

Richter 증후군

— 1 증례 보고 —

가톨릭 대학교 의과대학 임상병리학교실, 방사선과학교실* 및 내과학교실*

연 수 경 · 강 창 석 · 이 한 진*
김 동 옥** · 김 춘 추** · 심 상 인

Richter's Syndrome

— Report of a case —

Su-Kyeong Yeon, M.D., Chang-Sug Kang, M.D., Han-Jin Lee, M.D.*, Dong-Uk Kim, M.D.**
Chun-Chu Kim, M.D.** and Sang-In Shim, M.D.

Department of Clinical Pathology, Radiology and Internal Medicine**
Catholic University Medical College*

Richter's syndrome is a development of a high grade malignant lymphoma in a patient with preexisting chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma or Waldenstrom's macroglobulinemia. A rare case of Richter's syndrome arising in the spleen of a 35-year-old-man was studied by morphology, immunohistochemistry and gene rearrangement study. He has had weight loss and night sweat for last 6 months. Hepatosplenomegaly and abdominal lymphadenopathy were noted on CT scanning. Especially an ovoid radiolucent mass was found within the image of splenomegaly. Lymph nodes and liver biopsy, bone marrow aspiration and splenectomy were done. In the lymph nodes, liver and bone marrow, well differentiated small lymphocytic infiltrations were found but, in the spleen, pleomorphic, large cells with occasional multinucleated giant cells formed a nodular mass surrounded by diffuse, extensive infiltration of small well differentiated lymphocytes. The two distinctive areas in the spleen had positive staining for B-cell marker (HLA-DR and L₂₆), negative staining for T-cell marker (UCLH₁), and positive staining for IgM heavy chain and kappa light chain by immunohistochemical study. So this case was diagnosed as a diffuse large cell lymphoma transformed from small lymphocytic lymphoma. We made an another effort to clarify their clonality. Gene rearrangement method using complementarity-determining region 3(CDR3) of immunoglobulin heavy chain (IgH) gene and T-cell receptor γ (TCR γ) gene by polymerase chain reaction (PCR) technique was done. The two lymphomas in the spleen demonstrated the same rearrangement pattern in both IgH and TCR γ gene. We think these findings strongly suggest that the large cell lymphoma has the same clonality with that of the small lymphocytic lymphoma. (**Korean J Pathol 1994; 28: 420~426**)

Key Words: Richter's syndrome, Spleen, Malignant lymphoma

접 수: 1993년 12월 7일, 게재승인: 1994년 4월 28일

주 소: 서울시 서초구 반포동 505, 우편번호 135-040

가톨릭 의과대학 임상병리학교실, 연수경

*본 논문은 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성비로 이루어졌음.

서 론

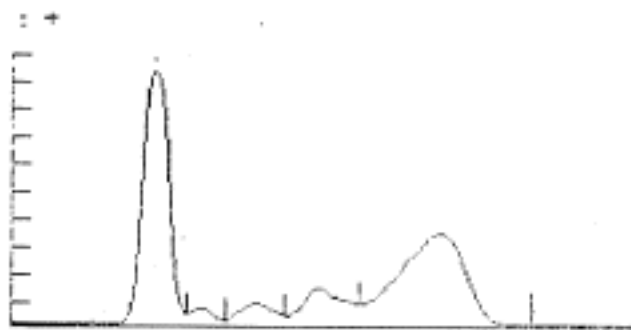
1928년 Richter는 만성 림프구성 백혈병과 관련하여 전신의 림프절에 세망세포육종이 발생한 1예를 보고하였다¹⁾. 그 후 Lortholary등이 1964년에 오래 진행된 만성 림프구성 백혈병으로 죽은 4명의 환자 부검 소견에서 다핵종양세포를 가진 다형성 악성림프종이 발견되어 이를 Richter 증후군이라 명명하였다²⁾. 통상적으로는 저등급(low grade)의 림프종이나 백혈병이 임상경과 도중에 고등급(high grade)의 림프종으로 조직학적 전환이 일어나는 것을 말하며 이런 환자들은 화학 요법에 잘 반응하지 않으며 단순히 재발한 악성 림프종 환자들보다 생존기간이 짧은 것으로 보고되어 있다³⁾. Richter 증후군의 임상증세는 발열, 체중감소, 국소적 또는 전신적 림프절 종대, 림프구 감소증 및 이상글로불린혈증 등이 있다⁴⁾. 많은 저자들이 Richter 증후군에서 관찰되는 고등급 림프종의 세포들, 즉 크고 다양한 또는 아구형(blast form)의 세포들의 기원에 대한 연구를 시행하였는데 서로 상반되는 결과들을 보고하였다. 즉 변형된 큰세포들이 기존의 만성 림프구성 백혈병의 세포와 같은 클론에서 기원했다는 주장^{5,6)}과 각기 다른 클론에서 독립적으로 발생했다는 주장⁷⁻⁹⁾으로 크게 대별할 수 있다. 이런 주장들은 대개 면역글로불린 중쇄유전자나 경쇄 유전자의 표현 및 유전자 재배열 방법을 통해서 얻은 결과들에 대한 해석으로 나온 결론들이다. 하지만 최근에는 동

일 클론에서 기원한 세포가 재배열 이후에 돌연변이나 결손등을 일으킬 가능성이 있으므로 면역글로불린의 표현형이나 유전자재배열의 결과가 다르다고하여 다른 클론에서 기원했다고 결론내리는 것은 옳지 않다는 주장도 있다¹⁰⁾.

국내 보고로는 1986년에 이 등이 만성림프성 백혈병으로 진단받은 환자의 소장에서 대세포 림프종이 병발한 한 예를 보고한바 있다¹¹⁾. 저자들은 35세의 남자에서 림프절, 골수, 간, 비장등을 침범한 소림프구성 림프종(small lymphocytic lymphoma)환자의 비장적출 소견상 크고 기괴한, 다양한 세포로 구성된 결절이 발견되어 소림프구성 림프종에서 미만성 대세포 림프종(diffuse large cell lymphoma)으로 변형된 Richter 증후군을 경험하였기에 희귀한 증례로 생각되어 그 발생세포의 클론성을 규명해 보고자 면역 조직화학적 검색 및 유전자 재배열 방법을 시행하여 그 결과를 보고하고자 한다.

증 례 보고

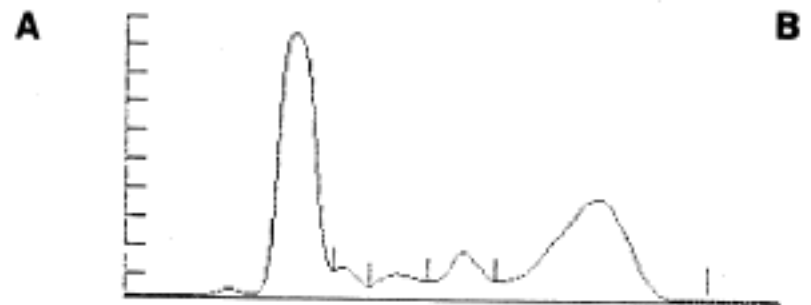
환자는 35세 남자로 1988년 7월 경부터 발끝이 저리며 감각이 둔화됨을 느꼈으나 특별한 치료없이 지내다 1989년 초기부터 감각감퇴가 양측 슬관절 부위 및 양 손가락 끝까지 상승하며 보행장애가 동반되어 남중독 의진하에 1989년 11월에 입원하였다. 과거력상 공작을 즐겨 남땀을 자주했다고 한다. 환자는 6개월동안 7 Kg 체중감소가 있었고 열은 없었으나 야간 발한이



C M C ST. MARY'S HOSPITAL LABORATORIES

TYPE OF TEST -- SERUM PROTEIN
 Q1 ID KIM, JAE, HO. 20-11-89
 TP 8M% 9.4 8H
 RATIO A/G = .74
 TOTAL INTGRAL 1792984
 TOTAL VALUE RANGE: 7.13 -- 8.09

LABEL	%	UNITS	INTGRAL	NORMAL RANGES - UNITS
ALBUMIN	42.53	4.00	763904	3.49 -- 4.11
ALPHA1	2.47	.23	44384	.21 -- .31
ALPHA2	5.02	.47%L	90160	.91 -- 1.29
BETA	10.35	.97	185920	.91 -- 1.29
GAMMA	39.62	3.72%H	711616	1.42 -- 2.34



C M C ST. MARY'S HOSPITAL LABORATORIES

TYPE OF TEST -- CSF PROTEIN
 Q2 ID KIM, J. H. CSF, SO. CONCENT. 21-11-89
 UX .3 4L
 TOTAL INTGRAL 2187920
 TOTAL VALUE RANGE: 7.13 -- 8.09

LABEL	%	UNITS	INTGRAL
1	44.52	.10%L	980455
2	3.35	.01%L	73312
3	4.75	.01%L	104000
4	3.84	.00%L	193360
5	37.16	8%L	812944

Fig. 1. Protein immunoelectrophoresis showing polyclonal gammopathy(A: serum protein, B: cerebrospinal fluid protein).

있었다. 말초혈액의 백혈구는 $4100/\text{mm}^3$ 으로 림프구가 58%를 차지하였고 혈액 화학검사상 total protein 9.4 g/dl, albumin 3.5 g/dl, globulin 5.9 g/dl로 A:G ratio의 역전이 나타나고, $\gamma\text{-G.T.P}$ 가 94.4 mu/ml로 약간 증가되어 있었다. 혈장 및 뇌척수액의 단백질 전기영동상 polyclonal gammopathy 양상을 나타내었고(Fig. 1), 면역전기영동법 검사에서도 IgG 3770 mg/dL(정상: 650~1500), IgA 515 mg/dL(정상: 76~390), IgM 329 mg/dL(정상: 55~300)로 증가된 소견을 보였다. 복부 단층촬영상 간과 비장의 비대가 관찰되고 비장의 전상부에 작고 둥근 종괴가 관찰되며 조영제 증강 후 구분이 잘되는 저밀도 음영의 종괴가 관찰되었다(Fig. 2).

이쪽의 림프관조영상에서 양측 서혜부 및 대동맥주

위에 산발적으로 커져있는 림프절이 관찰되었다(Fig. 3). 이상단백혈증 또는 혈관염에 의한 다발신경병증의 진화에 생검한 근육은 경미한 염증성 변화를 보이고 신경조직은 경미한 혈관성 신경병변을 보였다. 뇌척수액에서 282 개의 백혈구/ mm^3 가 관찰되고 그중 림프

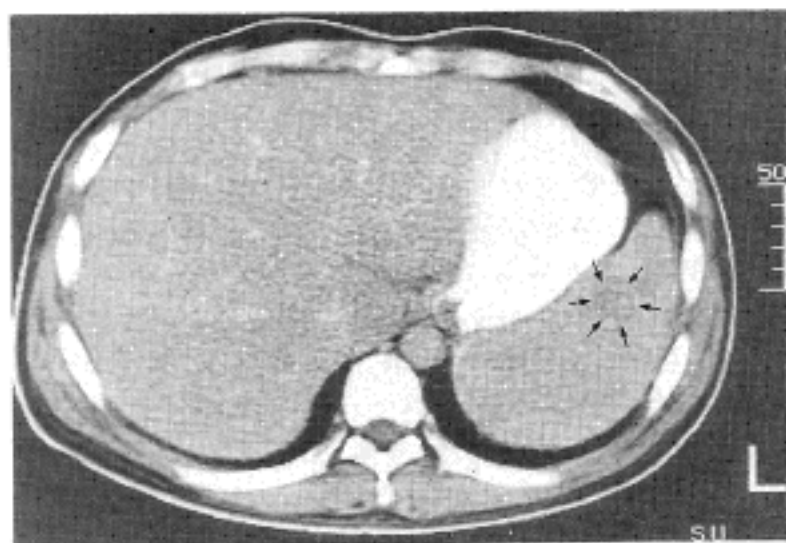


Fig. 2. Abdominal CT shows moderate hepatomegaly and marked splenomegaly with a small round hypodense lesion(arrow).



Fig. 3. Bipedal lymphangiogram shows opacified lymph nodes from both inguinal groups to paraaortic groups that are diffusely enlarged.

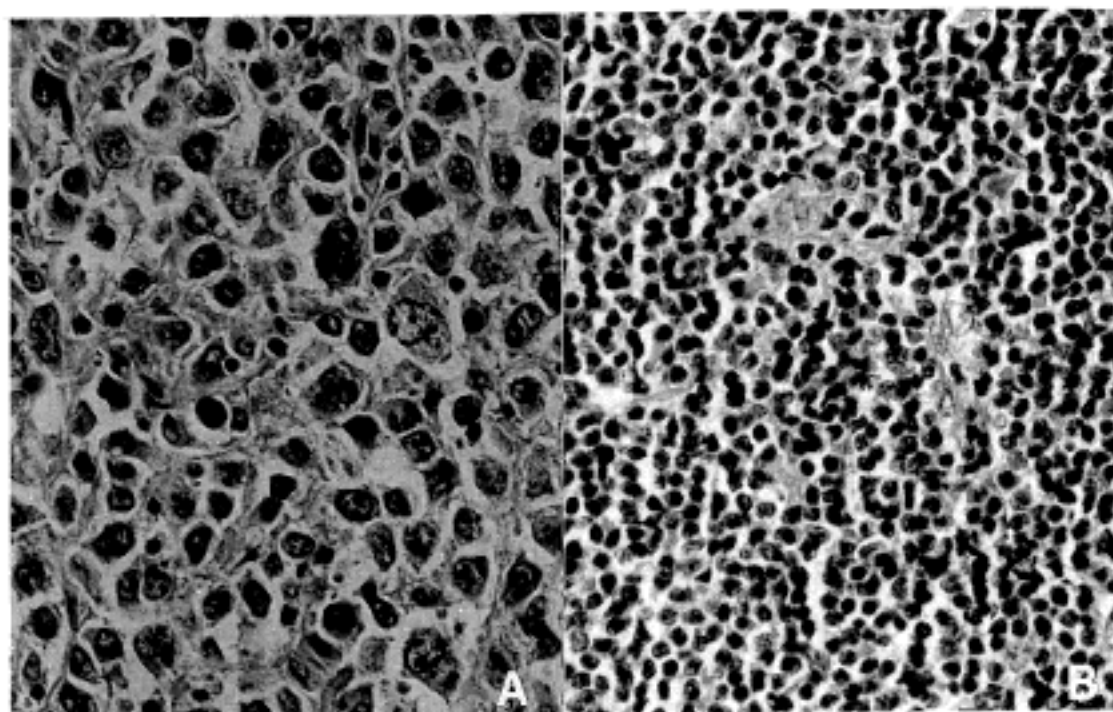


Fig. 4. Composite photomicrograph showing lymphoid cell population from the spleen.
A: large pleomorphic cell population demonstrating diffuse large cell lymphoma
B: small lymphoid cell population demonstrating diffuse well differentiated lymphocytic lymphoma

구가 98%를 차지하였으며 단백질은 299 mg/dl였다. 뇌척수액 도말소견상 수많은 비전형적인 림프구가 관찰되어 림프종의 파급을 인지할 수 있었다. 수술 소견상 비장은 전반적으로 커져 있었고 복강 동맥 주위의 림프절과 간문맥, 장간막 동맥 및 회장동맥 주위의 림프절들이 커져 있었다. 비장적출과 간 생검 및 커져있는 복부의 림프절 절제가 시행되었다. 육안 소견상 비장은 크기 17×16×4.5 cm와 무게 950 gm으로 표면은 미끄럽고 보랏빛을 띠는 회갈색이었다. 절단면에서 경계가 비교적 좋은, 둥근 작은 결절들이 융합된 모양을 보이는 연회색의 종괴가 관찰되었다. 광학현미경 소견상 비장전반에 분화가 좋은 작은 림프구들이 미만성으로 증식하고 있었고, 종괴를 형성한 부위는 크고

불규칙한 모양의 림프구들이 미만성 증식을 보이고 있었다(Fig. 4). 림프절에는 분화가 좋은 작은 림프구의 증식만 관찰되고 간조직에서는 주로 간문맥 주위에 광범위한 일양한 성숙 림프구의 침윤이 관찰되었다(Fig. 5). 골수 흡인세포 검사상 60%의 세포충실도를 보였으며 유핵세포의 40%에서 성숙 림프구에 가까운 방추형의 세포질을 가진 비전형적인 림프구가 관찰되어 골수를 침범한 악성 림프종에 합당한 소견을 보였다(Fig. 6). 이들 세포들은 PAS 양성의 과립들을 세포질에 함유하고 있었다. 비장의 종괴형성부위와 미만성 증식부위가 함께 포함된 조직절편으로 면역조직화학염색을 시행한 결과 큰세포로 구성된 결절부위와 미만성 증식을 보이는 작은세포부위 모두에서 B세포 표지자

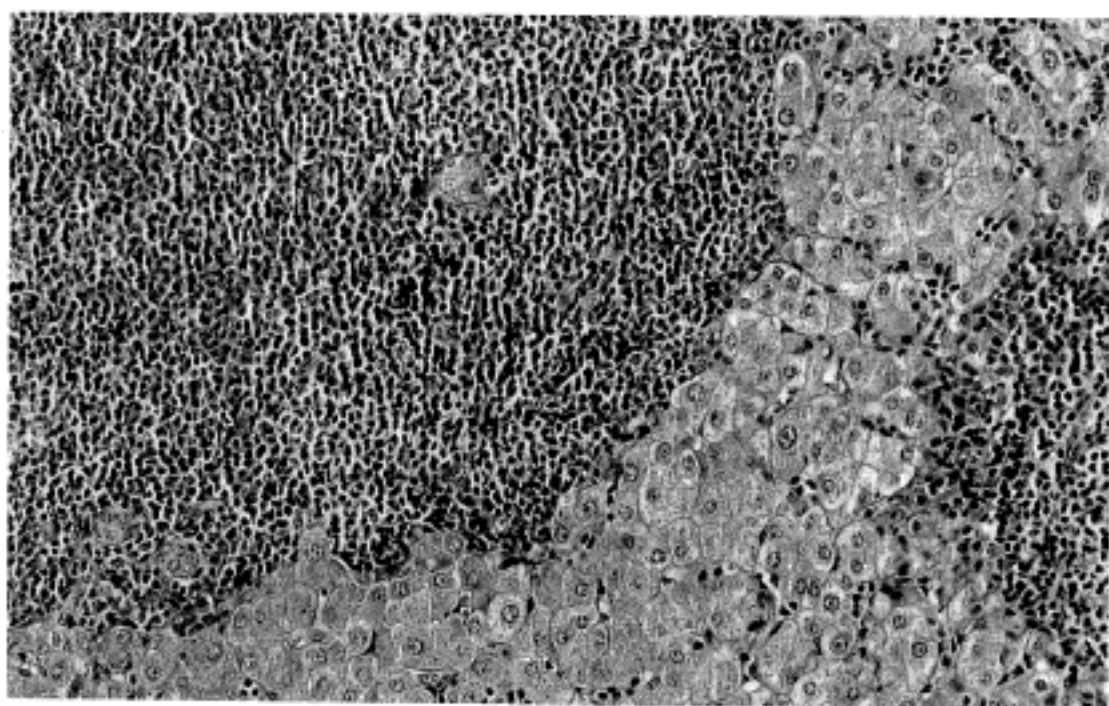


Fig. 5. Photomicrograph of needle biopsy specimen of liver exhibiting primarily periportal infiltration by small lymphoid cells.

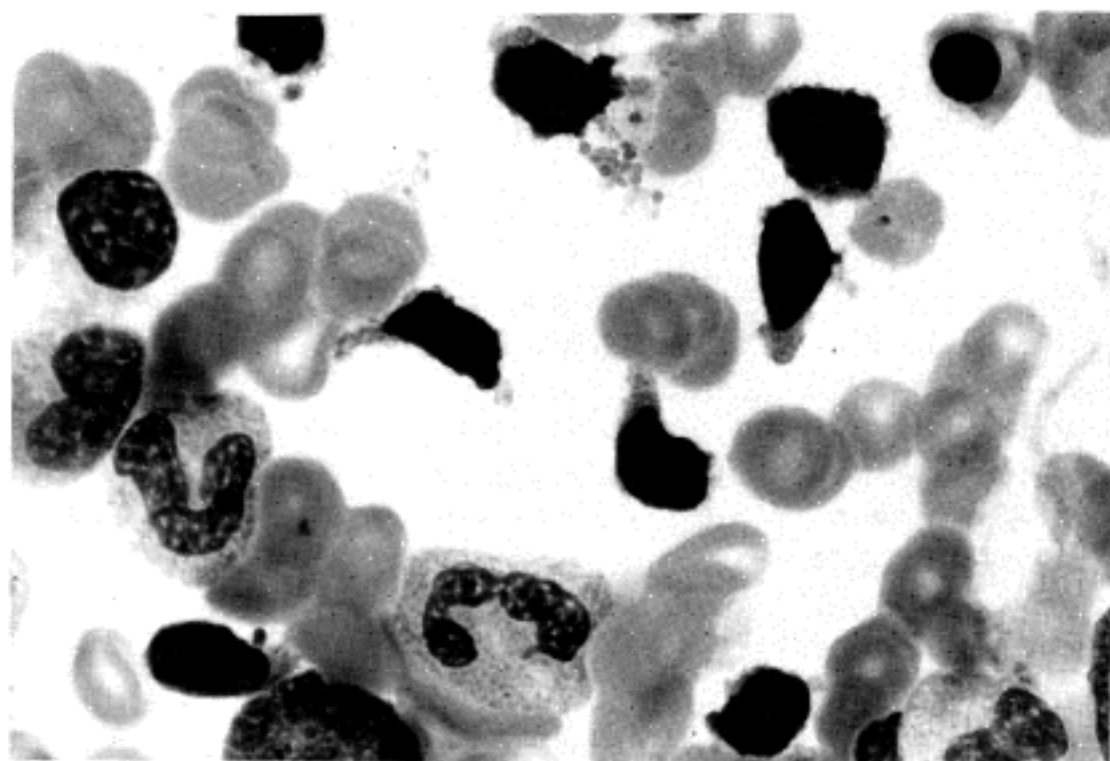


Fig. 6. Bone marrow aspiration smear showing infiltration of small lymphocytes with occasional spindle cytoplasm.

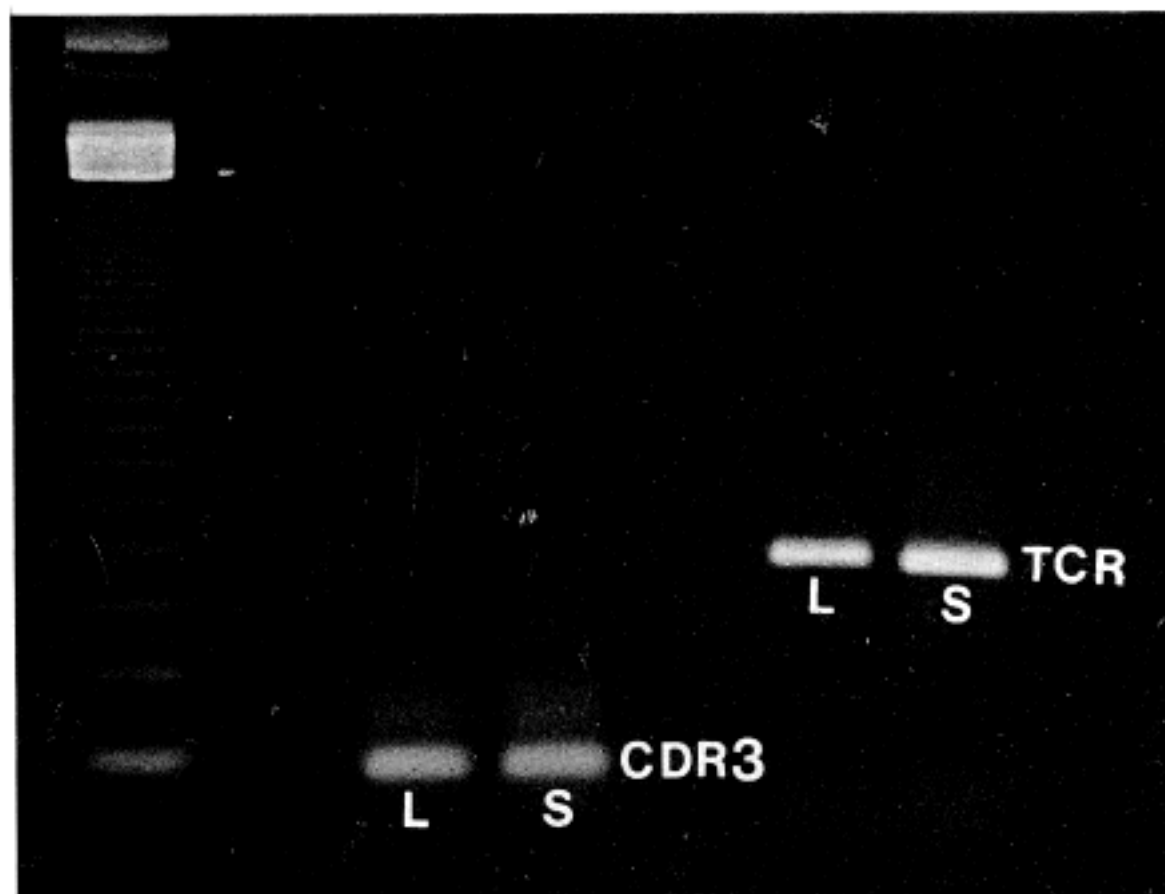


Fig. 7. The gene amplification by PCR reveals same gene rearrangements for immunoglobulin heavy chain gene, complementarity-determining region 3(CDR3) and γ -gene of T-cell receptor(TCR γ) in two neoplastic regions(L: diffuse large cell lymphoma, S: small lymphocytic lymphoma).

Table 1. Immunohistochemical stain results

	Small lymphocytic	Large cell
LCA	+	+
UCHL ₁	-	-
L ₂₆	+	+
HLA-DR	+	+
IgM	+	+
IgG	-	-
IgA	-	-
Kappa	+	+
Lambda	-	-
Vimentin	-	-
Keratin	-	-

(L₂₆ 및 HLA-DR)와 IgM중쇄 및 Kappa경쇄에 양성반응을 보였다. 기타 T세포 표지자(NCHL₁), IgG, IgA, IgO중쇄 및 lambda 경쇄 등에는 두 부위 모두 음성 반응을 보였다(Table 1). 또한 저자들은 두 부위의 클론성을 알아보기 위하여 중합연쇄반응(polymerase chain reaction; 이하 PCR)을 이용하여 면역글로블린 중쇄유전자(Ig heavy chain gene)의 complementarity-determining region3 (CDR3) 및 T-cell receptor γ -gene(TCR γ)의 유전자 재배열을 확인해 보았다. CDR3부위를 증폭시키기 위해서는 V_H 유전자의 framework region 3(FR3)부위와 J_H의 3' 말

단부 염기서열을 primer로 사용하였고 TCR γ 유전자 증폭을 위해서는 V γ 와 J γ 의 consensus sequence가 있는 부위를 각각 2개씩 primer로 사용하였다. 종괴를 형성한 큰 림프구부위와 주변의 미만성 작은 림프구부위 모두 CDR3는 100~120염기쌍 부위에서 TCR γ 는 400~500염기쌍 부위에서 각각 동일한 유전자 재배열을 나타내는 형광밴드를 관찰하여(Fig. 7) 두 부위가 같은 클론에서 기원하였음을 확인하였다. 환자는 악성 림프종 stage IV로 methotrexate, bleomycin, cytoxan등의 복합약물요법을 수차례 실시하여 현재까지 3년간 별다른 합병증없이 좋은 경과를 보이고 있다.

고 찰

악성 림프종에서의 조직학적 변형의 종류에는 혼합구조형(mixed architectural pattern; 하나의 생검 조직에 결절형과 미만성 부위가 공존), 복합성 림프종(composite lymphoma; 하나의 생검 조직에 조직학적 형태가 다른 림프종이 공존), 불일치 림프종(discordant lymphoma; 동시에 다른 장소에서 생검한 조직의 조직학적 유형이 다른 경우) 및 조직학적 전환(histologic conversion; 환자의 질병 경과중에 새로운 조직학적 아형으로 변환되는 것) 등이 있다³⁾.

조직학적 전환의 한 형태인 Richter 증후군에서 처음의 진단은 만성 림프구성 백혈병, 소림프구성 림프종, Waldenstrom's macroglobulinemia등 비교적

예후가 좋은 종양이고 질병 경과중에 전환되는 종양 형태는 면역아구형 림프종, 전림프구성 백혈병(prolymphoid leukemia), Hodgkin씨병, 급성백혈병 등 예후가 나쁜 종양이다. 본 증례는 미만성의 소림프구성 림프종에서 다형성의 대세포 림프종이 발생한 1예이다. 변형이 일어나는 시기에 임상증세로는 발열, 피로, 림프절 종대, 체중감소, 복통, 빈혈, 백혈구 감소, 이형단백혈증 등이 있으나 말초혈액에 림프아구양 또는 다형성의 세포가 관찰되는 경우가 없어 말초혈액검사는 조기발견의 가치가 없다고 한다¹²⁾. 침범되는 장기로는 림프절, 간, 비장, 골수, 위장관계, 호흡기계 및 고환 등이 보고되어 있다⁴⁾.

본 예의 경우는 주로 이형단백혈증에 의한 말초신경증세 및 체중감소를 보였고 복부 림프절 종대, 간, 비장 종대 및 골수침범의 소견을 보였다. 만성 림프구성 백혈병에서 미만성 조직구성 림프종이 발생하는 경우는 3%에서 10%정도로 보고 되어있으며 Waldenström's macroglobulinemia의 6%에서 발생한다고 보고되어 있다¹³⁾. 보고된 예의 연령분포는 40대 이후에서 노년층까지 광범위하며 남녀 성비는 큰 차이가 없었다¹³⁾. 첫 진단에서 Richter 증후군으로 진단받기까지의 평균 기간은 49개월 정도이며, 진단후 평균 생존기간은 4개월이다¹³⁾. 드물게는 만성림프구성 림프종과 조직구성 림프종이 동시에 발견되어 Richter 증후군으로 진단된 경우도 있었다¹³⁾. 본 예의 경우는 내원 당시 골수검사소견상 소형 림프구성 림프종이 침범한 것으로 진단받고 나서 7주후 병기결정을 위한 비장절제, 림프절 절제를 시행하여 비장 적출 조직에서 결절부위가 주변의 소림프구성 림프종과는 달리 대세포 림프종으로 구성되어 있음을 진단하였다. 환자가 질병이 꽤 진행된 이후에 내원한 것으로 생각되므로 정확한 전환기간을 예측할 수는 없었다. Richter 증후군에서 나타나는 형태학적으로 서로 다른 두 가지 세포의 기원에 대하여 서로 상반되는 두가지 견해가 있다. 즉 하나는 비록 조직학적 전환이 현미경적 관찰에서 형태학적 변화를 나타내지만 결국은 하나의 세포에서 기원했다는 견해와^{5,6)} 다른 하나는 한가지 종양이 있는 상태에서 다른 세포에서 새로이 종양 발생이 이루어졌다는 견해이다⁷⁻⁹⁾. 전자에 대한 견해를 뒷받침하는 예로 많은 저자들이 면역학적 방법을 통해 조직학적 전환 전후의 세포가 모두 B-림프구이며 두 부위 모두에서 동일한 면역글로불린과 경쇄를 가진 것으로 보고하였다⁵⁾. B세포 림프종은 대개 한개의 림프구 전구세포의 변형으로부터 시작된 B세포의 단클론성증식의 결과라고 믿어져왔다⁴⁾. 본 증례의 경우도 면역조직화학염색 결과 두 부위 모두 B세포 표지자에 양성을 보이고 IgM 중쇄 및 kappa 경쇄에 미만성으로 양성을 보였다. 하지만 대개의 면역글로불린 양성의 B세포 종양은 대부분 IgM, kappa를 표현하기 때문에 비록 같은 B세포이고 똑같은 중쇄 및 경쇄를 보인다고 해도 같은 클론

이라고 할수없어 근래에는 유전자 재배열 방법을 통해서 클론성을 확인하여 보고하고 있다. Seligman등¹⁵⁾은 두 림프종에서 똑같은 면역 글로불린 유전자재배열 양상이 나타난 것을 확인하여 같은 클론임을 주장하였고 Bertoli등¹⁶⁾은 항유전형 항체 방법(anti-idiotypic antibody)으로 동일 환자의 만성림프구성백혈병 부위와 대세포 림프종 부위에서 같은 유전형인자를 공유함을 밝혀 동일 클론에서 기원했음을 주장하였다. 반면에 McDonnell등은 한 환자에서 동시에 발견된 만성림프구성 백혈병과 미만성 대세포 림프종 부위에서 각기 다른 중쇄 및 경쇄의 발현을 관찰하고 Richter 증후군에는 두가지 종류가 있으며, 한가지는 단일 클론에서 변형된 형태이며 또 다른 종류는 형태학적으로나 면역학적으로 다른 클론에서 각기 발생한다고 주장했다⁷⁾. 또한 Korsmeyer등⁸⁾과 van Dongen등⁹⁾등은 면역글로불린 유전자 재배열 방법을 통해서 두부위가 각기 다른 클론에서 유래했다는 결과를 얻었다. 이러한 이견들을 종합하여 Ostrowski등¹⁷⁾은 Richter 증후군에서의 전환된 세포의 기원에 대한 가정을 크게 세가지로 첫째, 이미 기존해있던 만성 림프구성 백혈병 세포 집락(population)에서 클론성 진화(clonal evolution) 또는 모세포양 변형(blast-like transformation)을 한다는 것이며 이 경우에 만성 림프구성 백혈병과 미만성 대세포 림프종은 동일한 중쇄 및 경쇄 유전자 배열을 가지고, 둘째는 하나의 악성 또는 전암성 전구체세포가 면역글로불린 유전자배열이 아직 정돈되지않은 상태에서 그 진화 과정에서 두가지 다른 종양세포로 증식해 간다는 것이고, 셋째는 만성 림프구성 백혈병과 미만성대세포 림프종이 전혀 다른 전구세포에서 발생한다는 것이다. 둘째와 셋째의 경우에는 서로 다른 중쇄 및 경쇄 유전자 배열을 가진다. 하지만 최근에는 면역글로불린의 표현형이 각기 다르거나 유전자 재배열 양상이 다른 경우에 두 세포군집이 서로 다른 클론성을 가진다는 것이 항상 사실은 아니라는 보고가 있다¹⁰⁾. Nakamine등은 두 조직학적 유형의 세포군집에서 면역글로불린 경쇄 표현형이 서로 다르나 유전자 재배열상 Bam HI, EcoRI, HindIII, PstI 4가지 효소분해중에서 BamHI, EcoRI 두가지 효소에 의해 동일한 크기의 재배열된 여러개의 J_H fragments가 발견된 Richter 증후군을 보고 하면서 2개의 관련성이 없는 B세포 클론에서 둘 이상의 효소에 의해 동일한 유전자 배열을 보이는 것은 극히 드물다고 생각하여 이것을 한 클론에서 시작되어 재배열 이후 돌연변이나 변형이 일어난 것으로 설명하였다¹⁰⁾. 반면 동일한 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자 배열이나 idotype 표현, 유사한 세포유전학적 양상으로 근거하여 두개의 림프성 종양을 동일 클론이라고 규정하는 것은 합리적이라고 주장하였다¹⁰⁾. 또한 B계열 림프종양에서도 TCR γ 유전자 재배열이 나타나고 T계열 림프종양에서도 면역글로불린 유전자 재배열이 나

타날 수 있는데 이런 현상은 면역글로블린유전자와 T 세포 수용체 유전자가 재조합할 때 공통적인 재결합효소(recombinase)를 사용하기 때문에 일어날 수 있다¹⁸⁾. 또한 악성 형질전환의 결과로서 유전적 조절의 결함인 계통혼란(lineage promiscuity) 때문에도 일어날 수 있다¹⁹⁾. 저자들의 증례에서는 작은 림프구 부위와 큰 세포 부위 각각에서 B세포, IgM 중쇄 및 kappa경쇄에 대한 동일한 면역조직학적 염색성을 보이고 면역글로블린 중쇄유전자(Ig heavy chain gene)의 complementarity-determining region 3 (CDR3) 및 T-세포 수용체 γ (TCR γ) 유전자의 재배열 양상이 동일하게 나타나 B-림프구 기원의 동일한 클론에서 발생한 종양이라고 생각하였다.

참 고 문 헌

- 1) Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphocytic leukemia. *Am J Pathol* 1928; 4: 285-99.
- 2) Lortholary P, Boiron M, Ripaul F. Leucemie lymphoide chronique secondairement associee a une reticulopathie maligne, syndrome de Richter. *Nouv Rev Fr Hematol* 4: 644, 1964(Cited from Gilver RL, Lymphocytic leukemia with coexistent localized reticulum cell sarcoma. *Cancer* 1968; 21: 1184-92.
- 3) Acker B, Hoppe RT, Colby TV, Cox RS, Kaplan HS, Rosenberg SA. Histologic conversion in the Non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 1983; 1: 11-6.
- 4) Long JC, Aisenberg AC. Richter's syndrome. A terminal complication of chronic lymphocytic leukemia with distinct clinical pathological features. *Am J Clin Pathol* 1975; 63: 786-95
- 5) Woda BA, Klnowls DM II. Nodular lymphocytic lymphoma eventuating into diffuse histiocytic lymphoma. Immunoperoxidase demonstration of monoclonality. *Cancer* 1979; 43: 303-7.
- 6) Nowell P, Finan J, Glover D, Guerry D. Cytogenetic evidence for the clonal nature of Richter's syndrome. *Blood* 1981; 58: 183-6.
- 7) McDonnell JM, Beschorner WE, Staal SP, Spivak JL, Mann RB. Richter's syndrome with Two Different B-Cell Clones. *Cancer* 1986; 58: 2031-7.
- 8) Korsmeyer SJ, Hieter PA, Ravetch JV, Poplack DG, Waldmann TA, Leder P. Developmental hierachy of immunoglobulin gene rearrangements in human leukemic preB-cells. *Proc Natl-Acad Sci USA* 1981; 78: 7096-100.
- 9) Van Dongen JJ, Hooijkaas h, Michiels JJ, Grosveld G, de Klein A, van der Kwast TH, Prins ME, Abels J, Hagemeyer A. Richter's syndrome with different immunoglobulin light chains and different heavy chain gene rearrangements. *Blood* 1984; 64: 541-74.
- 10) Nakamine H, Masih AS, Sanger WG, Wickert RS, Mitchell DW, Armitasge JO, Weisenburger DD. Richter's syndrome with different immunoglobulin light chain types. Molecular and cytogenetic features indicate a common clonal origin. *Am J Clin Pathol* 1992; 97: 656-63.
- 11) 이한영, 김규래, 최인중: Richter 증후군, 대한 병리학회지 1986; 20: 355-8.
- 12) Trump DL, Mann RB, Phelps R, Roberts H, Conley L. Richter syndrome. Diffuse histiocytic lymphoma in patient with chronic lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1980; 68: 539-48.
- 13) Harousseau JL, Flandrin G, Tricot G, Brouet JC, Seligmann M, Bernarn J. Malignant lymphoma supervening in chronic lymphocytic leukemia and related disorders. *Cancer* 1981; 48: 1302-8.
- 14) Splinter TAW, Bom-van Noorloos A, van Heerde P. Chronic lymphocytic leukemia and diffuse histiocytic lymphoma in one patients; clonal proliferation of two different B cells. *Scand J Hematol* 1978; 20: 29-36.
- 15) Seligman MH, Cleary ML, Warnke R, Sklar J. Frequent biclonality and Ig gene alterations among B cell lymphomas that show multiple histologic forms. *J Exp med* 1985; 161: 850-63.
- 16) Bertoli LF, Kubagawa H, Borzillo GV, Mayuni M, Prchal JT, Kearney JF, Durant JR, Cooper MD. Analysis with anti-idiotypic antibody of a patient with chronic lymphocytic leukemia and al large cell lymphoma(Richter syndrome). *Blood* 1987; 70: 45-50.
- 17) Ostrowski M, Minden M, Wang C, Bailey D. Immunophenotypic and gene probe analysis of a case of Richter Syndrome. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 215-21.
- 18) Yancopoulos GD, Blackwell TK, Suh H, Hood L, Alt FW. Introduced T cell receptor variable region gene segments recombine in pre-B cells. Evidence that B and T cells use a common recombinase. *Cell* 1986; 44: 251-9.
- 19) Greaves MF, Chan LC, Furley AJW, Watt SM, Molgaard HV. Lineage promiscuity in hematopoietic differentiation and leukemia. *Blood* 1986; 67: 1-11.