryngol Otol* 1996;110(4):348-52.
- 5) Stansfeld AG. *The histological diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. J Clin Pathol* 1961;14(6):565-73.
- 6) Kim YH, Lee JH, An YH, Kim KH. *Three cases of toxoplasma lymphadenitis arising in the posterior neck: case report and literature review. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2006;49(1):102-5.
- 7) Viguer JM, Jimenez-Heffernan JA, Lopez-Ferrer P, Gonzalez-Peramato P, Vicandi B. *Fine needle aspiration of toxoplasmic (Piringer-Kuchinka) lymphadenitis: a cytohistologic correlation study. Acta Cytol* 2005;49(2):139-43.

- 8) Gupta RK. *Fine needle aspiration cytodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Acta Cytol* 1997;41(4):1031-4.
- 9) Chen X, Remotti F, Tong GX, Gorczyca E, Hamele Bena D. *Fine needle aspiration cytology of subcutaneous toxoplasmosis: a case report. Diagn Cytopathol* 2010;38(10):716-20.
- 10) Lin MH, Kuo TT. *Specificity of the histopathological triad for the diagnosis of toxoplasmic lymphadenitis: polymerase chain reaction study. Pathol Int* 2001;51(8):619-23.
- 11) Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Renold DW. *Development of adverse sequela in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. Pediatric* 1980;66(5):767-74.
- 12) Hong SC, Yang HJ, Bae JM, Choi HS, Hwang HS, Oh HK, et al. *Seroprevalence and risk factors of Toxoplasma gondii infection in high school students in Cheju province. Korean J Prev Med* 2000;33(3):271-9.
- 13) Jones TC, Kean BH, Kimbal AC. *Toxoplasmosis lymphadenitis. JAMA* 1965;192:1-5.
- 14) Kim JW, Kim TY, Cho BH, Kim YM. *Two cases of parotid lymphadenitis by toxoplasmosis. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2005;48(3):394-7.
- 15) Durlach RA, Kaufer F, Carral L, Hirt J. *Toxoplasmic lymphadenitis-clinical and serologic profile. Clin Microbiol Infect* 2003;9(7):625-31.
- 16) Lappalainen M, Hedman K. *Serodiagnosis of toxoplasmosis. the impact of measurement of IgG avidity. Ann Ist Super Sanita* 2004;40(1):81-8.
- 17) Choudhury M, Pujani M, Jain A, Sehgal S. *Toxoplasma lymphadenitis diagnosed by fine needle aspiration cytology: a rare finding. Indian J Pathol Microbiol* 2012;55(1):134-5.
- 18) Burg JL, Grover CM, Puoletty P, Boothroyd JC. *Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, Toxoplasma gondii, by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol* 1989;27(8):1787-92.
- 19) Alavi SM, Alavi L. *Treatment of toxoplasmic lymphadenitis with co-trimoxazole: double-blind, randomized clinical trial. Int J Infect Dis* 2010;14 Suppl 3:e67-9.