

# 정상 면역 성인에서 발생한 Cryptococcus 림프절염 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 해부병리과학교실<sup>2</sup>, 샘 안양병원 내과<sup>3</sup>

현종진<sup>1</sup> · 최종환<sup>1</sup> · 박상훈<sup>1</sup> · 정혜원<sup>1</sup> · 정성주<sup>1</sup> · 기세윤<sup>1</sup> · 정희진<sup>1</sup> · 김우주<sup>1</sup> · 최정우<sup>2</sup> · 이주한<sup>2</sup> · 이나리<sup>3</sup> · 전승민<sup>3</sup>

## A Case Report on Cryptococcal Lymphadenitis in an Immunocompetent Adult Patient

Jong Jin Hyun, M.D.<sup>1</sup>, Jong Hwan Choi, M.D.<sup>1</sup>, Sanghoon Park, M.D.<sup>1</sup>, Hye Won Jeong, M.D.<sup>1</sup>

Sung Joo Jung, M.D.<sup>1</sup>, Sae Yoon Kee, M.D.<sup>1</sup>, Hee Jin Cheong, M.D.<sup>1</sup>, Woo Joo Kim, M.D.<sup>1</sup>

Jung Woo Choi, M.D.<sup>2</sup>, Joo Han Lee, M.D.<sup>2</sup>, Na Ri Lee, M.D.<sup>3</sup> and Soung Ming Jeon, M.D.<sup>3</sup>

Division of Infectious Disease, Departments of Internal Medicine<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, Korea University College of Medicine

Department of Internal Medicine<sup>3</sup>, Sam An Yang Hospital, Seoul, Korea

*Cryptococcus neoformans* is an organism that mainly causes opportunistic infection in immunocompromised patients. It can also cause various infections in immunocompetent patients, but cryptococcal lymphadenitis is rare. We have experienced a case of cryptococcal lymphadenitis in an immunocompetent adult patient who presented with cervical lymphadenopathy and fever that did not subside for 3 weeks. Neck and chest CT scan showed multiple lymph node enlargements with central low density and peripheral enhancement on both hilar, mediastinal, and right supraclavicular areas. Cryptococcus lymphadenitis was diagnosed by tissue biopsy, PAS and GMS stain, and culture. This case emphasizes that when an immunocompetent patient presents with lymphadenopathy, cryptococcal lymphadenitis should always be considered in the differential diagnosis.

**Key Words** : *Cryptococcus neoformans*, Cryptococcal lymphadenitis, Immunocompetent patient

## 서론

*Cryptococcus neoformans*는 피막이 있는 효모 양 진균으로, 비둘기 배설물, 썩은 나무 및 오염된 토양에서 흔히 발견되며(1, 2) 주로 면역 저하자에서 감염을 일으키는 것으로 알려져 있다. *C. neoformans*는 주로 호흡기를 통하여 인체에 침입하여(3) 혈행성 전파를 통하여 전신의 장기에 도달하게 되는데, 주로 중추신경계 및 림프 조직, 골격계, 전립선, 피부 등을 침범한다. *C. neoformans*는 정상 면역 성인에서도 감염을 일으킬 수 있으며, 주로 폐렴 및 피부 감염증의 형태로 나타나고, 파종성 감염증의 형

태로 나타난 보고도 있다. 국내에서는 정상 면역 환자에서 발생한 폐 cryptococcosis (4) 및 피부 cryptococcosis (5) 그리고 파종성 cryptococcosis (6)에 대한 보고가 있었다.

저자들은 발열을 주소로 내원한 정상 면역 성인 환자에서 림프절 조직 검사 및 조직 배양으로 진단한 cryptococcus 림프절염 1예를 경험하여 보고하고자 한다.

## 증례

건강하던 20세 남자가 3주 전부터 발열이 지속되어 개인 의원 및 응급실에서 해열제를 복용하였으나 호전이 없어 내원하였다. 환자는 마른 기침, 3주간 2 kg의 체중 감소 및 전신 쇠약감도 함께 호소하였다. 환자는 서울에 거주하고 기능공으로 공장에서 일하고 있었으며, 특별한 여행력은 없었다. 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 체온은 38.2℃, 맥박수 88회/분, 호흡수 20회/분이었으며, 급

Submitted 24 August, 2005, accepted 6 October, 2005

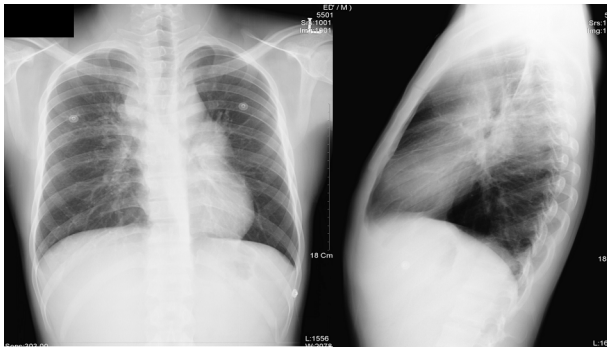
Correspondence : Hee Jin Cheong, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital

97 Gurodong-gil, Guro-gu, Seoul, 152-703, Korea

Tel : +82-2-818-6649, Fax : +82-2-837-1966

E-mail : heejinmd@korea.ac.kr



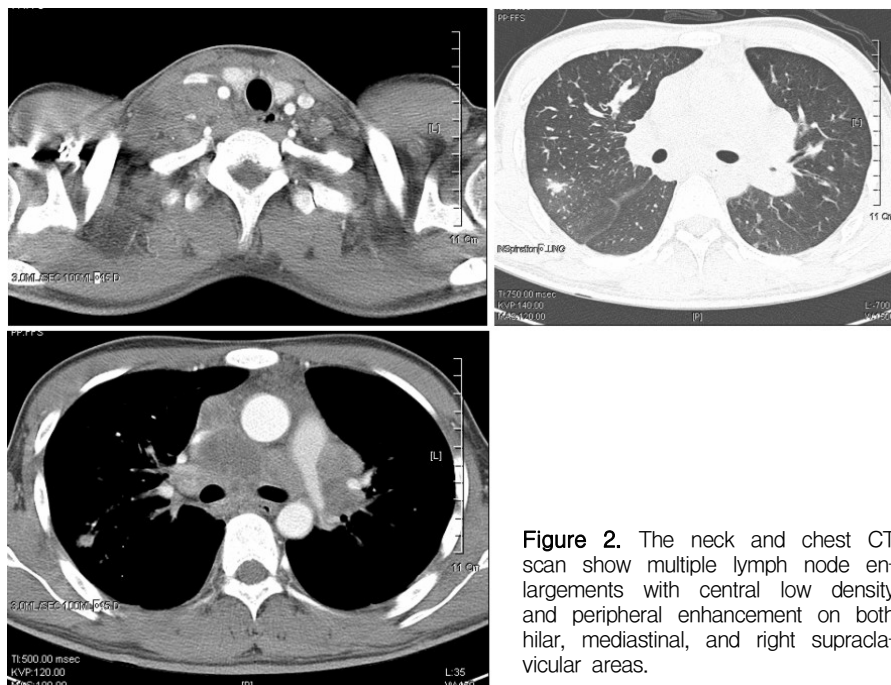
**Figure 1.** Mediastinal and hilar lymphadenopathy is suspected on the chest X-ray.



**Figure 3.** Yeast-like fungus is grown on the blood agar plate (left) and characteristic white mucoid colonies are observed on the Sabouraud-dextrose agar plate (right).

성 병색을 띄었고 우측 쇄골상부에 4×4 cm의 동통을 동반한 림프절이 촉진되었다. 흉부 검사상 grade III/VI의 범수축기 심잡음이 심첨부에서 들렸고, 복부 및 사지 검사상 특별한 이상은 없었다. 혈액 검사상 백혈구 10,900/ $\mu$ L (중성구 82.6%, 림프구 8.3%, 단핵구 7.8%, 호산구 1.1%, 호염구 0.2%), 혈색소 11.6g/dL, 혈소판 387,000/ $\mu$ L, 총 빌리루빈 1.2 mg/dL, AST/ALT 60/80 IU/L였다. 감염성 심내막염을 의심하여 내원 첫날 vancomycin과 gentamicin을 투여하기 시작하였으나 이후 심초음파상 승모판 탈출증 및 승모판 역류 소견 이외에 우측은 관찰되지 않았다. 흉부 방사선 단순 촬영상에서는 종격동과 폐문부의 림프절 비대가 의심되었고(Figure 1) 컴퓨터 단층 촬영상에서는 양측 폐문 및 종격동 그리고 우측 쇄골 상부에 중심부 저음영과 주변부 조영 증강을 보이는 다발성 림프절 종대가 관찰되었으며, 우측 폐 상엽에는 경계가 불분명한 작은 결절들이 관찰되었다(Figure 2).

입원 다음 날 우측 쇄골 상부의 림프절에서 조직 검사 및 조직 배양 검사를 시행하였다. 미생물 검사상 혈액한천배지에서 효모양 진균이 자라는 것이 의심되었으며, Sabouraud-dextrose agar plate에서는 특징적인 백색의 점액성 집락이 형성되었다(Figure 3). 조직검사 후 시행한 Hematoxylin and eosin (H&E) 염색상 특징적인 건락성 괴사를 동반하지 않은 만성 육아종성 염증이 관찰되었고 두꺼운 막을 갖고 있는 몇 개의 조그마한 원형의 효모균이 관찰되었다. Gomori Methenamine Silver



**Figure 2.** The neck and chest CT scan show multiple lymph node enlargements with central low density and peripheral enhancement on both hilar, mediastinal, and right supraclavicular areas.

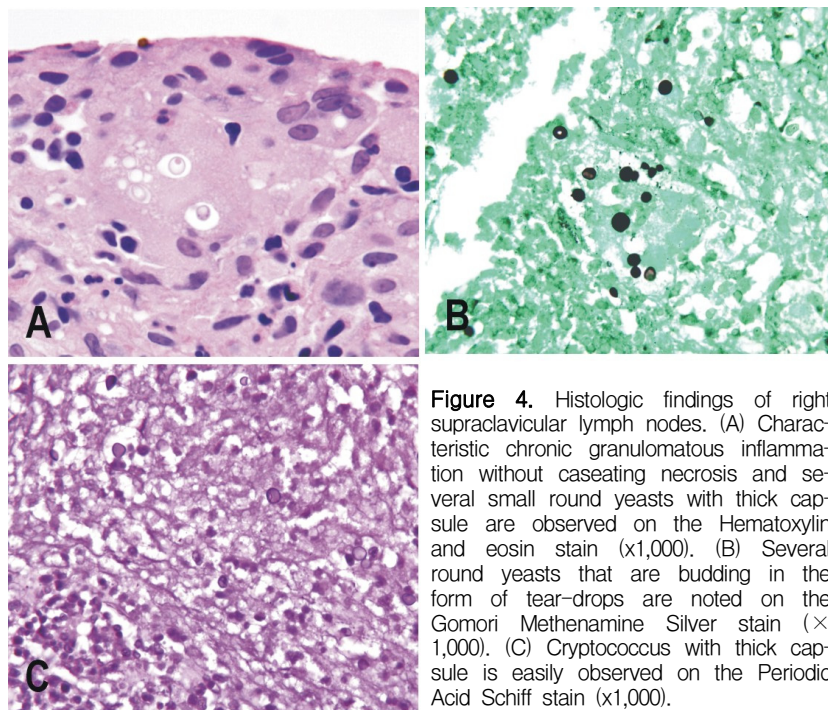
(GMS) 염색상 기저부가 좁은 눈물 양 형태로 발아하는 몇 개의 원형의 효모균이 관찰되었다. Periodic Acid Schiff (PAS) 염색상에서는 두꺼운 막을 갖고 있는 cryptococcus가 쉽게 관찰되었다(Figure 4). ELISA로 시행한 HIV 항체는 음성이었으며, HIV 항원(p24 Ag)도 음성을 보였다. 림프구 수는  $1617/\mu\text{L}$ 로 림프구 감소증을 보였으며 CD4/CD8 1.08로 정상 범위였다. IgG, A, M 역가 검사상 IgG 1520 mg/dL (정상치 650-1500), IgA 448 mg/dL (정상치 90-410)로 정상보다 조금 증가되어 있었고 IgM은 145 mg/dL (정상치 40-345)였다. 중추신경계 감염 여부를 확인하기 위하여 뇌 MRI 및 뇌척수액 검사를 시행하였으나 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았고 혈청 cryptococcal Ag은 음성이었다.

환자는 *C. neoformans*에 의한 림프절염으로 진단하여 IV amphotericin B 로 교체하였고, amphotericin B 투여 8일째부터 발열이 소실하였으나 투여 10일째부터 발열이 있어 약물에 의한 발열로 진단하여 amphotericin B를 중단하고 IV fluconazole 400 mg/일로 바꾸어 3일간 투여 후 fluconazole 400 mg/일 경구로 유지하여 퇴원하였고 현재까지 추적 관찰 중으로, 환자의 우측 쇄골 상부 림프절 비대는  $4 \times 4$  cm 정도로 축소되던 것이  $2 \times 2$  cm으로 줄어들었으며, 동통은 경감된 상태이고 발열은 없는 상태이다.

## 고 찰

Cryptococcus는 자연에 널리 산재해 있는 진균으로, 이로 인한 감염증은 국소적 병변을 형성하기도 하지만 전신으로 퍼져서 파종성 병변을 형성하기도 한다. 파종성 병변은 주로 세포성 면역 저하자(특히 HIV 감염자)에서의 기회감염으로 일어나는데, 스테로이드 치료, 당뇨, 육아종증, 림프계 악성질환 등도 이의 위험 인자가 된다(7-9). Cryptococcus는 호흡기를 통하여 인체에 들어와 폐에 병변을 만들고(3) 이후 혈행성 전파를 통하여 중추신경계, 피부, 림프조직 등을 침범하게 된다. 폐 병변에 의한 증상은 무증상 감염에서부터 심한 폐렴, 호흡 부전에 이르기까지 다양하며 방사선 검사에서는 폐 결절, 종괴, 림프절 비대, 흉수, 동공형성 등 여러 모양을 보일 수 있다. 중추 신경계 증상은 대개 서서히 진행하며 호전과 악화를 반복하는 만성적인 경과를 밟고 두통, 오심, 의식 저하 및 정신 착란을 보인다. 피부에는 구진이나 홍반, 궤양 등을 형성하기도 하며, 림프 조직 등에 염증을 일으키기도 한다.

정상 면역을 갖고 있는 성인에게 감염을 일으키는 경우, 증상은 대개 나타나지 않는데, 증상 발현의 유무는 1차 감염시 흡입 또는 감염된 cryptococcus의 양과 관계가 있다(10). 아무런 호흡기 증상이 없었던 사람들을 부검한



**Figure 4.** Histologic findings of right supraclavicular lymph nodes. (A) Characteristic chronic granulomatous inflammation without caseating necrosis and several small round yeasts with thick capsule are observed on the Hematoxylin and eosin stain ( $\times 1,000$ ). (B) Several round yeasts that are budding in the form of tear-drops are noted on the Gomori Methenamine Silver stain ( $\times 1,000$ ). (C) Cryptococcus with thick capsule is easily observed on the Periodic Acid Schiff stain ( $\times 1,000$ ).

결과 폐와 폐문부 림프절에 cryptococcus가 종종 발견되었는데 이러한 병변이 추후에 면역이 저하되면 감염증을 일으키는 병발소가 된다(11, 12). Cryptococcus가 정상 면역 성인에서 감염을 일으키는 경우 드물게는 파종성 감염증의 형태로도 나타나지만 주로 폐렴 및 피부 감염증과 같이 국한된 형태로 나타난다. 이는 세포면역이 건재하여 육아종을 형성함으로써 감염증을 효과적으로 국한시키기 때문이다. Cryptococcus에 의한 림프절염의 경우, HIV환자나 IV drug user에서 종종 발생하는 것으로 되어 있으나 정상 면역을 갖고 있는 사람에게서 단독으로 cryptococcus 림프절염이 나타나는 경우는 매우 드물어 전세계적으로도 몇 예만이 보고되고 있을 뿐이다(13, 14). Cryptococcus에 의해 감염된 림프절은 다양한 형태로 나타날 수 있는데 조직구만 관찰되기도 하고 육아종을 형성하기도 하며 때로는 석회화를 동반하기도 한다. 본 예에서는 환자가 정상면역을 통하여 육아종성 병변을 형성하여 국한된 림프절염이 형성 되었고, 흉부 컴퓨터 단층촬영상 관찰되는 우측 폐 상엽의 경계가 불분명한 작은 결절들은 cryptococcus가 폐에 전이된 것일 가능성도 있다. 조직검사를 통하여 확인하지는 못하였으나 폐 cryptococcus도 같이 있었을 것으로 의심된다.

진단은 배양 검사로 미생물을 동정하거나 조직검사에서 미생물을 확인함으로 이루어진다. 진단을 위해 혈청학적 검사를 사용할 수 있는데, latex agglutination 검사나 ELISA로 cryptococcus의 피막 항원을 검출하는 것이다. 조직 병리 검사에서는 일반 H&E 염색에서는 잘 관찰되지 않는데, PAS 염색이나 Methenamine silver 염색에서 특징적인 피막이 잘 보이는 효모양 구균으로 관찰된다.

결론적으로, 정상 면역을 갖고 있는 사람에게서 단독으로 cryptococcus 림프절염이 나타나는 경우는 매우 드물어 대개는 결핵이나 림프구성 악성질환을 먼저 의심하게 되는데, 이러한 경우 세포 세침 검사가 진단에 도움이 될 수 있으며(8, 15), 이것으로 진단이 되지 않을 경우 조직 검사도 필요하다. 진단이 늦어져 cryptococcus에 의한 뇌수막염이 병발된 것을 간과하게 되면 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 임상적으로 의심하는 것이 가장 중요하다고 할 수 있으며 림프절염으로 내원한 정상 면역 환자에게서도 cryptococcus에 의한 감염이 일어날 수 있고 림프절염으로도 나타날 수 있다는 것을 염두에 두어야 할 것이다.

## 요 약

*Cryptococcus neoformans*는 주로 면역 저하 환자들에게서 감염을 일으키는 진균으로, 정상 면역 환자에서도 여러 가지 감염 증을 일으킬 수 있으나 그 중 cryptococcus 림프절염은 아주 드물다. 저자들은 경부 림프절 종대와 3주간 지속되는 발열을 주소로 내원한 정상 면역 환자에서 발생한 cryptococcus 림프절염 1예를 경험하여 보고하고자 한다. 경부와 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 양쪽 폐문 및 종격동 그리고 우측 쇄골 상부에 중심부 저음영과 주변부 조영증강을 보이는 다발성 림프절 종대가 관찰되었다. 우측 쇄골 상부의 림프절 조직 검사와 PAS, GMS 염색, 그리고 조직 배양 검사를 통하여 *Cryptococcus neoformans*에 의한 림프절염을 진단할 수 있었다. 이와 같이 정상 면역 환자에게서도 cryptococcus에 의한 감염이 일어날 수 있으며 림프절염으로도 나타날 수 있다는 것을 항상 염두에 두어야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Ruiz A, Fromtling RA, Bulmer GS: *Distribution of Cryptococcus neoformans in a natural site. Infect Immun* 31:560-3, 1981
- 2) Lazera MS, Pires FD, Camillo-Coura L, Nishikawa MM, Bezerra CC, Trilles L, Wanke B: *Natural habitat of Cryptococcus neoformans var. neoformans in decaying wood forming hollows in living trees. J Med Vet Mycol* 34:127-31, 1996
- 3) Powell KE, Dahl BA, Weeks RJ, Tosh FE: *Airborne Cryptococcus neoformans: particles from pigeon excreta compatible with alveolar deposition. J Infect Dis* 125:412-5, 1972
- 4) Lyu SH, Lim JS, Yu DS, Shin WH, Lyu IY, Yun SJ, Lee JH, Hwang SC: *A case of pulmonary cryptococcosis in healthy person. Tuberc Respir Dis* 43:102-7, 1996
- 5) Lee MK, Kang HC, Hahm JH, Kook HI: *Two Cases of Primary Cutaneous Cryptococcosis. Korean J Dermatol* 28:216-21, 1990
- 6) Park SH, Choi SM, Kim YR, Lee DG, Kim SI, Wie SH, Kim MS, Jung JH, Choi JH, You JH, Lee KY, Shin WS, Kang MW: *A case of disseminated cryptococcosis in an immunocompetent adult. Infect Chemother* 36:245-50, 2004
- 7) Lerner CW, Tapper ML: *Opportunistic infection complicating acquired immune deficiency syndrome. Clinical features of 25 cases. Medicine (Baltimore)*

- 63:155-64, 1984
- 8) Jayaram G, Chew MT: *Fine needle aspiration cytology of lymph nodes in HIV-infected individuals. Acta Cytol* 44:960-6, 2000
  - 9) Das BP, Panda PL, Mallik RN, Das B: *Cryptococcal lymphadenitis and meningitis in human immunodeficiency virus infection-a case report. Indian J Pathol Microbiol* 45:349-51, 2002
  - 10) Baker RD, Haugen RK: *Tissue changes and tissue diagnosis in cryptococcosis: a study of 26 cases. Am J Clin Pathol* 25:14-24, 1955
  - 11) Baker RD: *The primary pulmonary lymph node complex of cryptococcosis. Am J Clin Pathol* 65: 83-92, 1976
  - 12) Garcia-Hermoso D, Janbon G, Dromer F: *Epidemiological evidence for dormant Cryptococcus neoformans infection. J Clin Microbiol* 37:3204-9, 1999
  - 13) Wu JM, Lee CY, Huang LM, Lin KH, Hsieh KH, Wu MZ: *[Disseminated cryptococcosis mimicking lymphoreticular malignancy: report of one case]. Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 31:196-201, 1990
  - 14) Mohanty SK, Vaiphei K, Dutta U, Singh K: *Granulomatous cryptococcal lymphadenitis in immunocompetent individuals: report of two cases. Histopathology* 42:96-7, 2003
  - 15) Lee MY, Chung JH, Shin JH, Hwang TJ, Kim KS, Lee JH, Nam JH, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Choi C: *Lymphonodular cryptococcosis diagnosed by fine needle aspiration cytology in hyper-IgM syndrome. A case report. Acta Cytol* 45:241-4, 2001