

Hairy Cell Leukemia 와 유사한 악성 임파종

경희대학교 의과대학 병리학교실

박용구 · 이주희 · 서진태 · 지현숙 · 이종달

서 론

Bouroncle 등¹⁾이 1958년 처음으로 기술한 leukemic reticuloendotheliosis 는 그 종양세포가 특징적인 세포질의 모상돌기(hairy projection)를 갖기 때문에 이질병을 hairy cell leukemia(HCL)라고 명명하였다. Hairy cell 은 B-임파구²⁾, T-임파구³⁾, B-와 T-임파구⁴⁾, 단구-조직구⁵⁾ 혹은 아형을 결정할 수 없는 세포⁶⁾ 등으로 그 기원을 암시하는 서로 상이한 여러 연구 결과가 속출하고 있어 현재까지 결정적인 결론을 얻지 못하고 있다^{7,8)}. 이와같이 hairy cell 의 기원에 대한 서로 상반된 실험 결과는 HCL 의 진단적 기준이 확립되지 아니한 까닭으로 생각한다. 과거 HCL 로 진단된 많은 증례들이 순수한 HCL 이 아니고 HCL 과 유사한 다른 질병, 특히 악성임파종을 포함하고 있을 가능성이 높다⁹⁾. 혈액학적검사(말초혈액과 골수)에서 hairy cell 의 출현이 더 이상 이 질병의 진단적인 소견이 되지 못하며⁹⁾, 이들 세포내 출현하는 tartrate-resistant acid phosphatase(TRAP)양성반응도 HCL 의 진단에 결정적인 역할을 하지 못한다¹⁰⁾.

최근 연구에 의하면 HCL 의 확진은 종양세포의 조직내 증식양상, 특히, 비장, 간장, 임파선, 골수등에 침윤한 종양세포의 증식상으로 이루어진다^{6,7)}.

저자들은 혈액학적 검사결과 HCL 로 진단후 적출된 비장의 세밀한 조직학적 검사결과 임파구성 악성임파종으로 판명된 흥미있는 한 증례를 경험하게 되었다. HCL 과 유사한 악성임파종의 병리학적 소견을 기술하고 아울러 HCL 의 진단적 기준을 다시 검토한 결과를 보고하고자 한다.

접 수 : 1984년 3월 10일

이 논문의 요지는 1981년 제33차 대한병리학회학술대회 석상에서 발표하였음.

증 례

임상증상 : 환자는 64세의 여자로서 입원 1주일 전부터 발열, 오한 및 기침을 주소로 입원하였다. 최근 5개월 동안 체중이 약 10 kg 감소하였다. 입원당시 이학적 소견은 간장이 2횡지, 비장이 5횡지 정도로 촉지되었다. 체표면의 림파선은 촉지되지 아니하였다.

검사소견 : 흉부 X선 촬영 소견상 우측 폐장의 중엽 및 하엽에 폐렴 소견을 보였다. 말초혈액 검사소견에서는 경도의 빈혈(hemoglobin 11.7 gm/100ml, RBC 374 million/cmm)과 백혈구가 증가(49,900/cmm)되었다. 혈소판은 268,000/cmm 였다. 말초백혈구의 백분율은 임파구 증가증(80%)을 보였으며, 이들 세포중 세포질의 모상돌기(hairy projection)를 특징으로 하는 소위 hairy cell 이 71%로 관찰되었다(Fig. 1-A).

입원 2일째 시행한 골수천자(B-81-63)도 말초본에서 hairy cell 은 38%를 차지하고 있었다. 이들 세포는 대부분 둥글고 난원형의 핵을 가지며 핵소체는 뚜렷하지 못하였고 핵막은 비후되어 있었다. 세포질은 비교적 적고 불규칙한 모상돌출이 많이 관찰되었다.

Periodic acid schiff(PAS)반응 양성 과립이 hairy cell 의 세포질에서 나타났고, 이들세포는 tartrate 억제처리 전·후의 acid-phosphatase 반응에 모두 음성을 나타냈다. 혈액학적 검사 결과 HCL 로 진단하였다.

혈청면역단백의 전기영동에서 globulin 이 감소되었고, 특히 IgM 은 7.5 mg/dl 미만으로 감소되었다. monoclonal spike 는 없었다. 말초혈액 임파구의 subset 은 B-임파구의 증가를 보였고(22%, 대조 11%), 이는 종양세포가 B-임파구임을 암시하였다.

임상경과 : 환자는 항생제로 폐렴을 치료한 후 퇴원하였고, 2개월 후 비장전제를 위하여 다시 입원하였다. 출혈시간과 prothrombin time 이 정상하에서 비

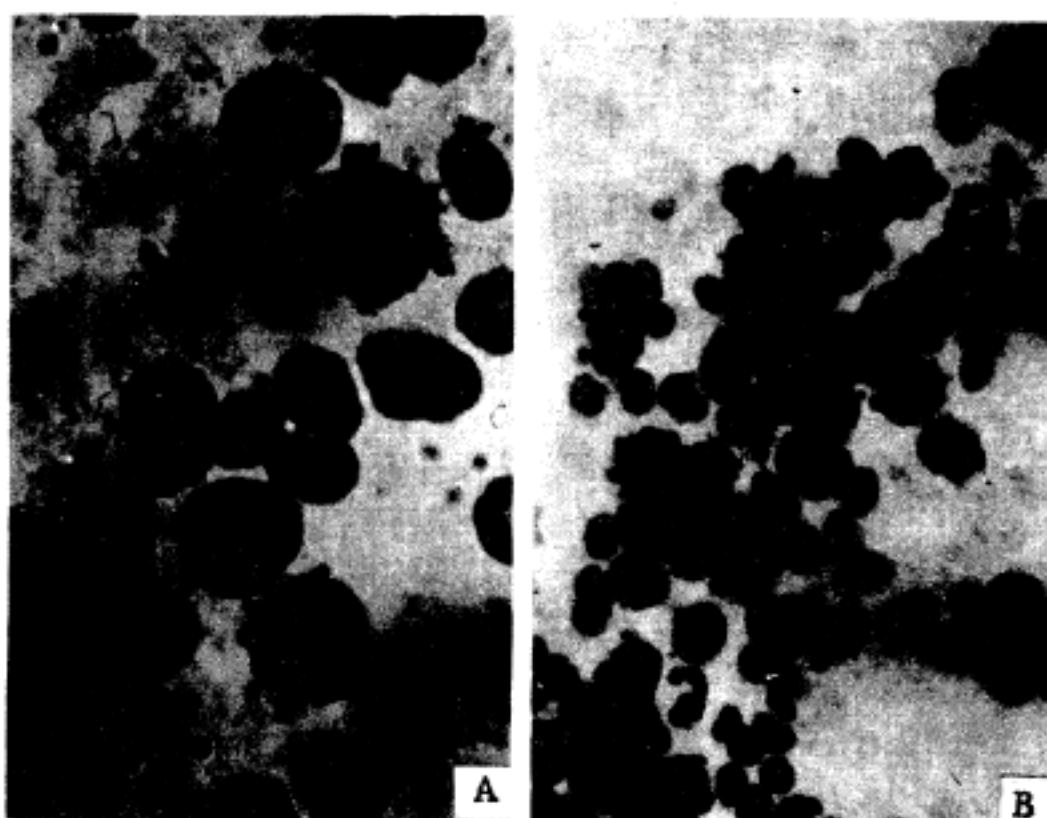


Fig. 1. Circulating lymphoid cell with prominent cytoplasmic projections, A, (Wright, $\times 1,000$). Bone marrow infiltrate consists of lymphocytes with scanty cytoplasm, B, (Wright, $\times 600$).

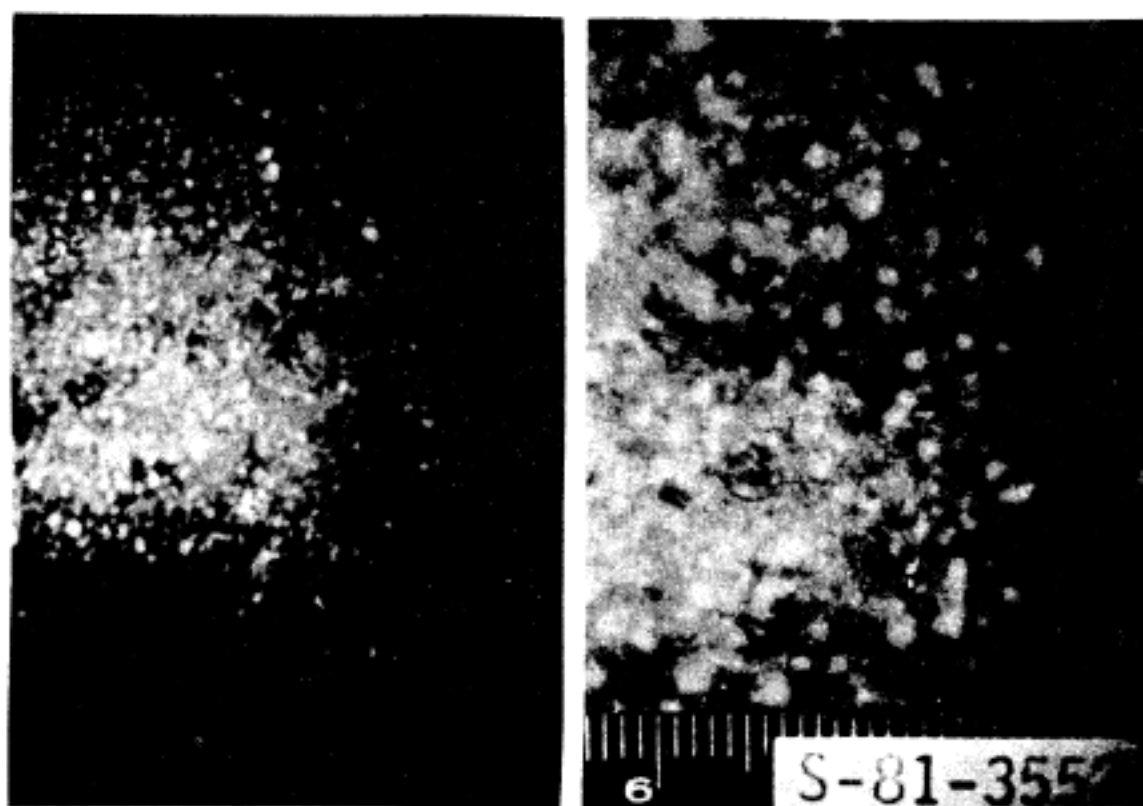


Fig. 2. The spleen: Multiple whitish nodules of varying size are scattered throughout cut surface.

장적출이 시행되었고 환자는 술후 아무런 합병증없이 회복하였다. 비장적출 후에도 말초혈액에서 hairy cell 은 계속 출현하였다. 중등도의 백혈구 증가(36,500/cmm)를 보였다.

비장의 소견(S-81-3552)

육안소견 : 적출된 비장의 무게는 1,200 gm 이었고 크기는 29×15×8 cm 였다. 피막은 얇고 팽팽하였으며 암적색을 띄고 있었다. 비장의 할면에는 0.2~0.6 cm

크기의 수많은 회백색의 결절들이 미만성으로 관찰되었다(Fig. 2).

현미경소견 : 종양세포는 백질부(white pulp)를 주로 침윤증식하여 결절을 이루고 있었다. 수질부 및 sinus 에도 종양세포들이 결절상으로 침윤하고 있었다. 종양세포는 대체로 둥글고, 소량의 세포질을 가졌다. 둥근 핵은 핵막이 두꺼우며 염색질은 농축되었다. 핵소체는 관찰되지 아니하였다. 세포질의 모상돌출은 관

고 안

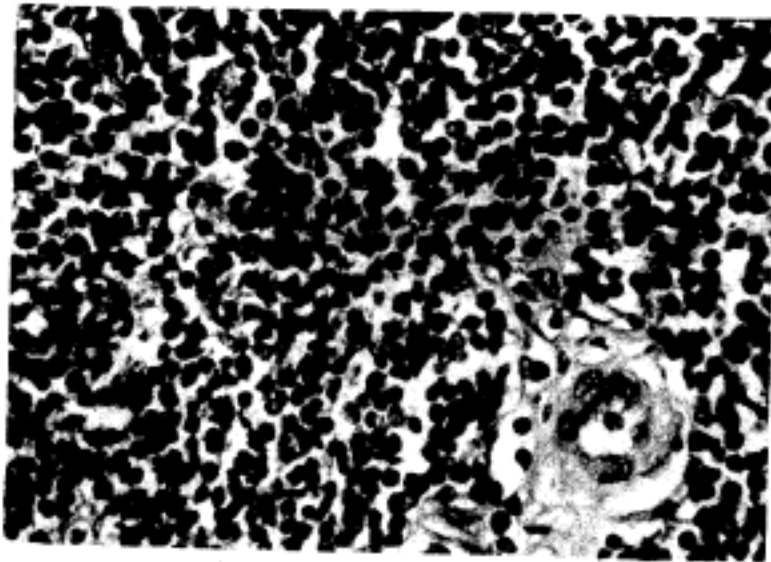


Fig. 3. The spleen has been infiltrated by tumor cells of lymphocytic appearance. The infiltrates are mainly present in the white pulp(H&E, x400).

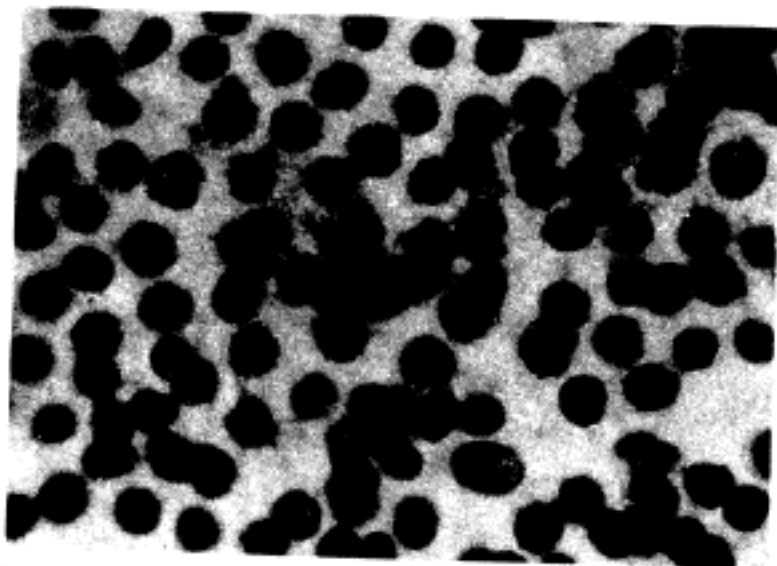


Fig. 4. Imprinting smear from the splenic tumor: Cytologic detail of the tumor cells is that of the mature lymphocytes. The cytologic features represent malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic type(H&E, x1,000).

찰되지 아니하였다(Fig. 3). 비문부 림파절에도 동일한 종양세포들이 미만성으로 침윤하고있어 림파절의 구조를(nodal architecture) 알아 볼 수 없었다. 주위 지방조직에 까지 이 종양세포들이 침윤하고 있었다.

비장 활면으로 부터 얻은 접촉도말표본(imprinting smear)에서 종양세포는 hairy cell 과 유사하였으나 세포질의 모상돌기는 관찰되지 아니하였다. 핵소체는 관찰되지 아니하였으며 염색질은 조대과립상으로 나타났다(Fig. 4). 비장, 비문부 림파선 및 비장주위 지방 조직에 침윤증식하고 있는 세포들은 매우 분화가 양호한 림파구였고 따라서, 이 종양을 악성림파종의 분화가 양호한 림파구성 유형으로 진단하였다.

HCL 은 임상적으로 매우 서서히 진행되는 비교적 드문 병이다. 남성에 호발하고(남:녀=4:1), 환자의 평균연령은 50대 초반이다. 과도한 비장종대와 hypersplenism 에 의한 혈액학적 변화, 즉 말초혈액의 범세포 감소증(pancytopenia; anemia-leukocytopenia-thrombocytopenia)을 임상적 특징으로 하는 림파-조직구의 악성종양(lymphoreticular malignancy)이다.

표재성 림파선은 비교적 말기까지 종대되지 않거나 뚜렷하지 않다. 말초혈액내 순환하고 있는 단핵구성 종양세포의 세포질에는 무수한 모상돌기를 가지고 있다(hairy cell). 이 종양세포(말초혈액, 혹은 비장내)는 tartrate resistant acid phosphatase(TRAP)에 양성 반응을 나타낸다. 비장절제만으로도 이 질병의 진행을 오랫동안 막아줄 수 있기 때문에 화학요법은 필요치 않거나 오히려 금기되고 있다.

이 질병의 진단은 과거 임상적으로 심한 비종대를 가진 환자의 말초혈액내 hairy cell 을 관찰하고, 이 세포가 TRAP 양성 반응을 나타내면 HCL 로 진단하였다. Hairy cell 은 HCL 뿐만 아니라 림파구성 백혈병 때도 관찰되며¹¹⁾, 비종양성 림파구의 조작상 인위적 과실(dry artifact)등으로도 관찰되기 때문에 HCL 의 진단적 가치가 없다⁹⁾. 또한 TRAP 양성 반응은 림파구성 백혈병¹¹⁾과 악성림파종¹⁰⁾ 세포에서도 관찰될 뿐만 아니라 이와반대로 HCL 때에 hairy cell 에서도 음성으로 나타날 수 있기 때문에(10%), TRAP 도 더 이상 이 질병의 특이한 진단적 기준이 되지 못한다. 본증례에서 말초혈액의 도말표본에 많은 hairy cell 이 나타났고(70%), 이들의 TRAP 반응은 비록 음성이었으나 림파선 종창이 없이 심한 비장종대가 관찰되어 골수점사를 실시하였던바 림파구가 증가되고 hairy cell 이 많이 나타나서 비장적출 전에 HCL 로 진단하였다. 그러나 적출한 비장의 병리학적 변화와 비장내 침윤하고 있는 종양세포의 세포학적 소견이 HCL 과 상이하고 오히려 림파구성 악성림파종이 골수, 비장, 그리고 림파선을 침윤한 소견과 일치하며, 말초혈액 소견은 림파육종세포성 백혈병(Lymphosarcoma cell Leukemia)으로 다시 판독되었다.

HCL 의 세포학적 특징과 조직내 침윤양상 그리고 전자현미경적 소견은 Burke 등⁵⁾, Neiman 등⁷⁾, Palutke 등⁸⁾, 그리고 Katayama⁹⁾에 의하여 각각 잘 기술되고 있다. Katayama 등¹⁰⁾에 의하면 림파구성 백혈병과 악

Table. Comparative features of HCL-like disorders

Features	Hairy cell leukemia	Malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic(CLL)
Age	early 50	later 60
Sex(M : F)	4 : 1	1 : 4
Clinical course	indolent	progressive
Circulating tumor cells	hairy cell	superficially so
Cytology	oval and folded nuclei lacy chromatin nucleoli often present cytoplasm abundant(15~20 μ)	round or oval nuclei clumped chromatin nucleoli absent cytoplasm scanty(10~15 μ)
Spleen	diffuse in red pulp & sinus never nodular	nodular, white pulp mainly expansion to red pulp
Liver	portal & sinusoid infiltrate	portal nodular
Bone marrow	diffuse infiltrate	paratrabeular, patchy
Lymph node	subcapsular sinus, cortex & medullary cord with sparing cortical follicle	cortical, paracortical with sparing subcapsular and medullary sinus

성임파종 세포내에서도 ribosome-lamella complex가 관찰될 수 있기 때문에, 이 전자현미경적 구조가 HCL의 진단에 절대적이 못된다. 따라서 HCL의 확진은 조직학적 검사로만 이루어진다고 여러 학자들이 강조하고 있다^{5,7-10}. HCL 때 비장은 결절의 형성이 없이 갈색의 미만성 종대로 나타난다. Hairy cell은 비장의 적수(red pulp)를 주로 침범하여 증식하기 때문에 백수(white pulp)는 말기까지 침범되지 않거나 침범되어도 적수 침범의 이차적 현상으로 나타난다. Hairy cell은 주로 적수의 pulp cord에서 증식하고, sinus내에서도 관찰된다. Sinus의 확장에 의한 혈관종성병변(angiomatous lesion)이 특징적으로 관찰된다¹². 이러한 HCL의 비장소견은 매우 진단적 이어서 감별을 요하는 다른 임파종성 질병과 뚜렷하게 구별된다¹³. 악성임파종(임파구성)이 비장을 침범한 경우 육안적으로 흔히 결절상이며 중앙성 증식은 백수로 부터 시작하여 적수는 이차적으로 침윤된다^{7,8,10,13}. 본증례에서 관찰된바 이런 조직학적 소견들이 이 질병의 진단을 비장적출후 악성임파종으로 수정한 이유이다. 또한 HCL 때 간장, 골수, 및 임파선의 변화를 잘 기술하였고^{5,7}, 악성임파종이 이런 장기를 침윤한 소견들과 잘 감별하고 있다(Table)¹⁴.

세포학적으로 HCL의 종양세포인 hairy cell의 특징적인 소견은 다른 종양세포들과 감별에 흔히 도움을 준다⁵. Hairy cell은 임파구 보다 한배 반정도 크고

(15~20 μ m), 대체로 둥글며 흔히 핵막의 한쪽이 함몰(indentation)되고 있다. 염색질은 섬세한 색상으로 배열하고 있으며 핵막은 얇게 보인다. 핵소체는 흔히 관찰된다. 이러한 세포학적 특징은 HCL과 가장 감별이 요구되는 악성임파종 세포와 구별된다. 악성임파종 세포의 핵은 한결같이 둥글고, 세포질의 양은 적고 핵막은 비후되어 있으며, 염색질은 뭉쳐서 조대과립상으로 나타난다. 분화가 양호한 임파구성 임파종인 경우에는 핵내 핵소체가 출현하지 아니하며, 분화가 불량한 임파구성 임파종인 경우에는 간혹 핵소체가 관찰된다^{5,7,13,14}. HCL로 가장 오진하기 쉬운 임파구성 악성임파종과의 감별점을 도표로 제시하였다. 임상적으로나 혈액학적으로 HCL를 진단할 경우 이와 유사한 악성임파종이 많이 포함될 수 있어 HCL의 굳질성이 결여될 가능성이 높다. 본증례에서와 같이 비장의 조직학적 검사 전에 실시한 혈액학적 검사에서 HCL로 진단된 많은 증례들이 적출된 비장의 조직학적 검사후 악성임파종으로 그 진단이 수정되었다⁹. HCL의 진단은 비장의 조직학적 검사로서 반드시 확인되어야 한다.

결 론

이 보고는 64세의 여자 환자에서 비장의 종대가 심하였으나 표재성 임파선의 종창은 오히려 인정할 수 없었고 혈액학적 검사에서 빈혈과 임파구 증가증에 동

반된 hairy cell 을 많이 관찰할 수 있어 hairy cell leukemia 로 진단된 한 증례를 다루고 있다. 적출한 비장의 세밀한 조직학적 검사에서 이 증례의 진단이 임파구성 악성임파종에 수반된 임파육종세포성 백혈병으로 수정되었다. Hairy cell leukemia 의 확진에 필요한 모든 조건들과 감별점을 충분히 토의하였다. Hairy cell leukemia 의 확진은 적출한 비장의 조직학적 검사로 이루어지며, 임상적-혈액학적 검사로써 진단된 hairy cell leukemia 는 반드시 조직학적 확인을 받아야 함을 시사하는 증례이다.

REFERENCES

- 1) Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA: *Leukemic reticuloendotheliosis. Blood* 13:609, 1958
- 2) Catovsky D, Pettit JE, Galetto J, et al: *The B-lymphocyte nature of the hairy cell of leukemic reticuloendotheliosis. Bri J Hematol* 26:29, 1974
- 3) Cawley JC, Burns GF, Nash TA, et al: *Hairy cell leukemia with T cell features. Blood* 51:61, 1978
- 4) Boldt DH, Speckart SF, MacDermott RP, et al: *Leukemic reticuloendotheliosis: Functional and structural features of the abnormal cells in a patient with profound leukocytosis. Blood* 40:745, 1977
- 5) Burke JS, Byrne GE, Rappaport H: *Hairy cell leukemia(Leukemic reticuloendotheliosis): 1. A Clinical pathologic study of 21 patients. Cancer* 33:1399, 1974
- 6) Burns GE, Cawley JC, Barker CR, et al: *New evidence relating to the nature and origin of the hairy cell of leukemic reticuloendotheliosis. Br J Hematol* 36:71, 1977
- 7) Naiman RS, Sullivan AL, Jaffe R: *Malignant lymphoma simulating leukemic reticuloendotheliosis: A clinicopathologic study of ten case. Cancer* 49:329, 1979
- 8) Palutke M, Tabaczka P, Mirchandani I, et al: *Lymphocytic lymphoma simulating hairy cell leukemia. A consideration of reliable and unreliable diagnostic features. Cancer* 48:2047, 1981
- 9) Katayama I: *Hairy-cell leukemia. N Eng J Med* 296:881, 1977
- 10) Katayama I, Yang JPS: *Re-assessment of cytochemical test for differential diagnosis of leukemic reticuloendotheliosis. Am J Clin Pathol* 68:268, 1977
- 11) Catovsky D, Galetto J, Okos A, et al: *Cytochemical profile of B and T leukemic lymphocytes with special referencē to acute lymphoblastic leukemia. J Clin Pathol* 27:767, 1974
- 12) Pilon VA, Davey FR, Gordon GB: *Splenic alterations in hairy cell leukemia. Arch Pathol Lab Med* 105:577, 1981
- 13) Pangalis GA, Nathwani BN, Rappaport H: *Malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic. Its relationship with chronic lymphocytic leukemia and macroglobulinemia of Waldenstrom. Cancer* 39:999, 1977
- 14) Golomb HM, Vardiman J: *Hairy cell leukemia: Diagnosis and management. CA-A cancer J for Clinicians* 28:265, 1978

=Abstract=

Malignant Lymphoma Simulating Hairy Cell Leukemia

Yong Koo Park, M.D., Ju Hie Lee, M.D.,
Jin Tae Suh, M.D., Hyun Sook Chi, M.D.
and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, School of Medicine,
Kyung Hee University

The report dealt with a 64 year-old female presented with massive splenomegaly, anemia and peripheral lymphocytosis with circulating hairy cells. The clinical and laboratory features prompted a clinical diagnosis of hairy cell leukemia. The distinctive splenic changes made the diagnosis of hairy cell leukemia revised to a malignant lymphoma, well differentiated lymphocytic type with leukemic features.

Diagnostic features of hairy cell leukemia were reviewed in detail. Clinical and hematologic diagnosis of hairy cell leukemia should be confirmed by histologic examination.