

전자현미경 검사에 의해 확진된 균상식 육종(Mycosis fungoides) 1예

권태정·김정숙·이유복
(연세대학교 의과대학 병리학교실)

A Case of Mycosis fungoides Confirmed by Electron Microscopy

T. J. Kwon, M. D., C. S. Kim, M. D. and Y. B. Lee, M. D.
(Department of Pathology, Yonsei University, College of Medicine)

Abstract

Mycosis fungoides is an uncommon, chronic fatal disease of lymphoreticular system associated with primary skin involvement for many years and terminating as a malignant lymphoma with involvement of lymph nodes and viscerae.

On occasion it simulates numerous other nonspecific benign skin lesions, thus it may be impossible to decide whether the infiltrate represents early mycosis fungoides or nonspecific on the histopathologic ground alone.

A case of mycosis fungoides was confirmed by electron microscopy and reported here.

The patient was 69-years-old male who had suffered from erythematous scaly eruption on the whole body since 10 years.

Skin biopsies of 4 times showed focal ulceration with chronic nonspecific inflammation and polymorphic cell infiltration in lower dermis, thus possibility of mycosis fungoides could not be completely ruled out.

Electron microscopically several atypical lymphoid cells, which had a large cerebriform nucleus with peripheral condensation of dense chromatin and scant cytoplasm, were noted in the upper dermis. Intraepidermal infiltration of these atypical cells was also seen. It was thought that the electron microscopic study may be very helpful to differentiate equivocal mycosis fungoides from the nonspecific dermatosis.

서론

균상식 육종은 처음에 피부병변으로 시작하여 결국 임파절을 비롯한 비장, 신장, 소화기계등 내부장기로 파급되고 때로는 악성 임파종으로 변형되기도 하는 임파망상계의 악성질환이다.^{1,2)} 균상식 육종의 진행 과정을 보면 eczematous stage, plaque stage, tumor stage의 셋으로 구분되고 초기단계인 eczematous stage 때는 습진성 피부염, 건선 (psoriasis), para-

psoriasis variegata, poikiloderma atrophicum vasculare, parapsoriasis en plaque, 곤충교상, 편평태선등의 비특이적인 양성 피부질환과 흡사하여,^{3,4)} 임상적 또는 병리조직학적으로 감별진단이 매우 어려운 경우가 있다.

균상식 육종의 조직학적 소견은 이미 잘 알려져 있고,^{2,4,5)} 소위 mycosis cell에 대한 전자현미경적 연구도 간혹 행하여진바 있어^{1,6,7)} 그 미세구조적 특징이 관심을 끌고 있다.

최근 본교실에서는 4 차례의 피부 생검상 비특이성 피부염, 약물성 발진 또는 조기의 균상식 육종의 의심되어 전자현미경 검사를 시행한바 특징적인 중앙세포를 발견함으로써 균상식 육종으로 진단할 수 있었던 증례를 경험하여 이를 보고하고, 균상식 육종의 진단에 있어서 mycosis cell의 진단적 가치와 전자현미경의 효용도를 고찰해 보고자 한다.

증례

A. 임상적 소견

환자: 이○익, 남자, 69세

현병력: 10년전부터 전신에 홍반성 피부병변이 있어서 4년전인 1976년에 두차례의 피부생검을 시행한 결과 만성피부염이나 균상식 육종의 가능성도 완전히 배제할 수 없는 것으로 진단되어 2년전부터 bleomycin, vincristin, prednisolone 등의 화학약품으로 치료를 받아왔다. 그후 1981년에 대상포진(herpes zoster)이 발생하였고, 이를 계기로 다리와 둔부에서 재생검한 결과 종전과 마찬가지로 만성 비특이성 염증에 있으면서 소수의 비정상적인 세포가 관찰되어 전자현미경 검사를 실시하였다.

이학적소견: 1976년 당시에는 전신에 천천히 진행되는 scaling eruption이 있었고, 1981년에는 scaling patch 이외에도 다수의 암갈색 plaque가 관찰되었다. 또한 좌측 손, 팔, 등 및 후두부와 우측 안면부에 완두콩 크기의 농포와 소포가 발견되어 대상포진이 속발된 것으로 생각되었다.

검사소견: 혈액소견상 총백혈구수는 $4900/\text{mm}^3$ 으로 stab. 3%, seg. 49%, lympho. 46%, eosino. 1%, baso. 1%였고, Hgb 11.1gm%, Hct 32.1, ESR 20mm/hr으로 정상 범위내에 있었다. 노분석 검사에서 당이 소량 나왔고, 골수 도말표본에서는 적혈구 증식과 함께 거대적아구가 관찰되었으며 흉부 X-선 촬영에서는 별 이상이 없었다.

B. 병리조직학적 소견

1. 광학현미경 소견

1차생검: 진피 상부에 만성 비특이성 염증세포의 침윤과 섬유화 및 다수의 melanophages를 볼 수 있었다. (Fig. 1).

2차생검: 피부에 부분적으로 궤양이 있으면서 진피 하부에 각종 비특이성 염증세포의 침윤을 보이고 드물게는 핵이 크고 염색질이 진한 이상세포가 출현하여 균상식 육종의 가능성도 생각할 수 있었다.

3차생검: 진피 상부에 만성 비특이성 염증세포가 미만성으로 침윤되어 있고, 2차생검때와 같은 모양의 이상세포가 진피와 상피에 침윤되어 있어 조기의 균상식 육종이나 약물성 발진으로 생각되었다. (Fig. 2)

4차생검: 진피 상부에 만성 비특이성 염증 세포와 melanophage의 심한 침윤으로 약물성 발진으로 진단되었다.

2. 전자현미경 소견

전자현미경 검사에서 비정형림파계 세포(atypical lymphoid cells)가 진피 상부에 단독으로 또는 소집단을 이루면서 분포되어 있는 모습을 볼 수 있었는데 이들 세포는 핵이 크고, 핵막의 함입이 심하여 핵 모양이 매우 불규칙한 뇌형상(cerebriform)이었고, 염색질이 핵막에 면하여 농축되어 있었으며 간혹 뚜렷한 핵인이 관찰되었다. 세포 표면에는 다수의 미세융모돌기가 돌출되어 있었고, 세포질의 양은 비교적 적으면서 세포질내 소기관들은 잘 발달되어 있지 않고 불분명하였다. (Fig. 3). 이 세포들이 상피내에도 하나씩 침윤되어 주위의 각화 세포들에 의해 둘러싸여 있는 것을 볼 수 있었으나(Fig. 4), 집단을 이루어 Pautrier's microabscess를 형성한 모습은 관찰되지 않았고, 기저막은 잘 유지되어 있었다.

고 안

균상식 육종의 조직학적 소견을 시기별로 보면, premycosis(erythematous) stage에서는 만성 비특이성 피부염이 있으면서 상피세포에 건선때와 흡사한 변화를 보이고, mycosis(plaque) stage에서는 진피 상부에 각종 염증세포 침윤과 더불어 소수의 비정형 세포(atypical cell)의 침윤이 있고, 때로는 상피내에서 이 세포들이 소집단을 이루어 Pautrier's microabscess를 형성하며, tumor stage에서는 주로 비정형 세포들로 구성되어 있음을 볼 수 있다.^{2,4,10} 이 세포들은 핵모양이 불규칙하면서 염색질이 매우 진하게 염색되는데 두 유형 즉 세포질의 양이 매우 적고 핵인이 보이지 않는 소형 세포와 세포질이 비교적 풍부하면서 핵인을 뚜렷하게 볼 수 있는 대형 세포로 구분되고 간혹 다핵세포를 형성하기도 한다.⁵ 함께 침윤되어 있는 각종 염증 세포들은 이 중앙세포에 대한 방어반응에 의해 출현하는 것으로 생각되기도 하나⁸ 현재로서는 그 의미가 분명치 않다. 균상식 육종의 초기에는 비특이성 염증 세포가 주로 침윤되어 있고 상기한 이상 세포들이 다른 염증성 피부질환에서도 나타날 수 있기 때문에 조직학적 소견

만으로 균상식 육종의 진단을 내리기가 매우 어려운 경우가 많아서 사실상 Pautrier's microabscess가 있어야만 진단이 가능하다고 믿어지기도 한다.^{1,9} 또한 말기에는 악성 임파종과의 감별이 어려울 수도 있으나 균상식 육종때는 상피가 건선과 비슷한 변화를 보이면서 특징적인 Pautrier's microabscess가 관찰되고, 중앙세포가 진피 상부에 밴드 모양으로 침윤되는 반면, 악성 임파종에서는 상피가 정상이거나 위축되어 있으면서 상피적화 진피에는 세포가 침윤되지 않으므로 그 감별진단이 비교적 쉬운 것으로 생각된다.¹¹

본 증례에서도 5년동안 4차례의 피부 생검을 하였으나 2차 및 3차 생검에서만 mycosis cell로 생각되는 소수의 이상 세포가 관찰되었을뿐 1차 및 4차 생검에서는 거의 염증성 병변만을 보여서 진단이 매우 어려웠다. 균상식 육종의 전자현미경적 관찰은 여러 사람들에 의해 시도되어,^{16,12-14} mycosis cell의 형태학적 특징이 밝혀지고 있다.

세포막에는 다수의 미세용모돌기가 돌출되어 있고 핵은 비교적 크고 핵막이 매우 불규칙하여 뇌형상(cerebriform) 또는 사행상(serpentine)을 이루고 있으며, 때로는 단지 핵막과 염색질로만 구성된 narrow bridge에 의해 연결되어 있기도 한다. 염색질은 핵막에 면하여 농축되어 있으며 간혹 뚜렷한 핵인을 볼 수 있다. 세포질의 양은 매우 적으며 세포질내 소기관들도 풍부하지 않으나 mitochondria가 세포질 한쪽에 집단으로 위치하고, 기타 당원입자, 고전자밀도의 과립, ribosomes등이 관찰된다고 한다. 때때로 mycosis cells이 상피내에 단독 또는 소집단을 이루며 존재하는 것은 이 세포가 specific soluble material을 분비하여 기저막과 상피세포간의 연결을 파괴하기 때문인 것으로 생각되고 있다.¹¹ 균상식 육종의 leukemic phase로 생각되는 Sezary syndrome때 볼 수 있는 Sezary cell도 거의 같은 형태를 보이나 Sezary cell의 핵의 굴곡 정도가 더 심한것으로 보고되어 있다.¹² 형태학적으로 볼 때 mycosis cell은 성숙한 임파구, 조기구, 단핵구, 호중구등과 쉽게 구분된다.^{12,15} 즉 성숙한 임파구는 핵이 둥글며 세포질이 거의 없고, 조기구는 세포막에 위족(pseudopod)이 있고, 핵의 함몰이 심하지 않고, 세포질내에 다수의 dense granules과 탐식공포를 갖고 있으며, 단핵구는 핵의 함몰이 심하지 않으며, 호중구에는 세포질내에 특징적인 과립이 있다. Rosas-Uribe 등⁷은 myc-

osis cell이 자극받은 임파구의 모양과 매우 흡사하고 상피세포질내에 침식해 들어가는 emperipolesis가 임파계 세포의 특징이므로¹⁶ mycosis cell이 임파계 세포임을 시사하기도 하였다. 그러나 광학 현미경적 소견에서와 마찬가지로 이 세포가 다른 염증성 피부질환과 악성 임파종에도 출현할 수 있어서 그 특이성(specificity)이 의심되므로^{6,9,17} mycosis cell의 확인이 균상식 육종의 진단에 필요하기는 하나 결정적일수는 없다고 보고되기도 하였다.⁵ 따라서 Rosas Uribe 등⁷, Variakojis 등¹⁴, Lever와 Schaumburg-Lever¹는 이 세포가 sheet 또는 cluster로 출현해야만 진단적 의의가 있다고 주장하였고, Fisher 등¹⁵은 전자현미경적 소견보다는 오히려 조직학적 소견에 의해 더 정확한 진단을 할 수 있다고 주장하기도 하였다. 본 환자에서는 진피상부에 상기한 바와 같은 특징을 가진 세포들이 소집단을 이루면서 침윤되어 있었고, 상피내에도 수개의 세포가 단독으로 침윤되어 있어 균상식 육종으로 진단할 수 있었다. 필자의 경험으로는 이들 세포가 물론 다른 피부질환에서도 출현할 수는 있으나 그런 경우 핵모양의 불규칙성 및 함몰도의 정도가 훨씬 약하고, 대부분 세포 하나씩 고립되어 나타나므로 mycosis cell과는 그 모양 및 분포양상에 차이가 있는 것으로 생각되므로 전형적인 mycosis cell이 진피상부 또는 상피내에 cluster로 출현하면 상당히 진단적 가치가 있는 것으로 생각된다. 또한 mycosis cell의 수가 매우 적어서 조직학적 검사로는 동정하기 어려운 경우 전자현미경의 발견율이 보다 높으므로 초기의 균상식 육종의 진단에 전자현미경적 검사가 매우 유용할 것으로 생각되었다.

과거에는 균상식 육종과 Sezary syndrome의 구성 세포가 세망세포(reticulum cell) 또는 조기구로부터 기원한다고 믿어졌으나, Crossen 등¹⁸이 이 세포가 phytohemagglutinin에 반응하여 아세포 형성을 일으키기 때문에 오히려 임파구 계열로 생각하는 것이 바람직하다고 처음 주장하였다. 그후 mycosis cell이 양적혈구와 Rosettes을 형성한다는 사실이 보고되었고,^{19,20} Chu와 Macdonald²¹가 peroxidase와 anti human T-cell antiserum을 이용하여 세포 표면에서 특이 T-임파구 항원(HTLA)의 존재를 광학 및 전자현미경으로 직접 관찰하였으며 균상식 육종이 임파절과 비장을 침범시 T임파구 지역에만 선택적으로 침윤되므로⁷ T임파구 기원임이 확실시 되었다. Ed-

elson등²⁰ 과 Lutzner등²²은 임파망상계 질환중 광범위하게 피부를 침범하는 것은 대부분 T-임파구 기원이라고 보고하였고, 특히 helper T-임파구와 피부사에 긴밀한 상호관계가 있음이 확인되었다.²³ 따라서 균상식 육종이 다른 B-임파구성 악성 임파종과는 달리 피부에 먼저 발생하는 것은 이들 세포가 T-임파구 기원이므로 피부에 친화력을 갖기 때문인 것으로 생각되었다.

균상식 육종은 보통 만성 경과를 취하면서 성별에 큰 차이없이 40~60세에 발병하며 병이 진행되어 말기에 이르게 되면 피부 이외에 임파결, 비장, 신장, 소화기계 등 내부장기를 침범하게 되므로^{1,22,24} 다른 악성 임파종과 마찬가지로 시험개복을 하여 stage를 정함으로써 환자의 치료에 큰 도움을 줄 수 있다고 하며,¹⁴ Fuks등²⁵은 다음과 같은 staging method를 제시하여 stage가 높을수록 예후가 나빠진다고 보고하였다.

- Stage I : Confined to the skin only
- Stage II : Confined to the skin with dermatopathic changes in regional lymph node.
- Stage III : Confined to the skin and regional lymph node and/or the skin.
- Stage IV : Cutaneous and extracutaneous mycosis fungoides

또한 Van Der Loo등²⁶은 말초혈액내에 Sezary cell이 20%이상 출현시, T-임파구의 수가 감소할때 또는 피부의 25% 이상이 침범 되었을때 예후가 나쁘다고 주장하였다. 본 환자는 69세의 남자로서 약 10년전에 발병하였으므로 다른 보고들과 비슷한 연령분포를 보였으며 매우 만성적인 경과를 취하고 있는 것으로 생각되었고, 피부이외에 다른 장기를 침범한 증거가 없고, 특별한 혈액학적 소견도 없으므로 비교적 예후는 좋을 것으로 생각되었다.

결 론

피부생검상에서는 주로 만성 비특이성 피부염의 소견을 보였으나 전자현미경 검사 소견상 특징적인 mycosis cell이 상피 및 진피상부에 소집단을 이루며 침윤하고 있음이 관찰되어 균상식 육종으로 진단할 수 있었던 증례 1 예를 보고하였다. 아울러 균상식 육종의 형태학적 진단에 있어서 전자현미경적 검사의 효용도에 대해 고찰하였다.

References

- Brownlee T.R., Murad T.M.: Ultrastructure of mycosis fungoides. *Cancer* 26:686, 1970.
- Robbins S.L., Cotran R.S.: Pathologic basis of disease. 2nd. ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, London, Toronto, 1979, p 1431.
- Rappaport H., Thomas L.: Mycosis fungoides. *Cancer* 34:634, 1974.
- Lever W.F., Schaumburg-Lever G.: Mycosis fungoides of the skin. 5th. ed., J.B., Lippincott Co., Philadelphia, Toronto 1975, p 696.
- Long J.C., Mihm M.C. Jr.: Mycosis fungoides with extracutaneous dissemination; a distinct clinicopathologic entity. *Cancer* 34:1745, 1974.
- Lutzner M.A., Hobbs, J.W., Horvath P.: Ultrastructure of abnormal cells in Sezary syndrome, mycosis fungoides and parapsoriasis en plaques. *Arch. Derm* 103:375, 1971.
- Rosas-Urbe A., Variakojis D., Molnar Z., Rappaport H.: Ultrastructural study. *Cancer* 34:634, 1974.
- Fraser J.F.: Mycosis fungoides. *Arch. Derm. Syph.* 12:814, 1925.
- Petrozzi J.W., Raque C.J., Goldschmidt H.: Malignant lymphoma, reticulum cell type; Ultrastructural and cytologic demonstration of Lutzner cells. *Arch. Derm.* 104:38, 1971.
- Ackerman L.V., Rosai J.: Surgical pathology. 6th. ed. C.V. Mosby Co., St. Louis, Toronto, London, 1981 p 138.
- Rappaport H.: Tumors of the hematopoietic system. Atlas of tumor pathology, fascicle 8, AFIP, Washington D.C., 1966, p 345.
- Lutzner M.A., Jordan M.W.: The ultrastructure of an abnormal cell in Sezary syndrome. *Blood.* 31:719, 1968.
- Tseng H.: Atlas of ultrastructure; ultrastructural features in pathology. Appleton-Century-Crofts New York 1980, p 380.
- Variakojis D., Rappaport H.: Mycosis fungoides; pathologic findings in staging laparotomies. *Cancer* 33:1589, 1974.
- Fisher E.R., Horvat B.C., Wechsler H.L.: Ultrastructural features of mycosis fungoides. *Am. J. Clin.*

- Pathol. 58:99, 1972.
- Ioachin H.L.: Emperipolesis of lymphoid cells in mixed cultures. Lab. Invest. 14:1784, 1965.
- Flaxman B.A., Zelazny G., Van Scott E.J.: Nonspecificity of characteristic cells in mycosis fungoides. Arch. Derm. 104:141, 1971.
- Crossen P.E., Mellor J.E.L., Finley A.G., Ravich R.B.M., Vincent P.C., Gunz F.W.: The Sezary syndrome; cytogenetic studies and identification of the Sezary cell as an abnormal lymphocyte. Am. J. Med. 50:24, 1971.
- Van Leeuwen A.W.F.M., Meijer C.J.L.M., De Man J.C.M.: Characteristics of mycosis cell in the skin and lymph node. J. Invest. Dermatol 65:367, 1975.
- Edelson R.L., Kirkpatrick C.H. Shevach E.M.: Preferential cutaneous infiltration by neoplastic thymus-derived lymphocytes. Ann. Int. Med. 80:685, 1974.
- Chu A.C., MacDonald D.M.: Identification in situ of T-lymphocytes in the dermal and epidermal infiltrates of mycosis fungoides. Brit. J. Derm. 100:177, 1979.
- Lutzner M., Edelson R., Schein P. Green I., Kirkpatrick C. and Ahmed A.: Cutaneous T-cell lymphomas; the Sezary syndrome, mycosis fungoides and related disorders. Ann. Int. Med. 83:534, 1975.
- Berger C.L., Warburton D., Raafat J., LoGerfo P., Edelson R.L.: Cutaneous T-cell lymphoma; neoplasm of T-cells with helper activity. Blood 53:642, 1979.
- Clendenning W.E., Brecker G., VanScott E.J.: Mycosis fungoides; relationship to malignant cutaneous reticulosis and the Sezary syndrome. Arch. Derm. 89:785, 1964.
- Fuks Z.Y., Bagshaw M.A., Farber E.M.: Prognostic signs and the management of mycosis fungoides. Cancer 32:1385, 1973.
- Van Der Loo E.M., Neijer C.J.L.M., Scheffer E., Van Vloten W.A.: The prognostic value of membrane markers and morphometric characteristics of lymphoid cells in blood and lymph nodes from patients with mycosis fungoides. Cancer 48:738, 1981.

Figure Legends

- Fig. 1.** 1st biopsy; Chronic nonspecific inflammation in upper dermis (H-E, $\times 400$)
- Fig. 2.** 2nd biopsy; Polymorphic cell infiltration with a few hyperchromatic cells in epidermis (H-E, $\times 400$)
- Fig. 3.** Intraepidermal infiltration of a atypical lymphoid cell (Lym). Basement membrane (BM), Epithelial cell (EP) ($\times 22, 500$)
- Fig. 4.** A tumor cell showing a large cerebriform nucleus with peripheral dense chromatin and few organelles. Nucleus (Nu) ($\times 22, 500$)



