

골수를 침범한 버키트 임프종*

—2예 보고—

가톨릭의과대학 임상병리학교실

김영대 · 한경자 · 김병기 · 김선무

서 론

버키트 임프종은 뚜렷한 임상적, 병리학적 특징을 가진 B형 림파구의 미분화된 악성종양으로¹⁾ 1958년 버키트에 의하여 열대아프리카의 소아에서 가장 흔한 악성종양으로 처음 보고되었다²⁾. 이후 미국을 포함한 세계 도처에서 산발적으로 보고되어 왔다^{3,4)}.

버키트 임프종의 말기현상으로서 급성 백혈병이 발생할 수는 있으나 그 예는 극히 드물게 보고되어 있다⁵⁻⁹⁾. 저자들이 조사한 범위내에서 국내에서는 김현태 등(1982년)¹⁰⁾이 3예, 김성숙 등(1984년)¹¹⁾이 1예에서 말초혈액 도말표본에서 버키트형 세포를 보이는 급성 백혈병의 증례를 보고하였다.

저자들은 최근에 가톨릭의대 부속 성모병원에서 골수를 침범하고 말초혈액에서도 종양세포가 발견된 버키트 임프종 2예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

증 례 1.

환자는 8세된 남아로 복통, 복수 및 복부 종괴를 주소로 내원하였다. 환아는 평소 건강하였으나 1개월 전부터 복통이 있었으며 개인병원에서 복수 및 복부종괴가 발견되어 가톨릭의대 부속 성바오로병원에서 시험개복술을 시행하여 조직검사결과 악성 임프종으로 진단받고 화학요법 및 방사선 치료를 받기 위해 가톨릭의대 부속 성모병원 소아과에 입원하였다.

접 수 : 1985년 6월 25일

* 이 논문의 요지는 1985년 대한병리학회 춘계학술대회에서 발표되었음,

* 이 논문은 1985년 가톨릭중앙의료원 학술연구조성기금으로 이루어졌음.

과거력 및 가족력상에는 특기할만한 사항이 없었다.

10일간 약 2.5 kg의 체중감소를 보였다고 하며 입원 당시 체중은 18.5 kg, 맥박 120/분, 호흡수 20/분, 체온 37°C이었다.

이학적 소견상 전신쇠약이 심하였고 좌측 쇄골 상부에 다수의 작은 림파절 종대가 있었고 인두가 충혈되어 있었다. 우측 폐의 호흡음의 감소와 dullness가 있었으며 복부는 매우 팽창되어 있었고 종괴는 심한 복수에 의해 촉지할 수 없었다. 양측 하지와 음낭에도 부종이 있었다.

말초 혈액검사 소견은 내원당시 백혈구수는 20,600/mm³로 증가되어 있었으며 그중 다형핵호중구(segmented neutrophil)가 60%, 전골수구(promyelocyte) 1%, 골수구(myelocyte) 1%, 후골수구(metamyelocyte) 4%, 간상핵 호중구(band neutrophil)가 6%, 림파구가 24%, 단구세포가 1%, 호산구가 1%, 비정형 아세포가 2%였으며 혈소판수는 60,000/mm³로 저하되어 있었다. 골수천자 도말표본에서는 cellularity가 매우 증가하여 100%이었고 비정형 아세포 75%, 골수구 2.4%, 간상핵 호중구 2.6%, 다형핵 호중구 12%, 단구 1.2%, 호산구가 0.4%, 정적아구(normoblast) 12.4%, 림파구 4%였다.

말초혈액 및 골수도말 표본에서 보이는 아세포들은 모두 둥글고 큰 미분화 세포로서 뚜렷한 핵소체를 가지며 염색질은 조대(coarse) 하고 핵은 비교적 컸으며 세포질은 양이 많고 강한 호염성을 나타내며 많은 공포들을 가지고 있었다(Fig. 1, 2).

세포질은 PAS, peroxidase, toluidine blue 염색에 모두 음성반응을 나타내었고 methyl green pyronine 염색에는 강한 pyroninophilia를 나타내었다.

생화학 검사소견은 저단백혈증(총단백 4.8 g/dl, albumin 2.8 g/dl)과 심한 LDH 상승(2223 U) 이외에

는 특별한 이상이 없었다.

흉부 X선소견상 양쪽 폐의 하부에서 심한 흉막 삼출액(pleural effusion)이 보였으며 중격 삼출액(mediastinal effusion)으로 생각되는 음영도 보였다. 단순 복부 촬영에서 상당한 양의 복수로 인해 명확한 복부 종괴는 보이지 않았다.

복부 초음파 검사에서는 악간의 간종대와 함께 상복부에 이질의 반향성(heterogenous echogenicity)을 가진 경계가 뚜렷하지 않은 커다란 종양이 관찰되었다.

복부 전산화 단층 촬영에서는 열한번째 흉추와 다섯번째 요추 사이에서 앞쪽으로 크고 경계가 비교적 뚜렷한 분엽된 종양이 관찰되었다. 종양의 크기는 약 10.3(횡축)×8(전후)×18(상하)cm이며 porta hepatis와 splenic hilum 까지 퍼져있었다. 양측 신장의 침범도 의심할 수 있었고 많은 양의 복수와 흉막액도 관찰되었다(Fig. 3).

시험적 개복술을 시행하여 복강내종양을 조직생검하였다. 고정된 생검조직은 불규칙한 모양의 5개의 절절성 조직편들로 제일 큰 것의 크기가 1.5×1×1 cm 이었다. 조직편들은 모두 경계가 뚜렷하고 외면은 비교적 평활하였다. 절단면은 회백색을 띠면서 일양하고 고형성인(solid) 단면과 연관 정도(consistency)를 보였다.

광학 현미경적 소견으로 크기와 모양이 일정한 커다란 임프아성 종양세포들이 미만성으로 깔려 있었고 그 사이사이에 탐식작용을 하고 있는 대식세포들이 분포되어 특징적인 "Starry-Sky" pattern 을 보이고 있었다. 핵은 크고 둥글거나 타원형이었으며 다수의 핵소체를 가지고 있었으며 세포분열도 흔하게 관찰되었다(Fig. 4, 5).

이상의 임상적, 병리학적 소견을 종합하여 골수를 침범한 버키트 임프종으로 진단하였다.

환자는 chemotherapy 시작 다음날, 즉 입원 7일만에 사망하였다.

증 례 2.

환자는 20세된 남자로 자주 발생하는 다수의 furuncle 을 주소로 내원하였다.

과거력 및 가족력상에는 특기할만한 사항이 없었다.

1달간 약 5 kg 의 체중감소를 보였다고 하며 이학적 소견상 전신쇠약이 심한 상태였으며 경부와 서혜부에 다수의 임파절종대가 관찰되었다.

말초혈액검사소견은 내원당시 백혈구수가 1,300/mm³ 로 매우 감소되어 있었고 매우 드물게 비정형아 세포

를 관찰할 수 있었다.

골수 천자 도말표본에서는 cellularity 가 80%로 약간 증가하였고 비정형아세포 52.8%, 전골수구(promyelocyte) 2%, 골수구 7.2%, 후골수구 1.6%, 간상핵호중구 3.4%, 다형핵호중구 8.8%, 정적아구(normoblast) 10.8%, 임파구 9%, 호산구 0.8%, 단구 1%, 형질세포(plasma cell) 1.2%, 조직구(histocyte) 1.4%였다.

말초혈액 및 골수 도말표본에서 보이는 아세포들은 모두 둥글고 큰 미분화세포들로서 뚜렷한 핵소체를 가지며 염색질은 조대하고 핵은 비교적 컸으며 세포질은 양이 많고 강한 호염성을 나타내며 많은 공포들을 가지고 있었다(Fig. 6).

세포질은 PAS, toluidine blue 염색에 모두 음성반응을 나타내었고 methyl green pyronine 염색에는 강한 pyroninophilia 를 나타내었다.

Rabbit anti-human Ig-FITC 를 이용하여 직접면역형광법으로 종양세포의 표지항원을 검사한 결과 IgG 에 양성을 나타내어 B세포임이 확인되었다(Fig. 7).

이상의 소견으로 이 증례는 임상적으로는 버키트 임프종이라 진단할만한 증거가 없었으나 골수와 말초혈액에서 보여지는 특징적인 종양세포들의 형태와 세포화학적, 세포면역화학적 성상으로 봐서 골수를 침범한 버키트 임프종으로 진단하였다.

환자는 6회의 복합화학요법을 받았으나 발병 1년만에 사망하였다.

고 안

버키트씨 종양은 조직 절편과 날인법(imprint) 상에서 일양하고 특징적인 세포모양을 보이는 대단히 미분화된 임프세포들의 악성종양이다¹²⁾. 이 종양은 1958년 버키트에 의해 아프리카 어린이들의 턱을 침범하는 육종으로 처음 보고된 이래²⁾ 1960년 O'Connor와 Davies 가 특징적인 세포모양을 보이는 악성 임프종으로서 분류하였으며¹³⁾ 1969년 WHO 에서 이 종양의 진단을 위한 조직병리학적 기준을 제시하였다¹⁴⁾. 최근에는 "malignant lymphoma, undifferentiated, Burkitt's type"이란 용어가 일반적으로 널리 사용되고 있다¹⁵⁾. 원래의 개념은 아프리카에 국한되어 발생하는 것으로 되어 있었으나 그후 미국을 포함한 전세계에서 산발적으로 보고되었다¹²⁾. 임상적으로는 발생연령이나 호발장기에 따라 지역적 특성이 있으므로¹⁶⁾ 크게 아프리카형과 미국형으로 나누어 보고하고 있다.

원인은 아직 규명되지는 않았으나 특히 Epstein-Barr virus가 이 질환과 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 즉, 아프리카형에서 이 virus의 DNA가 세포내에서 발견되었고¹⁷⁾ 미국을 포함한 비유행지역에서는 단지 이 virus에 대한 항체만 증가되어 있는 것으로 보고되었다^{18, 19, 20)}.

발생연령은 주로 소아층이며 평균연령이 아프리카형은 7세, 미국형은 11세이고 모두 남자에서 더 많이 발생한다¹⁵⁾. 본 두 증례는 모두 남자였으며 8세와 20세였다.

또한 침범장기도 지역에 따라 차이를 보여주는데 아프리카형에서는 주로 턱에 국한된 종양으로 나타나는 반면 미국형에서는 복부장기와 골수 침범과 같은 전신 질환으로 잘 나타난다¹²⁾. 임프절침범과 흉막 삼출액의 증가는 아프리카형에서는 극히 드물고 미국형에서는 30%정도에서 볼 수 있다³⁾. 본 증례 1에서는 복부 장기와 골수 침범, 말초 임프절 침범, 그리고 흉막 삼출액의 증가등으로 봐서 임상적으로 미국형에 일치된다.

질병 경과중에서 골수 침범은 아프리카형에서는 16%로 드물고²¹⁾ 미국형에서는 그 발생빈도가 24%에서 76%까지 보고가 일정하지 않으나 대개는 50%이상으로 생각된다^{1, 3, 5, 22, 23)}. 종양세포가 골수에 광범위하게 침윤된 경우라도 말초혈액에서 진정한 백혈병적 소견을 보이는 경우는 극히 드물게 보고되어 있으며^{1~3)} Cavit Cehreli 등은 이런 경우 Burkitt's lymphoma cell leukemia(BLCL)이란 용어를 사용하여 이 질병과정에서 백혈병적 단계를 설명할 수 있다고 주장하였다²⁴⁾.

현미경 소견에서 종양세포는 대체로 다수의 뚜렷한 핵소체를 가지며 염색질은 조대하고 핵은 원형 또는 타원형이며 많은 공포를 가진다. 그리고 매우 특징적인 소견으로 미만성으로 침윤된 종양세포들 사이사이에 양성 대식세포들이 분포되어 전형적인 "Starry-Sky" pattern을 보인다⁹⁾. 세포분열도 흔하게 볼 수 있다. 세포질은 PAS염색에는 음성이나 methyl green pyronin 염색에는 강한 pyroninophilia를 보이고 세포질내의 공포는 oil red o에 양성을 나타낸다^{5, 22, 24, 25)}. 본 두 증례에서도 골수천자 및 말초혈액에서 종양세포가 이와 동일한 소견을 보이고 있었으며 조직질적으로서는 증례 1에서만 확인되었다.

전자현미경 소견에서 전형적인 버키트 임프종 세포는 직경이 약 12 μ m이고 핵은 둥글거나 타원형이고 염색질이 핵막을 따라 농축되어 있고 다수의 뚜렷한 핵소체를 가진다. 가장 뚜렷한 소견은 다량의 ribosome이 집단을 이룬 polysome과 지방공포가 흔히 관

찰되는 것이다^{1, 21, 26)}. Mitochondria는 드물고 세포의 한쪽 끝에 모여 있으며 glycogen 과립은 보이지 않는다. 내형질세망(endoplasmic reticulum)과 골기체는 발달되어 있지 않다.

최근 염색체 분석에서 여러 종류의 전위가 보고되어 있고²⁷⁾ 면역학적으로는 Mann 등의 보고에 의하면 8명의 버키트 임프종 환자중 7명의 종양세포에서 K-light chain을 가진 monoclonal surface IgM을 관찰하였다¹⁶⁾ 하며 5명의 종양세포에서는 드물게 IgG, A, E도 관찰되었다 한다. 본 증례 2에서는 surface IgG에 양성을 보였다.

예후는 대개 불량하며 종양의 크기와 해부학적 분포가 예후 결정에 중요한 요인이 된다고 한다. 대부분의 치명적인 경우에는 복강내장기나 골반내에 광범위한 종양을 가지고 있었으며 골수나 중추신경계를 침범하는 경우도 예후가 불량하다¹⁵⁾. 치료받지 않는 환자에서 종양이 큰 경우에는 LDH치가 현저히 높다. 따라서 serum LDH는 종양의 크기의 enzymatic indicator로서 뿐만아니라 예후 추정에 도움을 준다²⁸⁾.

최근에는 cyclophosphamide, vincristine, prednisolone 등을 이용한 복합화학요법(combination chemotherapy)으로 complete remission을 이룬 예도 보고되었으므로^{1, 7)} 조기진단이 치료에 매우 중요하다.

결 론

저자들은 1984년 10월과 1984년 6월에 각각 1예씩 골수를 침범한 버키트 임프종을 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Minerbrook M, Schulman P, Budman DR, Teichberg S, Kardon N and Dognan T: *Burkitt's leukemia: A re-evaluation. Cancer* 49:1444-1448, 1982
- 2) Burkitt D: *Sarcoma involving jaw in African children Br J Surg* 46:218, 1958
- 3) Martin H Cohen, John M Bennett, Costan W Berard, John L Ziegler, Charles L Vogel, John N, Sheagren and Paul P Carbone: *Burkitt's tumor in the United States. Cancer* 23:1259-1272, 1969
- 4) Dorfman RF: *Childhood lymphosarcoma in St.*

- Louis, Missouri, clinically and histologically resembling Burkitt's tumor. *Cancer* 18:418-430, 1965
- 5) Cehreli C and Tosun N: Burkitt's lymphoma cell leukemia in a Turkish boy. *Cancer* 36:1444-1449, 1975
 - 6) Clift RA, Wright DH and Clifford P: Leukemia in Burkitt's lymphoma. *Blood* 22:243-251, 1963
 - 7) Gutterman J, Rodriguez V and Mc-Mullan G: Remission induction of acute leukemia developing in Burkitt's lymphoma. *Cancer* 29:626-629, 1972
 - 8) Jaiyesimi F, Oluboyedo D, Taylor D and Familuasi JB: Burkitt's lymphoma presenting as acute leukemia. *Acta Haematol. (Basel)* 54:115-119, 1975
 - 9) Prokocimer M, Matzner Y, Ben-Bassat H and Polliack A: Burkitt's lymphoma presenting as acute leukemia, (Burkitt's lymphoma cell leukemia): Report of two cases in Israel. *Cancer* 45:2884-2889, 1980
 - 10) 김현태, 박애자, 박태수, 김용기, 김명식, 유석희, 안영락 : 골수를 침범한 Burkitt 씨 임파종 3 예보고. 대한임상병리학회지 2:21-26, 1982
 - 11) 김성숙, 홍성란, 백애란, 백인기, 유필문, 김상우, 고일향 : 급성백혈병을 보이는 버킵트 임파종. 대한임상병리학회지 4:173-178, 1984
 - 12) Carbone PP, Berard CW, Bennett JM, Ziegler JL, Cohn MH and Gerber P: Burkitt's tumor. *Ann Intern Med* 70:817-832, 1969
 - 13) O'Connor GT, Davies JNP: Malignant tumors in African Children with special reference to malignant lymphoma. *J Pediat* 56:526-535, 1960
 - 14) Berard C, O'Connor GT, Thomas LB and Torloni H: Memoranda Histopathological definitions of Burkitt's tumor. *Bull WHO* 40:601-607, 1969
 - 15) Bauks PM, Arseneau JC, Gralnick HR, Ganellos GP, De Vita VT and Berard CW: American Burkitt's lymphoma: A clinicopathologic study of 30 cases, II. *Am J Med* 58:322-329, 1975
 - 16) Mann RB, Jaffe ES, Braylan RC, Nanba K, Frank MM, Ziegler JL and Berard CW: Non-endemic Burkitt's lymphoma. A B-cell tumor related to germinal centers. *N Engl J Med* 295:685-691, 1976
 - 17) Klein E, Klein G, Nadkarni JS, Nadkarni JJ, Wigzell H and Clifford P: Surface IgM-kappa specificity on a Burkitt lymphoma cell in vivo and in derived culture lines. *Cancer Res* 28:1300-1310, 1968
 - 18) Levine PH, Connelly RR, Berard CW, O'Connor GT, Dorfman RF, Easton JM and De Vita VT: The American Burkitt lymphoma registry-A progress report. *Ann Intern Med* 83:31-36, 1975
 - 19) Valsamis MP, Levine PH, Rapin I, Santorin-eou, M and Shulman K: Primary intracranial Burkitt's lymphoma in an infant. *Cancer* 37:1500-1507, 1976
 - 20) Stevens DA, O'Connor GT, Levine PH and Rosen RB: Acute leukemia with "Burkitt's lymphoma cells" and Burkitt's lymphoma. *Ann Intern Med* 76:967-973, 1972
 - 21) Bluming AZ, Ziegler JL and Carbone PP: Bone marrow involvement in Burkitt's lymphoma-Results of a prospective study. *Br J Haematol* 22:369-376, 1972
 - 22) Brunning DB, Mckenna RW, Bloomfield CO, Coccia P and Gajl Peczalska KJ: Bone marrow involvement in Burkitt's lymphoma. *Cancer* 40:1771-1779, 1977
 - 23) Wright DH and Pike PA: Bone marrow involvement in Burkitt's tumor. *Br J Haematol* 15:409-416, 1968
 - 24) Acar S, Tekinalp G, Ozsoylu S, Cervik N and Yasar H: Burkitt's lymphoma cell leukemia, *Acta Haematol (Basel)* 57:188-192, 1977
 - 25) Hausner RJ, Rosas-Urbe, A, Wickstrum D and Smith PC: Non-Hodgkin's lymphoma in the first two decades of life. *Cancer* 40:1547-1553, 1977
 - 26) Flandrin G, Broouet JC, Daniel MT and Preud'home JL: Acute leukemia with Burkitt's tumor cells: A study of six cases with special

reference to lymphocyte surface markers. *Blood* 45:183-188, 1975

- 27) Rowley JD and Potter D: *Chromosomal banding patterns in acute nonlymphocytic leukemia. Blood* 47:705-721, 1976
- 28) Arseneau JC, Canellos GP, Banks PM, Berard CW, Gralnick HR and De Vita VT: *American Burkitt's lymphoma: A clinicopathologic study of 30 cases. I, Am J Med* 58:314-321, 1975

— Abstract —

**Burkitt's Lymphoma Developed
Acute Leukemia**

—A report of two cases—

Young-Dae Kim, M.D., Kyoung-Ja Han, M.D.
Byoung-Kee Kim, M.D. and Sun Moo-Kim, M.D.
*Department of Clinical Pathology, Catholic
Medical College, Seoul, Korea*

Burkitt's lymphoma with a frankly leukemic picture is an extremely rare condition, and usually has a very acute course with a poor prognosis.

The authors experienced two cases of Burkitt's lymphoma developed acute leukemia. The first case was 8 year-old boy who had rapidly growing large abdominal mass, which revealed typical Burkitt's lymphoma with characteristic "starry-sky" pattern. The second case was 20 yearold male who had not definite tumor mass.

Their peripheral blood and bone marrow aspiration revealed acute leukemia with multiple vacuolated lymphoblast of Burkitt's type.

We report these cases with brief review of literatures.

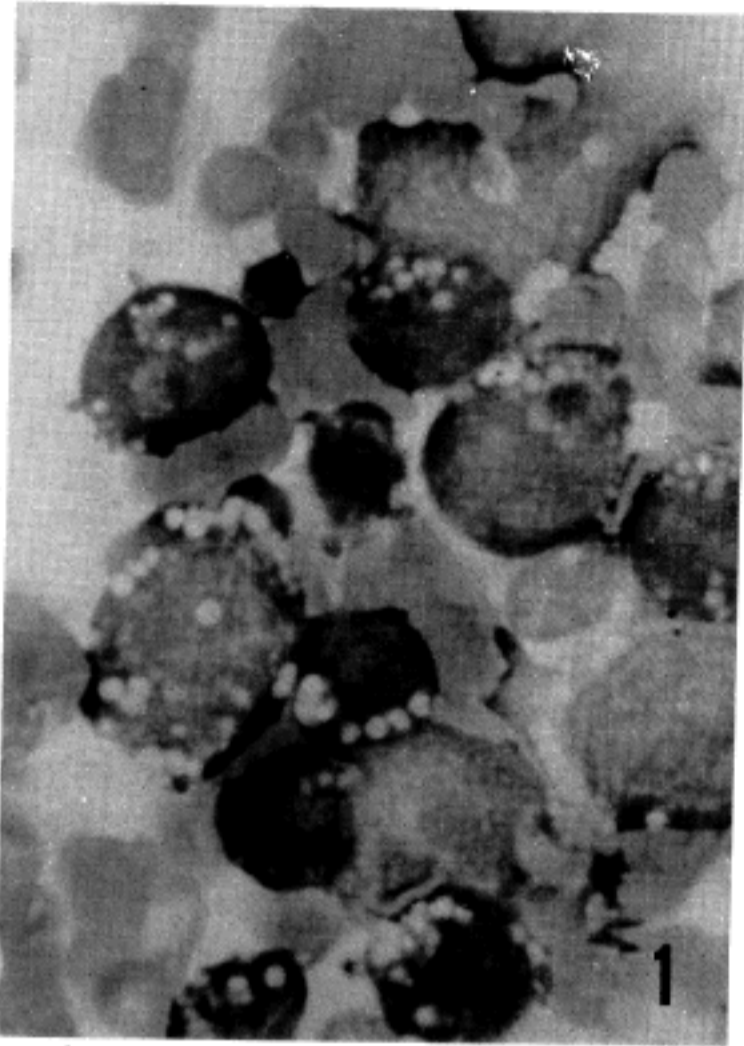


Fig. 1. Bone marrow smear showing many Burkitt's lymphoma cells with typical vacuoles (Wright's stain, $\times 1,000$)

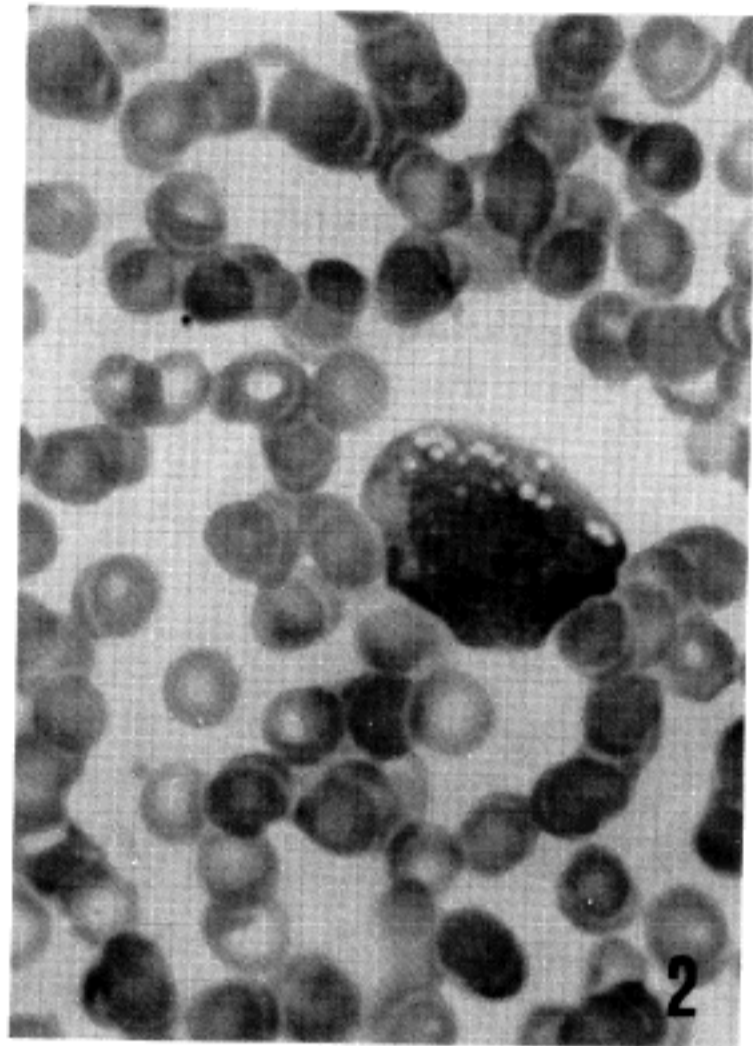


Fig. 2. Peripheral blood smear showing a Burkitt's lymphoma cell with typical vacuoles. (Wright's stain, $\times 1,000$)

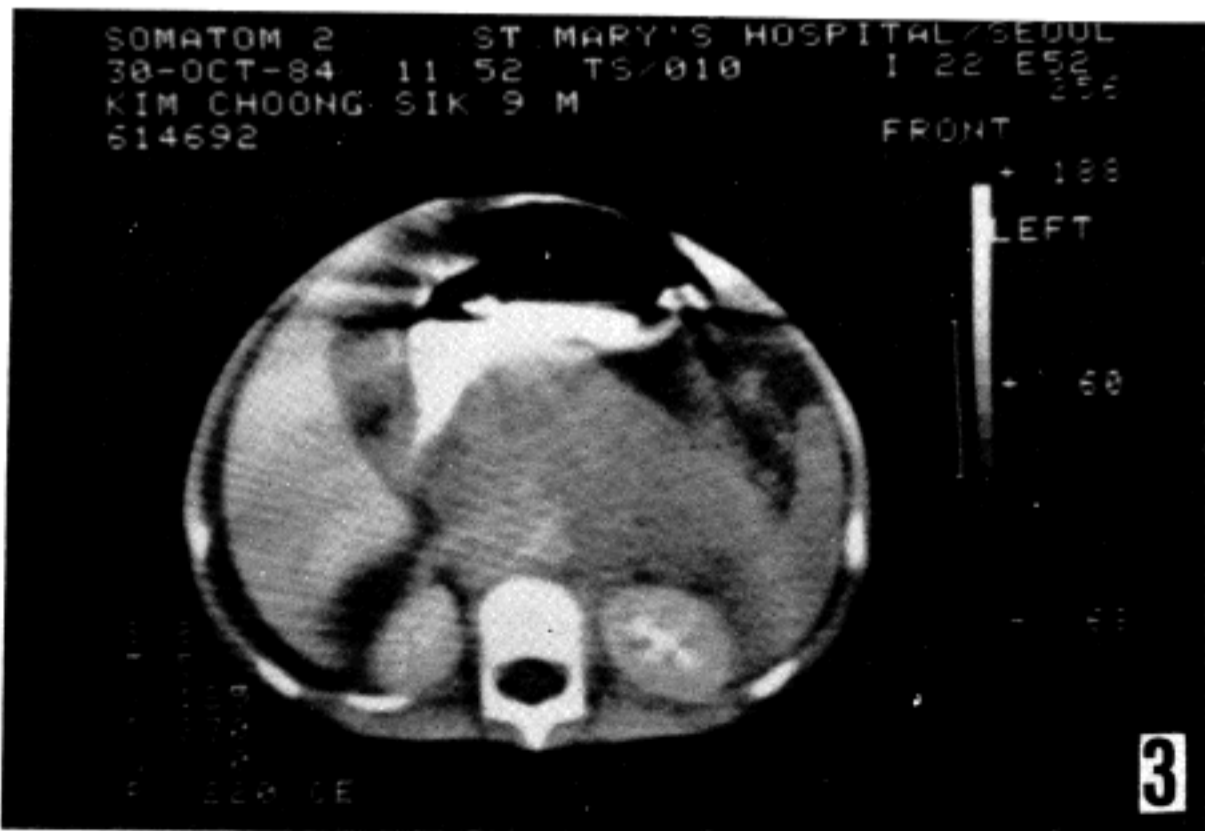
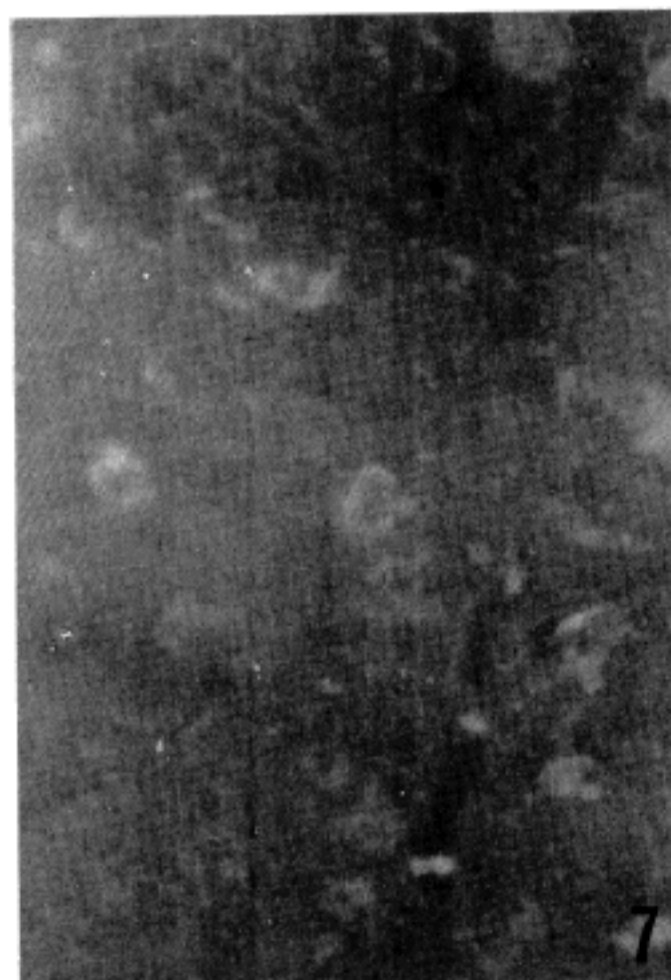
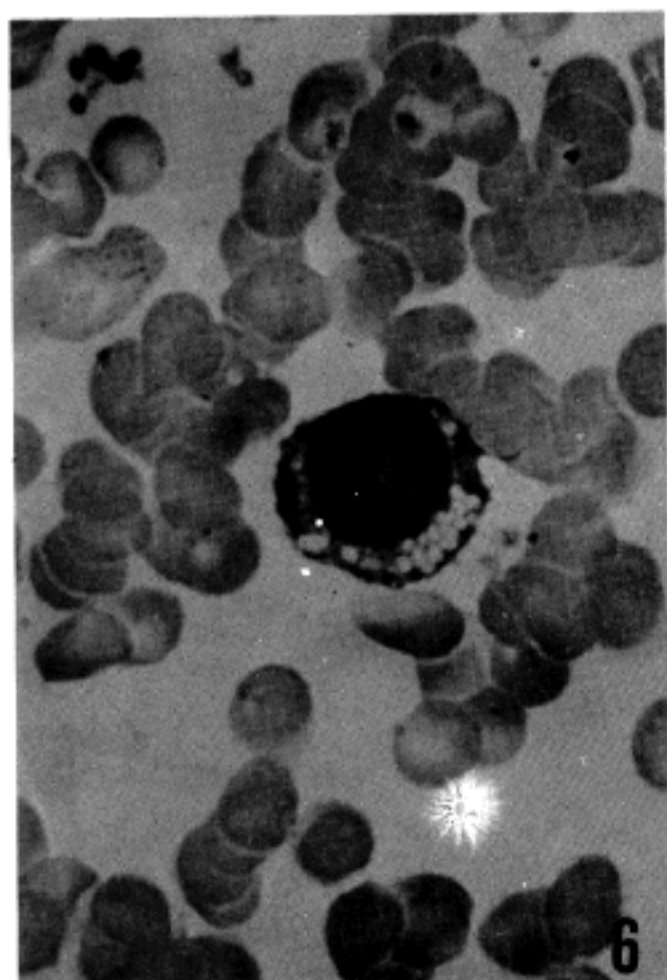
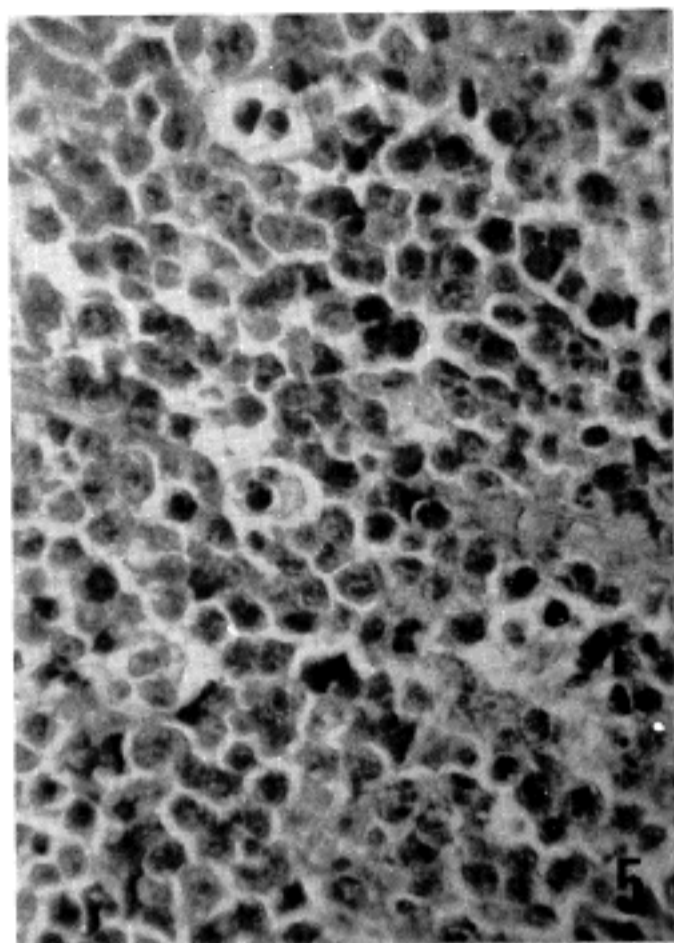
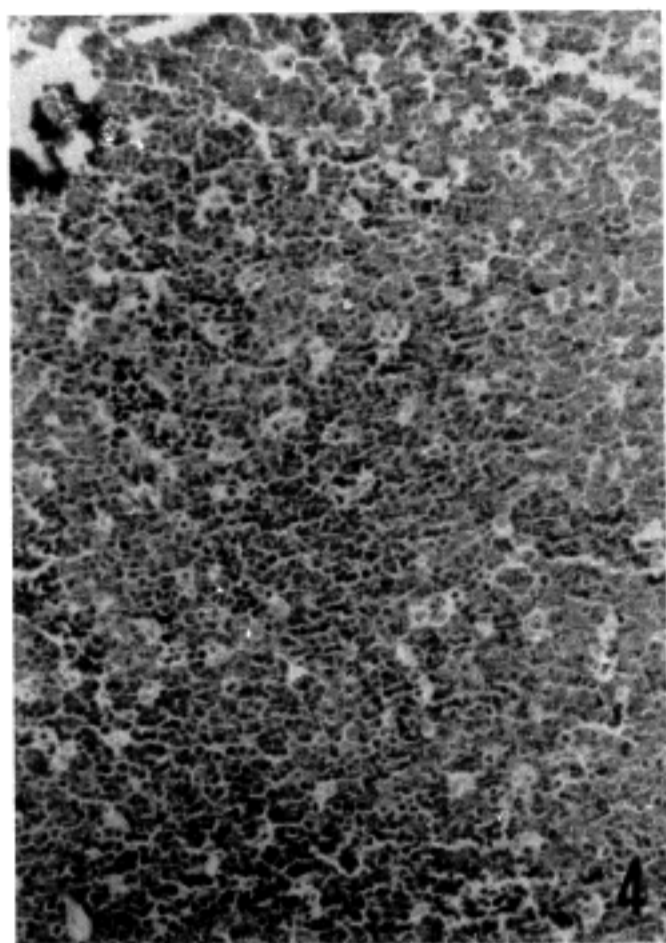


Fig. 3. The abdomen computed tomography showed huge ill-defined mass with heterogenous echogenicity in upper abdomen. Hypoechoic nodules around the aorta and celiac axis and splenic hilum.



- Fig. 4. Section of abdominal tumor showing characteristic "Starry-Sky" pattern. (H & E stain, $\times 100$)
Fig. 5. Section of abdominal tumor showing a phagocytic histiocytes surrounded by Burkitt's lymphoma cells. (H & E stain, $\times 400$)
Fig. 6. Bone marrow smear showing a Burkitt's lymphoma cell with typical vacuoles (Wright's stain, $\times 1,000$)
Fig. 7. The direct immunofluorescence staining for IgG showing strong positivity in the tumor cells surfaces.