

Hodgkin 병의 세포학적 검색

한양대학교 의과대학 병리학교실

고 영 혜 · 박 찬 필 · 이 중 달

=Abstract=

Cytologic Findings of Hodgkin's Disease with Special Emphasis on Reed-Sternberg Cells and Their Variants

Young-Hyeh Ko, M.D., Chan-Pil Park, M.D., and Jung-Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, School of Medicine, Hanyang University

Cytologic findings from five cases with variable types of Hodgkin's disease were reviewed with special emphasis on the Reed-Sternberg (R-S) cells and their variants. Typical R-S and Hodgkin's cells were mono- or binucleated, and nuclei had rounded smooth contour. Acidophilic prominent nucleoli with perinucleolar halo were conspicuous. In comparison to typical Reed-Sternberg cells, L & H (lymphocytic and histiocytic) cells in the lymphocyte predominant type tended to show pop-corn like irregular nuclear contour and to lack the prominent nucleoli. Lacunar cells in the nodular sclerosis type had multilobated nuclei with prominent acidophilic nucleoli. There was no prominent perinucleolar halo in L & H and lacunar cells. In conjunction with the number of Reed-Sternberg cells and back ground findings observed on the smears, the characteristic features of R-S cells and their variants allowed to make typing of Hodgkin's disease.

Key words : Hodgkin's disease, Reed-Sternberg cells, Lymph node, Aspiration cytology

서 론

Hodgkin 병은 Guthrie 등¹⁾이 최초로 세침천자 세포학적 소견을 발표한 이래 간혹 세포학적 소견이 더 추가 기술되어 왔다²⁻⁵⁾.

Hodgkin 병을 진단하는데 있어 유상피세포, 형질세포, 호산구 및 호중구들로 구성된 다형성 세포 배경이 의의가 있으나⁶⁾, 가장 중요한 소견은 특징적인 반사상의 Reed-Sternberg (R-S) 세포를 관찰하는 것이다. 전형적인 R-S 세포는 쌍핵성 거대세포로서 호산성의 큰 핵소체와 그 주변의 염색질에 창백대를 가지는데⁷⁾, 이 세포의 관찰은 매우 진단적이다. 그러나 일상 도말표본에서는 이 세포가 드물게 출현하므로, 보다 흔히 관찰되는 단핵성 Hodgkin 세포나 R-S 세포의 변형 세포들이 더 높은 진단적 유용성을 가진다⁸⁾.

저자들은 조직생검으로 확진된 5예의 각 병형의 Hodgkin 병에서 얻은 세포학적 표본에서 R-S 세포의 변형 세포인 L & H (lymphocytic and histiocytic) 세포와 lacunar 세포를 중심으로 Hodgkin 병의 세포학적 변화를 보고한다.

세포학적 소견

증례 1. 9세 남아의 하악 림프절 조직 생검상 Hodgkin 병, 림프구 우세형으로 진단 되었다. 림프절의 압착 도말표본에서 소림프구 및 중간 크기의 림프구 사이에 산재된 조직구와 이상한 모양의 세망세포(aberrant reticular cell) 들이 많이 관찰되었다. 이 세망세포들은 정상 소림프구에 비해 핵의 크기가 2~4 배 정도이며, 핵에 불규칙한 방향으로 주름이 지거나 핵이 부분적으로 유두상의 돌출을 보이고 다엽상을 나타내었다. 염색질은 미세하게 응결되거나 창백하였으며, 작은 핵소체가 여러개 관찰 되었다. 이러한 세망세포들은 L & H 세포로 인정되었다 (Fig. 1. A, B & C).

이들과 더불어 전형적인 R-S 세포와 단핵성 Hodgkin 세포가 간혹 관찰되었다. 환아는 4년후 간과 대동맥 주위 림프절에 재발하였다.

대동맥 주위 림프절의 조직생검상 Hodgkin 병, 혼합 세포형으로 진단되었다. 림프절의 압착도말 표본상 고배율 시야당 평균 6~7개의 단핵성 Hodgkin 세포들과 전형적 R-S 세포들이 관찰되었다. 이들의 핵모양은 불규칙하며, 유두상으로 돌출하여 L & H 세포와 비슷하였고, 핵소체가 호산성으로 매우 뚜렷하였으며, 주변에 염색질의 창백대를 동반하였다.

증례 2. 27세 여자 환자가 종격동 전산화 단층촬영에서 우측 폐상엽을 침윤한 거대한 상종격동 종괴를 보였다. 조직학적 검사에서 Hodgkin 병의 결절성 경결형으로 진단되었다. 세침흡인 도말표본의 세포밀도는 중등도였고, 소·중 림프구 및 소수의 조직구들과 함께 다수의 거대세포들이 도말되었다.

이들은 소림프구의 약 4~6 배의 크기로 핵은 보통 한개 였으나, 두개 혹은 여러개인 세포도 흔하였으며 핵의 모양은 유두상으로 부분적으로 돌출되거나 다분엽상을 보이는 세포들이 자주 관찰되었다. 이들은 핵소체가 호산성으로 상당히 뚜렷하나 R-S 세포의 특징인 핵소체 주변의 창백대를 동반하지는 아니하였다. 세포질은 비교적 연한 호산성을 보이며, 핵주변에 소량이 붙어 있거나 나핵으로 도말되었다. 이러한 세포들은 lacunar 세포로 인정되었다 (Fig. 2. A, B & C).

증례 3. 20세 남자의 경부림프절의 세침천자 세포학적 검사와 조직생검에서 Hodgkin 병, 결절성 경결형으로 진단되었다. 세침흡인 도말 표본상 소림프구가 도말 배경을 이루고 산재한 lacunar 세포들은 핵이 둥근것도 있었으나, 특징적으로 핵의 다분엽상을 보였으며 핵소체는 작은 것에서 부터 호산성으로 크고 뚜렷한 것까지 다양하며, 1개에서 4개까지 관찰되었다. 세포질은 소량으로 호산성을 띄었다.

증례 4. 34세 남자가 경부림프절 생검으로 Hodgkin 병, 혼합 세포형으로 진단 되었다. 림프절 압착도말표본상 소·중림프구, 조직구, 소수의 호산구와 형질세포 그리고 다수의 다핵성 거대세포들이 산재하였다. 전형적인 Hodgkin 세포들은 핵 모양이 약간 함몰되거나 둥글며, 핵 염색질은 미세하게 응결되거나 창백 하였다. 핵소체는 1개 혹은 3개로 호산성이고 매우 크며, 둥글거나 긴 막대 모양이었으며, 주변

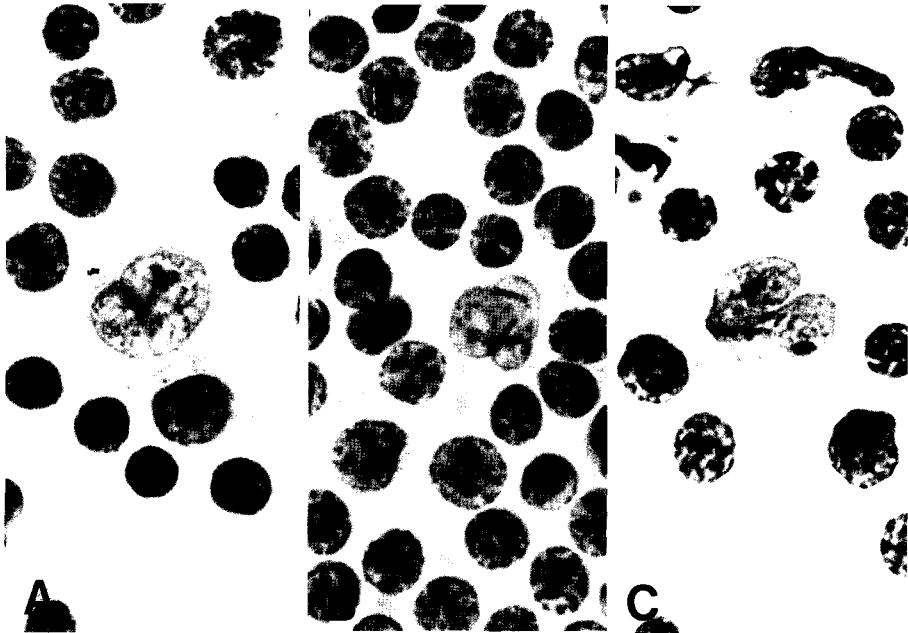


Fig. 1. Touch imprints from case 1 show L & H cells with variable configurations. Note nuclear irregularity and inconspicuous nucleoli ((Papanicolaou stain, $\times 1,000$).

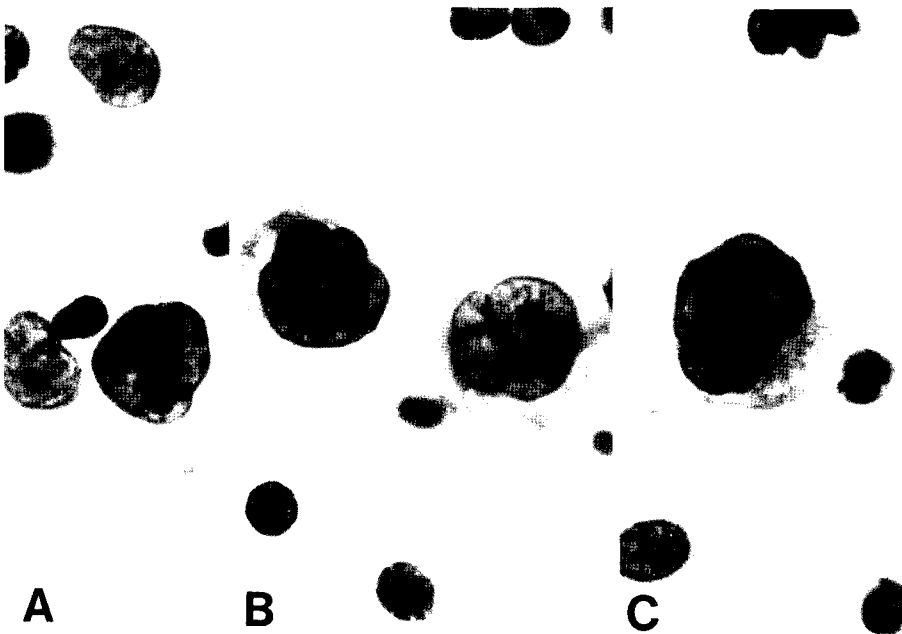


Fig. 2. Aspiration smears from case 2 show lacunar cells. They exhibit popcorn like nuclear contour with conspicuous nucleoli but lacking perinucleolar halo (Hematoxylin-eosin stain, $\times 1,000$).

에 염색질의 창백대를 동반하였다. 세포질은 소량으로 경계가 불분명하며, 호산성이거나 양색성이었다 (Fig. 3).

증례 5 47세 남자가 경부 및 액와 림프절의 세침흡인 세포학적 검사에 이어 시행된 경부 림프절 생검에서 Hodgkin 병, 림프구 고갈형으로 진단되었다. 세침흡인 도말 표본에서 미세한 과립상의 괴사성 세포 파편들이 도말된 가운데 무수한 단핵성 Hodgkin 세포 및 전형적인 R-S 세포들이 관찰되었다. 이들은 소림프구의 5~10 배 크기의 거대세포로 핵은 둥글고 분엽화되지 아니하였다. 핵소체는 호산성으로 크며, 둥글거나 길쭉한 막대모양이었으며, 세포질은 중등도의 양으로서 양색성 혹은 호산성을 띠었다 (Fig. 4).

Hodgkins 병의 각 병형으로부터 얻은 도말표본의 전반적인 세포학적 변화는 Table 1 과 2에 요약하였다.

고 안

관찰된 종양세포의 세포학적 특징을 요약하면 림프구 우세형에서는 전형적인 R-S 세포나 Hodgkin 세포는 드물었고, 핵이 pop-corn 모양으로 튀어나오거나 주름이 잡힌 L & H 세포들이 많이 관찰되었다.

결절성 경결형의 lacunar cell은 핵의 다분엽상이 특징으로 대부분의 세포는 핵소체가 호산성으로 뚜렷하나 전형적 R-S 세포와는 달리 핵소체 주변의 창백대를 결여하였으며, 종종 나핵으로 도말되는 경향이 있었다. 이들과는 달리 혼합 세포형과 림프구 고갈형에서 관찰되는 종양세포는 핵의 모양이 둥글고 핵소체가 매우 뚜렷하며, 핵소체 주변에 창백대를 동반한 전형적인 R-S 세포와 단핵성 Hodgkin 세포들이었다. Hodgkin 병에서 관찰되는 각종 종양세포의 특징적인 핵모양은 도말표본에서 Hodgkin 병의 병형을 결정하고자 할때 도움이 되는 의의있는 소견이었다. 이런 종양세포의 세포학적 특징과 더불어 전형적인 R-S 세포 및 단핵성 Hodgkin 세포의 출현빈도, 그리고 도말배경을 이루는 다른 세포들의

수를 고려할때 Hodgkin 병의 병형은 별 어려움이 없이 결정 될것으로 생각되었다.

Hodgkin 병의 각 병형에서 관찰되는 종양세포의 세포학적 소견을 기술한 문헌은 매우 드물다. Kardos 등⁶⁾은 전형적인 R-S 세포와 단핵성 Hodgkin 세포에서 관찰되는 핵소체의 특징적인 소견을 결여한 비전형적인 세망세포 (aberrant reticular cell) 들을 다배수성세포 (polyploidal cell) 라고 불렀으며, 이 세포들이 여러 병형의 Hodgkin 병에서 발견 되므로 매우 드물게 관찰되는 R-S 세포 보다도 진단에 유용한 세포라고 주장 하였다.

L & H 세포와 lacunar 세포도 그들이 기술한 다배수성 세포에 포함되는 것으로 Lukes 등⁸⁾은 이와같은 다배수성 세포 혹은 이상한 모양의 세망세포들은 아직 완전한 종양 세포가 아니며, R-S 세포나 단핵성 Hodgkin 세포로 변화해가는 단계의 세포라고 하였다.

본 증례1의 림프구 우세형에서도 4년후에 혼합세포형으로 재발하였을때 관찰되었던 Hodgkin 세포들은 L & H 세포처럼 핵이 분엽화되어 있어 L & H 세포로부터 전형적인 Hodgkin 세포로 이행되는 것으로 생각되었다.

Hodgkin 병의 세침흡인 도말표본의 관독시에 고려하여야 할 중요한 성분으로 다형성 세포성 도말배경을 빼놓을 수 없는데, 본 증례들에서도 림프구 우세형을 제외한 다른 아형에서는 형질세포, 호산구, 유상피 세포들이 흔히 관찰되었다.

Kardos 등⁶⁾은 이와같은 도말배경에 나타나는 비종양성 세포성분은 Hodgkin 병에 특징적인 것은 아니나, 이런 소견이 관찰될때는 Hodgkin 병의 가능성을 고려하여 단핵성 Hodgkin 세포나 다배수성 세포를 찾아 볼것을 강조하였다. 그외에도 이염색성 물질 (metachromatic material) 의 존재가 결절성 경결형에서 흔히 관찰된다고 하였으나, 본 증례들에서는 나타나지 아니하였다.

도말표본에서 Hodgkin 병과 감별을 요하는 질환으로는 림프절의 반응성 증식증과 비 Hodgkin 림프종을 들수 있는데⁹⁾, 특히 림프구 우세형에서는 전형적인 R-S 세포 및 단핵성 Hodgkin 세포가 드물므로

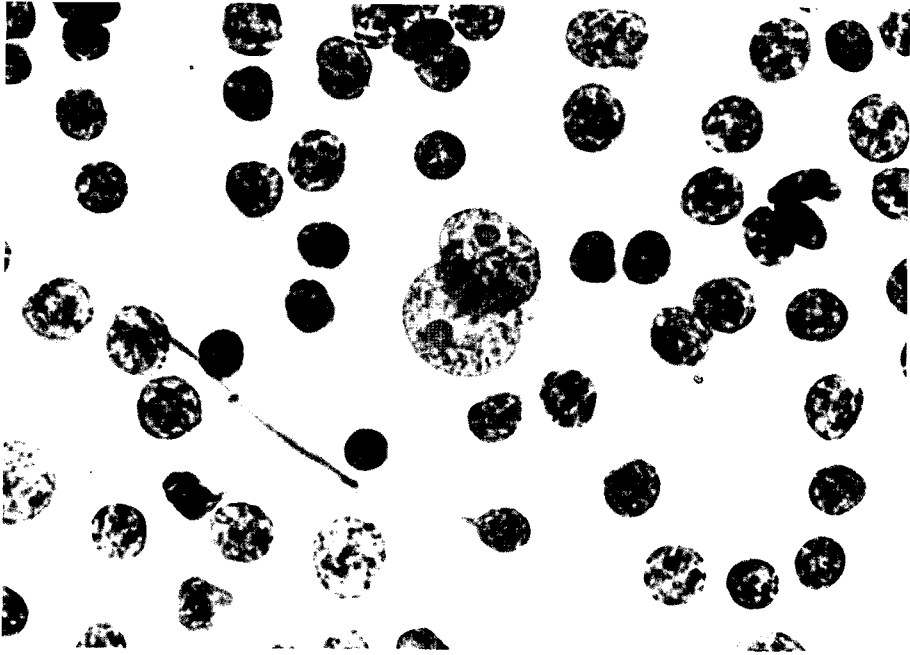


Fig. 3. Touch imprint from case 4 shows typical binucleated Reed-Sternberg cells with prominent acidophilic nucleoli (Papanicolaou stain, $\times 1,000$).

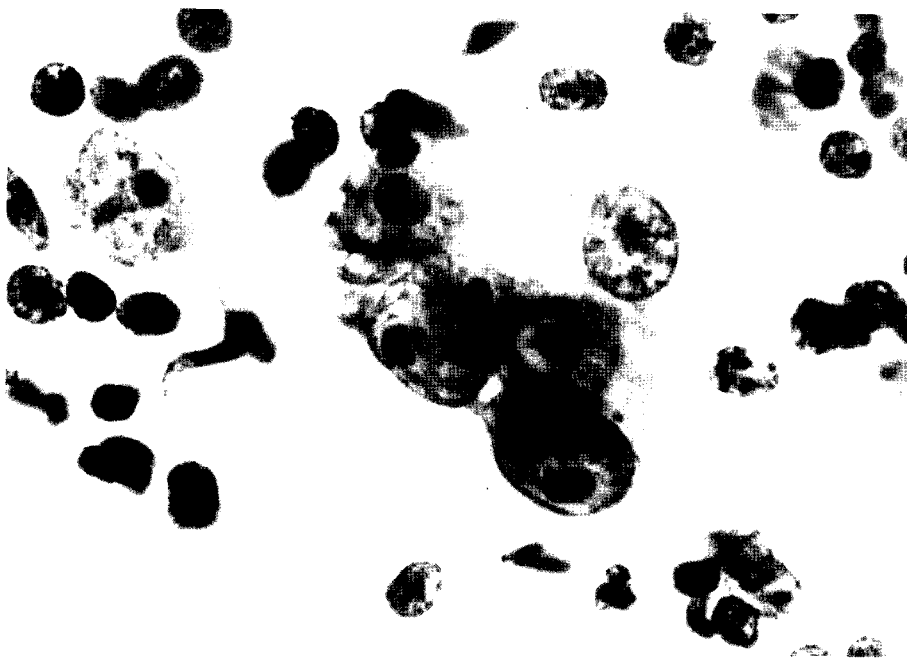


Fig. 4. Aspiration smear from case 5 shows multinucleated Reed-Sternberg cells with typical nuclear changes (Papanicolaou Stain, $\times 1,000$).

Table 1. Neoplastic Cells in Cytologic Smears from Five Cases with Hodgkin's Disease

Case	Subtype	Typical R-S cell	Multinuclear R-S cell	Mononuclear Hodgkin cell	Polyploid cell
1	LP	+	-	+	+++
2	NS	+	-	+	+++
3	NS	+	-	+	+++
4	MS	++	+	++	+
5	LD	+++	+	+++	+

LP : lymphocyte predominance - : Rare (0-1/HPF)
 NS : Nodular sclerosis + : 1-4/HPF
 MS : Mixed cellularity ++ : 5-15/HPF
 LD : Lymphocyte depletion +++ : >15/HPF
 R-S : Reed-Sternberg

Table 2. Neoplastic Cells in Cytologic Smears from Five Cases with Hodgkin's Disease

Case	Subtype	Epithelioid histiocyte	Plasma cell	Eosino-phil	Neutrophil	Necrosis
1	LP	-	-	-	-	-
2	NS	-	+	-	+	-
3	NS	-	-	++	++	-
4	MC	++	++	+	-	-
5	LD	++	-	-	+	+

- : Rare or absent ++ : Frequent
 + : Occasional +++ : Numerous

반응성 증식증으로 오진하기 쉽다. 더우기 L & H 세포들은 핵소체가 뚜렷하지 않아 일견 림프아구나 조직구와 흡사하다.

본 증례에서 조직구는 L & H 세포에 비해 핵과 세포질의 비율이 낮고 세포질이 풍부하며, 균등한 호산성을 띄우고, 염색질이 매우 섬세하여 응결되지 않았다. 림프아구는 L & H 세포와 매우 감별하기 어려울 수 있는데 림프아구의 핵은 둥근편으로 응결된 염색질이 균등하게 분포하나, L & H 세포에서는 염색질이 매우 창백하거나 불균등하게 분포하는 경향이 있으며, 핵이 pop-corn 모양으로 불규칙한 돌출을 보였다.

결절성 경결형이 종격동에 발생하였을 때, 고려해

야 할 감별진단으로는 비 Hodgkin 림프종과 종세포종(germinoma)이 있다. 결절성 경결형에서 단핵성 Hodgkin 세포나 핵소체가 뚜렷한 lacunar 세포가 판상으로 도말되었을 때는 비 Hodgkin 림프종의 면역아구성 아형과의 감별이 요구된다. Hodgkin 병은 전형적인 반사상의 R-S 세포가 간혹 관찰되고, 종양세포의 분포가 비 Hodgkin 림프종과는 달리 전 표본에 균등하게 분포하지 않는다.

한편 종세포종은 도말배경에 소립프구나 육아종을 동반할 수 있으나, periodic acid-Schiff 염색에 양성인 포말성 배경을 동반하며, 종양세포의 핵소체는 뚜렷하나 핵 염색질이 섬세하게 응결되고 핵막이 얇아 Hodgkin 병의 종양세포와 감별된다⁹⁾.

결 론

Hodgkin 병 5예의 세포학적 소견을 후향적으로 검색한 결과 L & H 세포와 lacunar 세포들을 전형적인 R-S 세포와 Hodgkin 세포들로부터 구분할 수 있었다. L & H 세포는 단핵성의 핵이 pop-corn 모양으로 튀어나오거나 주름이 잡히며, 핵소체가 뚜렷하지 않았다. Lacunar 세포는 단핵성이고 드물게 쌍핵성이며 핵의 다분엽상이 특징으로 핵소체는 뚜렷할 수 있으나, 핵소체 주변에 창백대를 결여하였으며, 종종 나핵으로 도말되었다. 반면, 전형적인 R-S 세포 및 단핵성 Hodgkin 세포는 핵 모양이 둥글고 호산성의 핵소체가 매우 뚜렷하며, 그 주변에 창백대를 동반 하였다. 이들의 세포학적 특징과 도말배경을 함께 고려할때 도말표본에서도 Hodgkin 병의 병형을 결정할 수 있으리라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Guthrie CG : Gland puncture as a diagnostic measure.

Bull Johns Hopkins Hosp. 32 : 266-269, 1921

2. Friedman M, Kim U, shimaoka K, et al : Appraisal of aspiration cytology in management of Hodgkin's disease. *Cancer* 45 : 1653-1663, 1980

3. Loseke L, Craver LF : The diagnosis of Hodgkin's disease by aspiration biopsy. *Blood* 1 : 76-82, 1946

4. Meatheringham RE, Ackerman LV : Aspiration biopsy of lymph nodes. *Surg Gynecol Obstet* 84 : 1071-1076, 1947

5. Block M : Comparative study of lymph node cytology by puncture and histopathology. *Acta Cytol* 11 : 139-144, 1967

6. Kardos TF, Vinson JH, Behm FG, et al : Hodgkin's disease : Diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol* 86 : 286-291, 1986

7. Kline TS : Handbook of fine needle aspiration biopsy cytology. St. Louis, CV Mosby, 1981, pp 29-32

8. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks EB : Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer* 19 : 317-344, 1966

9. Linsk JA, Franzer S : Clinical aspiration cytology. 2nd ed, Philadelphia, JB Lippincott, 1989, pp. 350-352, & pp 311-313