

Richter 증후군

—1예 보고—

연세대학교 의과대학 병리학교실

이 한 영 · 김 규 래 · 최 인 준

서 론

Richter 증후군은 만성림프성백혈병의 임상경과중에 세포가 큰 세망세포육종으로 전환된 예를 1928년 Richter가 처음 보고함으로써 알려졌다¹⁾, 통상적으로 저악성 림파종 혹은 백혈병의 임상경과 도중 그 세포형태와 임상중세가 고악성 종양으로 전환되는 것을 칭한다^{2,3)}. 이들의 임상증상으로는 만성림프성백혈병의 임상중세와 더불어 국소적 혹은 전신적인 심한 림프절증대 및 간·비종대가 생기며^{1,3,4)}, 말초혈액내의 기왕에 존재하던 림프구 증다증은 정상범위로 감소하게 된다⁵⁾. 이때에 전환되는 고악성 종양으로는 Working fomulation 분류의 고악성군에 속하는 면역아구형림파종^{6,7)}, prolymphoid leukemia^{8,10)} Hodgkn 씨병^{8,11)}, 급성백혈병¹²⁾ 등이 보고되어 있다.

최근 저자들은 만성림프성백혈병으로 진단받은 환자가 약물요법을 받던 도중 소장에 large cell lymphoma가 병발하여 Richter 증후군으로 진단한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 46세 여자

주 소 : 1일간의 발열, 오한 및 하복부 동통

과거력 및 현병력 : 환자는 2년전부터 빈혈과 전신쇠약 등의 증세가 있었으며 내원 5개월전에는 상기증세로 본원에 입원하여, 말초혈액검사를 시행한 결과 백혈구가 $20,800/mm^3$ 으로 증가되어 있었고 이중 95%가 림프구로 구성되어 있어 만성림프성백혈병으로 진단받았으나 환자의 전신상태가 좋지않아 약물치료는 시행하지 못하

였다. 환자는 이로부터 2개월후 갑작스런 심한 하복부동통이 생겨 재입원하였고 소장의 바륨조영술을 실시한 결과 Treiz인대 20 cm하방의 공장에 장경 1.5 cm 크기의 궤양이 관찰되어 임상적으로 백혈병의 장침윤이 의심되어 궤양을 포함한 공장의 20 cm을 부분절제하였다. 육안소견상 근위절제부 5 cm 하방에 1.5×1 cm 크기의 깊은 궤양이 관찰되었고 조직소견상 궤양부주변에는 궤양에 의한 비특이성 염증소견과 함께 다수의 림프구를 주로하는 다양한 염증세포의 침윤이 관찰되었으나, 백혈병 세포 및 비정형세포의 침윤은 보이지 않아 궤양의 확실한 원인은 확인하지 못한채 수술후 만성림프성백혈병 치료를 위해 Chlorambucil과 Prednisolone의 복합적 약물요법을 2회 받은 후 상태가 호전되어 퇴원하였다. 3개월후 환자는 다시 하복부동통이 생겨 세번째 입원하였으며 내원당시 이학적 소견상 안면이 창백하고 전 복부에 걸쳐 복근경직, 반발통각이 있어 복막염이 의심되었으며 혈액검사상 Hb/Hct는 9.5 gm/dl와 27.5, 백혈구 $1,900/mm^3$ 으로 그중 림프구는 42%로 정상범위였고 혈소판은 $132,000/mm^3$ 이었다. 복부 X-ray 소견상 장천공으로 인한 급성복막염으로 생각되어 시험개복술을 시행하였다. 수술소견상 회맹관 70 cm상방 회장에 0.8 cm 크기의 장천공이 관찰되어 부분절제술을 시행하였다. 수술후 환자는 발열, 전신쇠약과 함께 비장이 종대되고 X-ray 소견상 백혈병의 침윤으로 생각되는 폐의 음영이 나타나 dexamethasone, bleomycin, vincristine 등의 약물요법을 시행하였으나 수술후 60일만에 폐혈성쇼크로 사망하였다.

병리학적 소견

육안소견 : 절제된 회장은 길이가 15 cm, 둘레가 8 cm로서 외견상 절제된 근위부에서 3 cm하방의 장간막측에 약 0.8 cm의 천공이 관찰되었다. 장을 열었을때 8 cm 떨어진 2개의 분리된 궤양을 관찰할 수 있었는데, 이들은

* 본 논문의 요지는 1986년 10월 제 38차 대한병리학회 추계학술대회에서 발표하였음.

폭이 좁고 깊은 형태로 각각의 크기는 1.5 cm과 0.6 cm 으로서 전자는 천공되어 장간막과의 유착을 보였다. 궤양주변점막은 부종 및 염증반응으로 두꺼워져 있었으나 그이외의 부분은 정상이었다.

현미경소견 : 두개의 궤양은 조직학적으로 같은 소견을 보였으며 궤양저변에는 염증성 삼출액과 함께 관상중식을 보이는 악성종양세포들이 장벽전층에 걸쳐 침윤하고 있었다. 종양세포들은 불규칙적인 수포성핵과 풍부한 세포질을 가지며 핵인이 간혹 관찰되었고 이들 세포의 핵은 심한 다형증과 유사분열상을 보였다. 이와함께 이보

다 작은 세포 및 기형의 다핵거대세포와 Reed-Sternberg 양세포가 혼재되어 있었으나 전형적인 Reed-Sternberg 세포는 관찰되지 않았다. 크고 수포성인 핵을 가진 세포의 기원을 알고자 시행한 면역과산화효소염색법에서 이 세포들은 IgG 및 λ chain에 단 clone성 양성반응을 보였고 그외의 면역글로블린과 lysozyme, α -1-antichymotrypsin에 음성반응을 보여 주종을 이루는 종양세포를 B림파구 기원의 세포로 생각하고 악성림파종으로 진단하였으며 이는 Rappaport 분류로는 미만성 조직구형 림파종, Working formulation 분류에 의하면 B세포

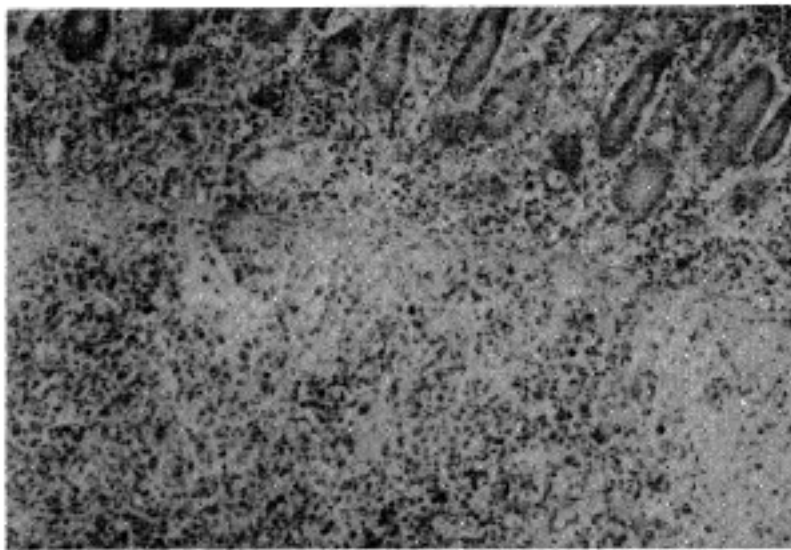


Fig. 1. Photomicrograph showing diffuse, polymorphic cellular infiltration in mucosa and submucosa (H&E, $\times 100$).

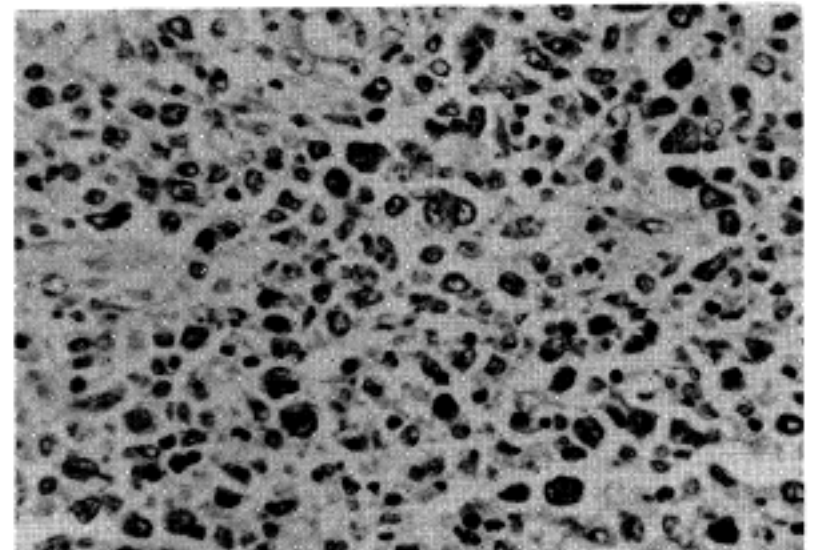


Fig. 2. Photomicrograph of polymorphic cellular infiltration composed of large atypical cells with vesicular nuclei, multinucleated giant cells and Reed-Sternberg like cells admixed with mature lymphocyte (H&E, $\times 400$).

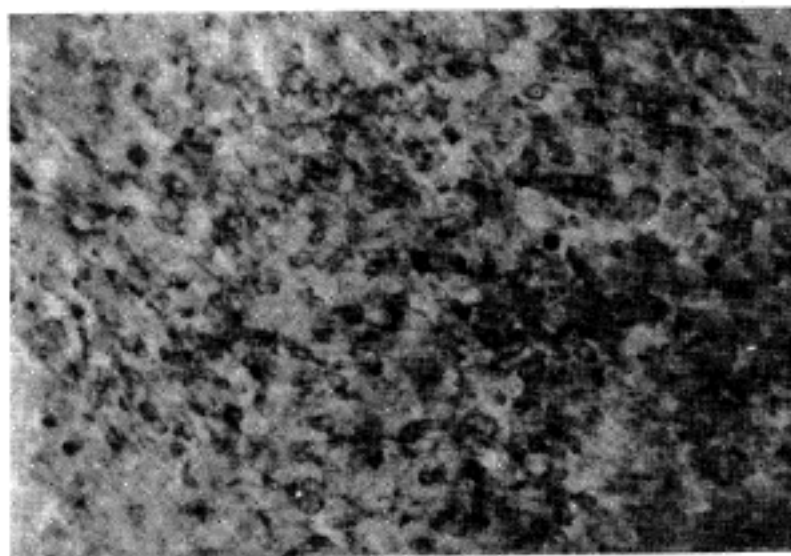


Fig. 3. Photomicrograph of immunoperoxidase stain for IgG with paraffin block showing strong positivity (PAP, for IgG, Mayer's hematoxylin counter stain, $\times 200$).

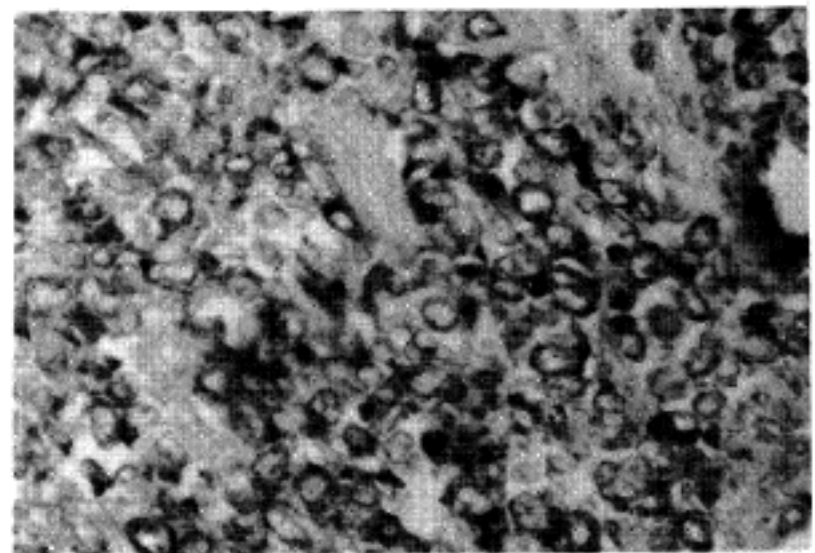


Fig. 4. Photomicrograph of immunoperoxidase stain for λ light chain showing strong positivity. Staining for K chain was completely negative. (PAP, for λ chain, Mayer's hematoxylin counter stain, $\times 400$)

기원의 diffuse large cell lymphoma, immunoblastic, polymorphous로 분류하였다.

고 찰

1928년 Richter는 만성림프성백혈병 환자의 임상경과도중, 증대된 림프절에 백혈병의 구성세포와는 다른 비정형의 악성세포들이 침윤하는 것을 관찰하여 이를 세망세포육종으로 진단하고 이 두질환사이의 연관성을 제시하였다¹⁾. 그후 1964년 Lorthlary등은 4명의 만성림프성백혈병 환자에서 임상적으로 악액질(cachexia), 발열이 심해지고 이상단백혈증등의 소견을 보이면서 림프절에 다형성악성림프종(pleomorphic malignant lymphoma)이 병발한 것을 관찰하고, 이러한 경우를 Richter 증후군으로 명명하자고 제안하였다¹³⁾. 요즈음은 그 의미를 넓혀 저악성의 백혈병이나 림프종이 임상경과중 형태학적 혹은 임상적으로 좀더 고악성인 형태의 종양으로 변화하는 경우를 통칭 Richter 증후군이라고 한다^{2,3)}. 이 질환의 병인론에 대해서는 논란이 많아 일부 학자들은 저악성의 종양이 시간이 경과함에 따라 고악성 종양으로 전환(transformation), 혹은 역분화(dedifferentiation)한 것으로 생각하고 있는 반면^{3,4,14,15)}, 어떤 이들은 이 두개의 서로 다른 종양이 연관이 없이 발생한 것으로 주장하고 있다^{1,16)}. 그러나 세포형태학적으로 세망세포나 조직구로 생각되었던 세포들을 면역화학적 방법으로 세포질내 면역체를 조사한 결과 이들이 B림프구 기원의 세포임을 알게되었고^{4,6,8)} 많은 예에서 만성림프성백혈병의 구성세포와 전환된 고악성종양의 세포가 동일한 면역글로블린을 가지고 있다고 보고되어 있어⁸⁾이 증후군의 다른 종양은 서로 연관이 있는 것으로 생각된다. 이 증후군의 발병율은 보고자에 따라 만성림프성백혈병 환자의 3%에서 13%까지 보고하고 있으며^{8,17)}, Rausing등은 부검을 시행할 수 있었던 환자의 10~15%에서 이러한 질환을 관찰할 수 있었다고 하였고³⁾, 주로 50대에서 70대의 남자에 호발하는 것으로 알려져 있다^{8,17)}. 만성림프성백혈병에서 고악성종양으로 전환하는 기간에 대하여는 저자에 따라 다소 차이가 있어 평균 24~45개월로 보고되어 있으나 일부 문헌에 의하면 백혈병의 진단당시 혹은 수개월이내에 Richter 증후군이 발생한 것으로 보고 하였고^{5,8)} 본예는 백혈병진단후 5개월후에 악성림프종을 발견하여 보고되어 있는 평균기간보다 짧은 시기에 전환

되었다.

본 질환은 발현시 급작스런 발열, 피로, 체중감소, 빈혈 및 백혈구감소, 그리고 이형단백혈증등의 임상소견을 보이며 국소적 혹은 전신적인 림프절비대 간 및 비종대등을 동반한다^{4,8)}. 그의 침범하는 장기로는 편도, 비인두, 폐 및 늑막, 피부, 위장관계, 골수, 간, 고환등을 들 수 있다^{3,6,8,17)}. 이 질환의 발현시 대부분의 환자는 백혈병의 소견이 소실되어 말초혈액이 정상소견을 보이거나 혹은 백혈구감소증도 나타날수 있다⁵⁾. 본예의 경우에는 림프절증대의 소견을 보이지 않았으며 단지 소장에 국한되어 악성림프종이 나타난 점이 보고된 문헌과 다른 소견이나 그의 다른 임상 및 조직학적 소견은 외국의 보고된 예와 유사하였다. 이들 보고된 예들의 조직 소견을 보면 침윤되는 림프절이나 그의 장기들은 non-Hodgkin's lymphoma의 소견을 보이나⁸⁾, 때로는 만성림프성백혈병의 소견과 동반되어 나타난 경우도 있다. 보이는 세포들은 주로 림프구, 림프아세포 및 면역아세포와 유사한 세포들이며 그외에 다핵성거대세포와 Reed-Sternberg 양 세포도 다수 관찰된다^{4~6)}. 이러한 소견으로 본 질환은 Hodgkin 씨병의 lymphocyte depletion 형과 감별이 어려운데, 이 경우에는 전형적인 Reed-Sternberg 세포를 찾을 수 없고, 주변에 섬유화소견이 보이지 않으며 림프절이외의 폐, 피부, 위장관계등 다른 장기에다 잘 침범하는 점등으로 감별할 수 있다. 면역과산화효소염색상 대다수의 경우 세포질내에서 IgG 혹은 IgG등의 면역글로블린이 관찰되어 이러한 세포가 B림프구 기원임을 알 수 있다^{4,6,8)}.

치료에 있어 다른 고악성 종양과 마찬가지로 약물요법을 주로 하고 있으나⁸⁾ 예후는 상당히 불량하여 생존기간이 수일에서 15개월정도로 보고되어 있으며^{1,3,15,17)} 본례도 급성경과를 밟아 수술후 60일만에 사망하였다.

결 론

저자들은 말초혈액소견상 만성림프성백혈병으로 진단 받은 46세 여자환자에서 5개월만에 회장에 large cell lymphoma가 병발한 1예를 경험하고 이의 임상 및 조직 소견이 Richter 증후군으로 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Richter MN: *Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. Am J Pathol* 4:285, 1928
- 2) Rappaport H, Winter WJ, Hicks EB: *Follicular lymphoma: a reevaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. Cancer* 9:792, 1956
- 3) Rausing A: *Lymphatic leukemia and malignant lymphoma in the adult. Acta Med Scand (suppl)* 595: 1, 1976
- 4) Long JC, Aisenberg AC: *Richter's syndrome. Am J Clin Pathol* 63:786, 1975
- 5) Ioachim HL: *Lymph node biopsy. 1st edition. JB Lippincott. 1982, p 303*
- 6) Foucar K, Rydell R: *Richter's syndrome in chronic lymphocytic leukemia. Cancer* 46:118, 1980
- 7) Lichtenstein A, Levine A, Lukes R, Cramer A, Taylor C, Lincoln T, Feinstein D: *Immunoblastic sarcoma: A clinical description. Cancer* 43:343, 1979
- 8) Harousseau J, Flandrin G, Brouet J, Seligmann M, Bernard J: *Malignant lymphoma supervening in chronic lymphocytic leukemia and related disorders. Cancer* 48:1302, 1981
- 9) Enno A, Catovsky D, O'brein M, Cherchi M, Kumaran TO, Galton D: *'Prolymphocytoid' transformation of chronic lymphocytic leukemia. Br J Hematol* 41: 9, 1979
- 10) Kjeldsberg CR, Marty J: *Prolymphocytic transformation of chronic lymphocytic leukemia. Cancer* 48: 2447, 1981
- 11) Han T: *Chronic lymphocytic leukemia in Hodgkin's disease. Cancer* 28:300, 1971
- 12) Zarrabi M, Grunwald H, Fosner F: *Chronic lymphocytic leukemia terminatis g in acute leukemia. Arch Intern Med* 137:1059, 1977
- 13) Lortholary P, Boiron M, Ripault F: *Leucemie lymphoide chronique secondairement associee a une reticulopathie maligne: syndrome de Richter. Nouv Rev Fr Hematol* 4:621, 1964 (Cited from Gilver RL: *Lymphocytic leukemia with coexistent localized reticulum cell sarcoma. Cancer* 21:1184, 1968)
- 14) Mann RB, Jaffe ES, Bernard C: *Malignant lymphomas. A conceptual understanding of morphologic diversity. Am J Pathol* 94:104, 1979
- 15) Goldstein J, Baden J: *Richter's syndrome. South Med J* 70:1381, 1977
- 16) Splinter TAW, Noorloos BA, Heerde P: *Chronic lymphocytic leukemia and diffuse histiocytic lymphoma in one patient: Clonal proliferation of two different B cells. Scand J Hematol* 20:29, 1978
- 17) Armitage JO, Dick FR, Corder MP: *Diffuse histiocytic lymphoma complicating chronic lymphocytic leukemia. Cancer* 41:422, 1978

— Abstract —

Richter's Syndrome

—A Case report—

Han Young Lee, M.D., Kyu Rae Kim, M.D.
and I.J. Choi, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,
Yonsei University

Richter's syndrome is generally accepted that lymphoma or leukemia of low grade malignancy, during their course, may alter both their morphologic and clinical appearance and evolve into highly malignant neoplasia. The pathogenesis is not clear, however, dedifferentiation by the emergence of a new clone of cells of higher malignancy similar to the blastic transformation in chronic myelocytic leukemia is suggested as possible mechanism.

A case of Richter's syndrome is described. This 45 year old female had been diagnosed as chronic lymphocytic leukemia by absolute peripheral lymphocytosis 5 months before, developed sudden severe abdominal pain and was received segmental resection of ileum under the clinical impression of intestinal perforation with peritonitis. Histologically, the ulcer margin was diffusely infiltrated by polymorphic cells composed of large atypical cells having vesicular nuclei, multinucleated giant cells and Reed-Sternberg like cells admixed with mature lymphocytes. These atypical and multinucleated cells of the paraffin section showed strong monoclonal immunoreactivity for IgG and λ light chain by PAP method and was interpreted as malignant lymphoma, diffuse, large cell, immunoblastic, polymorphous.