

심근 및 전신의 연조직을 침범한 Richter 증후군의 1예

영남대학교 의과대학 영남대학교의료원 ¹혈액종양내과, ²핵의학과, ³병리과

구은주¹ · 김민경¹ · 공은정² · 고성애¹ · 구미진³ · 정지윤¹ · 현명수¹

Rare Presentation of Richter's Transformation to Diffuse Large B Cell Lymphoma: a Case Report

Eun Joo Goo¹, Min Kyoung Kim¹, Eun Jung Kong², Sung Ae Koh¹, Mi Jin Gu³, Ji Yoon Jung¹, and Myung Soo Hyun¹

*Departments of ¹Hematology-Oncology, ²Nuclear Medicine, and ³Pathology,
Yeungnam University Medical Center, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea*

Richter's syndrome refers to the development of aggressive lymphoma in a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL). It occurs in about 2% to 10% of patients with CLL. The most frequent manifestation of Richter's syndrome is diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). Extranodal involvement is rare but can occur. The prognosis of Richter's syndrome is very poor. We herein report a case of a rare presentation of Richter's syndrome. A 42-year-old man diagnosed with CLL 2 years previously developed nodules on the bilateral thighs and buttocks. A positron emission tomography (PET)-CT scan revealed high fluorodeoxyglucose uptake in multiple lymph nodes, skeletal muscles, and the myocardium. An ultrasonography-guided biopsy confirmed Richter's syndrome from CLL to DLBCL. The patient was treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. After six cycles of chemotherapy, we performed a PET-CT scan that revealed a complete response. However, 3 months later, the syndrome recurred. The patient was undergoing salvage chemotherapy at the time of this writing. (Korean J Med 2016;90:163-168)

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia; Diffuse large B cell lymphoma

서 론

Richter 증후군(Richter's syndrome or Richter's transformation)은 만성 림프구백혈병이 공격적인 악성종양으로 전환되는 것을 의미하는 임상병리학적 용어이다[1-3]. 1928년에 Maurice

Richter에 의해 만성 림프구백혈병이 림프종으로 전환된 예가 처음으로 보고되었으며, 1966년 "Richter 증후군"이라는 용어가 처음으로 사용되었다[1-3]. 만성림프구백혈병 환자의 2-10%에서 Richter 증후군이 발생하는 것으로 알려져 있다[1]. 광범위큰B세포림프종으로 전환되는 경우가 90-95%로 가장 흔하

Received: 2015. 5. 6

Revised: 2015. 7. 9

Accepted: 2015. 8. 25

Correspondence to Min Kyoung Kim, M.D., Ph.D.

Departments of Hematology-Oncology, Yeungnam University Medical Center, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea

Tel: +82-53-620-4683, Fax: +82-53-654-8386, E-mail: kmink21c@hanmail.net

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

며[1,2], 드물지만 호치킨림프종, 전림프구백혈병, 림프모구림프종, 털세포백혈병 등으로 전환된 예가 보고되어 있다[3].

Richter 증후군의 임상양상은 대개 갑작스런 림프절 종대나 간비종대 등으로 발현하며 림프절외 조직을 침범하기도 한다. 만성 림프구백혈병 환자에서 고열, lactate dehydrogenase (LDH) 상승, 크기가 급격히 증가한 림프절이 나타났다면 Richter 증후군을 의심해야 하며 림프절이나 침범된 장기의 조직검사로 확진한다[3]. 치료로는 광범위큰B세포림프종에 준하여 rituximab을 포함한 항암화학요법, 동종조혈모세포이식 등을 시행할 수 있으나 치료반응률이 5-43%이며 평균 생존기간이 5-8달로 예후가 불량한 것으로 알려져 있다[2,3].

만성 림프구백혈병은 미국을 비롯한 서구의 국가들에서는 가장 흔한 백혈병이나(3.9-6.5명/100,000명), 국내에서는 전체 백혈병의 0.4-0.5%만을 차지하는 극히 드문 질환이다[4]. 따라서 Richter 증후군이 국내에서 보고된 증례는 매우 드물다. 이에 저자들은 전신의 다발성 연조직 종괴로 발현한 Richter 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

42세 남자 환자로 건강검진으로 시행한 혈액 검사에서 림프구 증가 소견을 보여 본원을 방문하였다. 과거력 및 가족력상 특이사항은 없었다. 내원 당시 혈압 120/90 mmHg, 맥박 86회/분, 호흡 24회/분, 체온 36.8°C였다. 신체 검사에서 비장이 촉진되었다. 일반혈액 검사에서 백혈구 $9,110/\text{mm}^3$ (림프구 $7,200/\text{mm}^3$), 혈색소 12 g/dL, 혈소판 $125 \times 10^3/\text{mm}^3$ 였다. 일반화학 검사에서 혈청 총 단백질과 알부민은 각각 7.13 g/dL, 3.67 g/dL였으며 빌리루빈 및 직접빌리루빈은 각각 1 mg/dL, 0.28 mg/dL, AST/ALT는 각각 41 IU/L (정상범위 10-35), 68 IU/L (정상범위 0-40), 혈청 LDH는 342 IU/L (정상범위 150-550)로 AST/ALT만 증가 소견을 보였다. 간염 검사에서 Anti-hepatitis C virus 양성 소견을 보였다. 골수흡인도말 검사에서 작고 성숙한 림프구가 증가되어 있었고 흐름세포측정에서 CD19, CD20, CD5 양성 소견을 보였으며 면역조직화학염색에서 Cyclin D1은 음성 소견으로 만성 림프구백혈병으로 진단하였다. 염색체 이상은 발견되지 않았다. 양전자방출단층촬영(positron emission tomography)에서 전신의 골수 및 비장에 광범위한 fluorodeoxyglucose (FDG) 섭취증가와 경부, 액와, 서

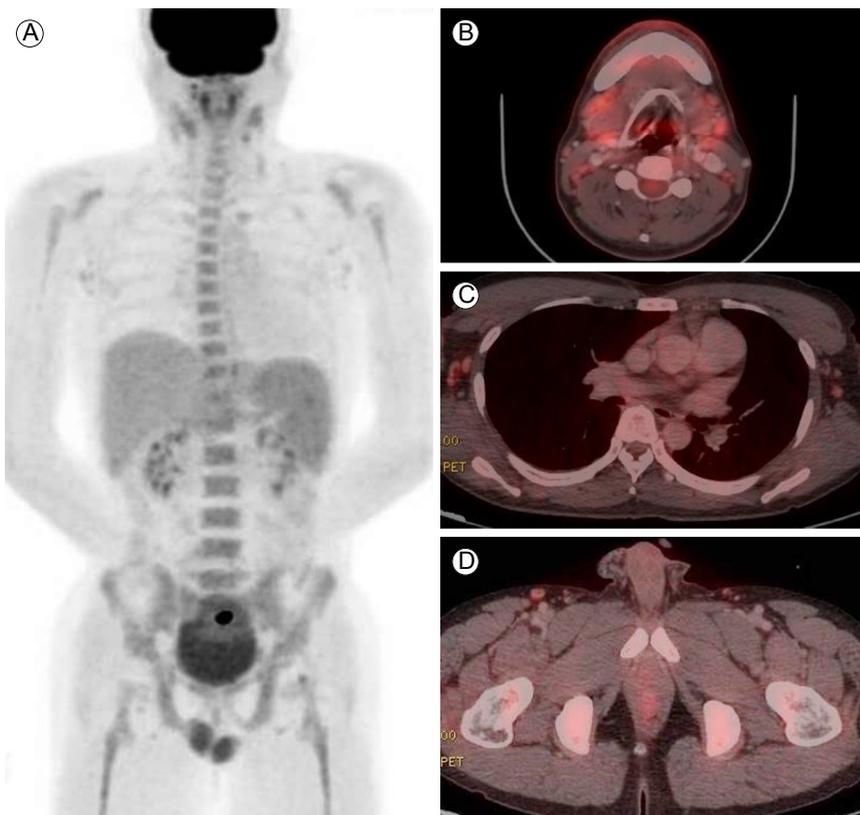


Figure 1. (A) Whole-body maximum-intensity projection F-FDG PET and (B-D) fused axial images of the patient revealed increased FDG uptake in the bilateral cervical, axillary, and inguinal lymph nodes. F-FDG PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography.

혜부 림프절에 FDG 섭취증가가 관찰되었다(Fig. 1). 만성 림프구백혈병(Rai stage II/Binet stage B)으로 진단하고 주기적인 경과 관찰을 시행하였다.

환자는 2년 6개월간 진찰 및 혈액 검사에서 별다른 변화를 보이지 않던 중 갑자기 양팔, 양쪽 허벅지, 왼쪽 엉덩이 및 왼쪽 종아리에 덩어리가 축적되어 내원하였다. 일반혈액 검사에서 백혈구 $3,640/\text{mm}^3$, 혈색소 12.2 g/dL , 혈소판 $170 \times 10^3/\text{mm}^3$ 였으며 혈청 LDH는 473 IU/L 로 정상 범위였다. 양전자방출단층촬영에서 전신의 근육, 심장막, 좌심실 심근, 복강 내부, 왼쪽 엉덩이 및 양쪽 회음부의 피하조직에 강한 FDG 섭취증가를 보이는 종괴들이 관찰되었으며 비장 및 경부, 액와, 복강내 림프절에 FDG 섭취증가가 관찰되었다(Fig. 2). 심장 초음파 검사에서 좌심실의 외벽, 중격, 심장끝, 대동맥과

우심방 쪽의 심근에 다발성의 저에코성 종괴가 관찰되었다. 양쪽 허벅지 종괴에 대해 조직검사를 시행하여 광범위큰B세포림프종이 확인되었다(Fig. 3A). 특수염색에서 leukocyte common antigen, CD20, Bcl-2, Mum-1 protein 양성이었다(Fig. 3B and 3C). International Prognostic Index 점수 2점으로 Low intermediate risk 군에 속하였다. 골수 조직검사에서는 만성 림프구백혈병에 합당한 소견이 관찰되었고 염색체 이상이 발견되지 않았으며 fluorescence in situ hybridization (FISH) 검사에서 TP53 결실은 관찰되지 않았다.

환자는 만성 림프구백혈병에서 광범위큰B세포림프종으로 전환된 Richter 증후군으로 진단되었고 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) 항암요법(rituximab 375 mg/m^2 , cyclophosphamide 750 mg/m^2 ,

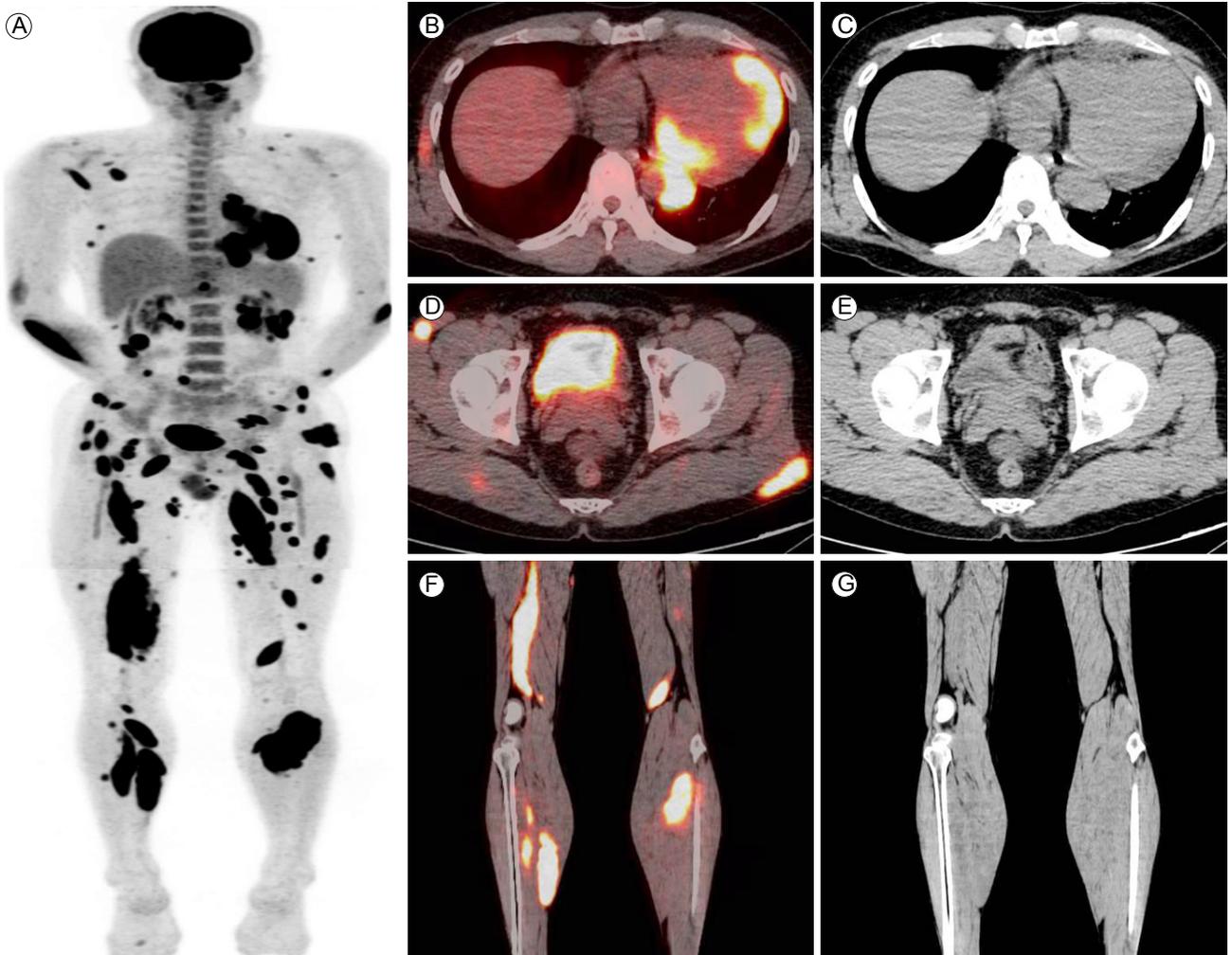


Figure 2. (A) Whole-body maximum-intensity projection F-FDG PET, (B, D) fused axial, (C, E) CT axial, (F) fused coronal, and (G) CT coronal images of the patient revealed multiple masses with increased FDG uptake in the myocardium, skeletal muscles, and subcutaneous layer. F-FDG PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; CT, computed tomography.

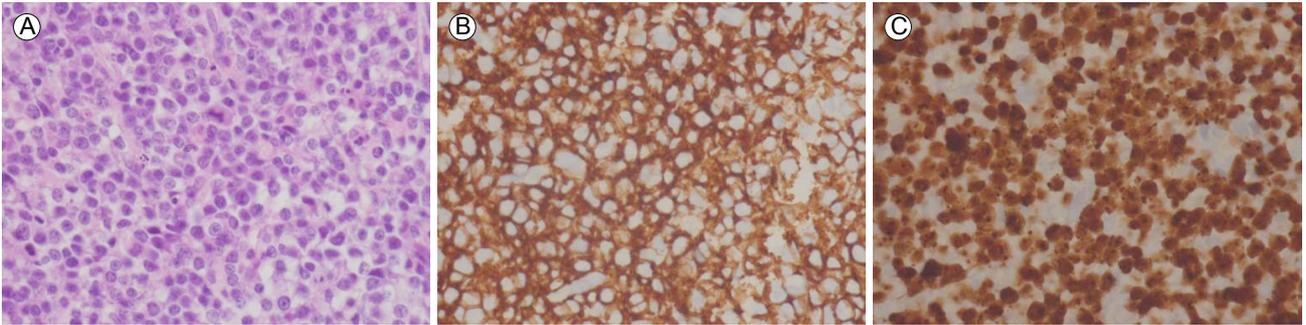


Figure 3. Histology of the muscle at the time of the diagnosis of Richter's syndrome. (A) Microscopy showed proliferation of diffuse large pleomorphic lymphoid cells (H&E, ×400). (B) Immunohistochemical stain was positive for CD20 (×400). (C) Immunohistochemical staining was positive for Ki67 (×400).

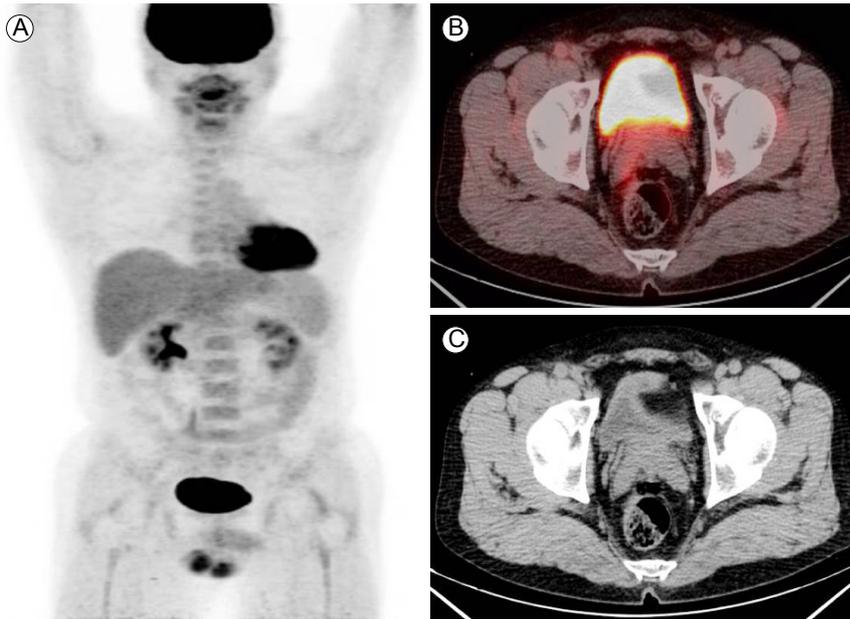


Figure 4. (A) Whole-body maximum-intensity projection F-FDG PET, (B) fused axial, and (C) CT axial images of the patient showed metabolic remission after six cycles of chemotherapy. F-FDG PET, fluorodeoxyglucose positron emission tomography; CT, computed tomography.

doxorubicin 50 mg/m², vincristine 2 mg, prednisolone 100 mg DI-5)을 4주 간격으로 6차례 투여받았다. 6차례의 항암요법을 끝내고 2014년 9월 시행한 양전자방출단층촬영에서 환자는 완전관해로 평가되었다(Fig. 4). 그러나 3개월 뒤 경부 및 양쪽 무릎에 다시 덩어리가 발견되어 양전자방출단층촬영 시행하였으며 양쪽 오금, 왼쪽 횡경막, 오른쪽 상복부, 오른쪽 엉덩이의 피하층과 양쪽 허벅지의 근육 및 경부 림프절에 재발이 의심되어 림프절 조직검사를 시행하였으며 광범위큰 B세포림프종 재발로 진단되었다. 현재 환자는 gemcitabine, cisplatin, dexamethasone 구제항암요법으로 치료 중이다.

고 찰

Richter 증후군의 병태생리는 아직 명확히 알려져 있지 않

다. 다양한 면역 및 유전적 소인이 Richter 증후군의 발생에 영향을 줄 수 있다[1]. Richter 증후군에 특이적인 세포유전학적 이상 및 전위로 알려진 것은 없으나 Non-del13q14 이상이 Richter 증후군의 위험 요인으로 생각되고 있으며 TP53 파열, c-MYC 이상이 흔한 유전적 이상으로 발견되었다[1]. Richter 증후군으로 전환된 광범위큰 B세포림프종은 본래의 만성림프구백혈병 클론과 연관되었을 수도 있고 아닐 수도 있다[1,3]. Epstein-Barr virus가 Richter 증후군과 연관되었다는 보고도 있으나 연관 관계는 부족하다[1,5]. 본 증례에서는 염색체 이상이 발견되지 않았으며 FISH 검사에서 TP53 결실은 관찰되지 않았다.

만성 림프구백혈병 환자에서 림프절 종대, B증상의 존재(야간 발열, 체중 감소 및 감염의 증거가 없는 발열), 림프절의 장기 침범, 범혈구감소증, LDH 상승 등의 증상 및 징후가 나

타났을 때 Richter 증후군을 의심하여야 한다[1]. 양전자방출 단층촬영은 만성 림프구백혈병 자체의 진단에는 큰 의미가 없지만 Richter 증후군의 진단에는 중요한 검사이다. 다양한 부위를 침범할 수 있어 침범 부위 확인 및 조직검사 가능한 위치의 결정과 치료 후 평가에 이용될 수 있다[1,6,7]. Standardized uptake value 5 이상의 18F-FDG (18-fluorodeoxyglucose) 섭취를 보이는 경우 Richter 증후군을 강하게 의심해 볼 수 있다[1]. 양전자방출단층촬영의 민감도, 특이도, 양성예측도 및 음성예측도는 각각 91%, 80%, 53%, 97%로 나타났다[1,6]. 본 증례에서도 새로이 나타난 다리 종괴로부터 Richter 증후군을 의심하여 양전자방출단층촬영을 시행하였으며 진단에 도움이 되었고 항암 치료 시행 후 완전관해되었음을 판정할 수 있었다.

Richter 증후군은 주로 림프절이나 골수를 침범하지만 드물게 림프절 외 장기를 침범하기도 한다[3,8]. Richter 증후군의 소화기계 침범의 예가 보고되어 있으며 림프절 침범이 있는 경우보다 좋은 예후를 보였다[8]. 그 외에도 유리체, 포도막, 중추신경계, 코, 피부 그리고 기관지 등을 침범한 예가 보고되었다[8].

우리나라에서 지금까지 4예의 Richter 증후군이 보고되었으며 국내에서의 발생률은 아직 정확하게 알려져 있지 않다. 본 증례는 또한 주로 전신의 피하층, 근육 및 심근을 침범하여 발현한 경우로 발현 양상이 매우 독특하여 임상적으로 의미 있는 증례로 생각된다.

2006년 시행된 대규모의 한 연구에서는 Richter 증후군의 예후를 예측하는 Richter's transformation score를 제시하였다. 다섯 개의 항목(Zubrod performance status > 1, LDH의 상승(정상치의 1.5배 이상), 혈소판 수치 < $100 \times 10^3/\text{mm}^3$, 종양 크기 > 5 cm, 2회 이상의 이전 치료력)을 각각 1점으로 하여 위험 인자의 개수에 따라 저위험군, 저-중등도위험군, 고-중등도위험군, 고위험군(각각 0-1, 2, 3, 4-5점)으로 분류하였으며 각각의 군에서 중간 생존기간은 1.12, 0.9, 0.33 그리고 0.2년이었다[1,2,7].

Richter 증후군의 임상양상은 매우 공격적이어서 항암요법에 낮은 반응률과 불량한 결과를 보이는 것으로 알려져 있으며 현재는 rituximab을 포함한 복합항암요법이 치료의 근간을 이루고 있다[7]. 현재까지 rituximab과 Hyper CVXD (cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, dexamethasone), Rituximab과 HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone), OFAR (oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, rituximab), R-CHOP 요법 등에 대한 연구가 있었으나

반응률은 41-50%이고 평균 생존기간은 8개월에서 10개월로 만족스럽지 못한 결과를 보여주었으며 표준 치료는 아직 없는 실정이다[1]. 항암화학요법으로 관해 유도 후 강화요법으로 동중조혈모세포이식을 시행하여 생존율을 향상시켰다는 보고가 있다[1,7]. 그러나 Parikh 등[9]의 보고에 따르면 Richter 증후군으로 진단된 환자 중 95%가 적극적인 복합항암요법 치료를 받았으나 그 중 동중조혈모세포이식까지 진행할 수 있었던 환자는 14%에 불과하였다. 관해 유도에 실패한 환자 에게 구제요법으로 자가조혈모세포이식을 시행하였다는 보고가 있으나 역할은 명확하지 않다[7]. 최근에는 새로 개발된 human anti-CD20 monoclonal IgG1k antibody인 ofatumumab과 CHOP의 병합 요법을 이용한 유도 치료 및 유지 치료에 대한 임상연구가 진행 중이다[1,10]. 본 증례에서도 광범위큰B세포림프종에 준해 R-CHOP 요법을 사용하고 완전관해를 획득하였음에도 불구하고 반응지속 기간이 3개월 밖에 되지 않았음을 볼 때 앞으로 더 효과적이고 강력한 약제의 개발이 필요할 것으로 사료된다. 또한 이를 위해서는 Richter 증후군의 병태생리 및 발생 기전에 대한 규명 및 표적 치료에 대해 좀더 많은 연구와 논의가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

Richter 증후군은 만성 림프구백혈병이 공격적인 림프종으로 전환되는 것을 의미한다. Richter 증후군의 빈도는 2-10% 정도이며, 동아시아에서는 만성 림프구백혈병의 빈도가 드물기 때문에 국내에서 Richter 증후군이 보고된 경우는 매우 드물다. Richter 증후군에서는 주로 림프절과 골수의 침범을 보이며 드물게 림프절 외 장기의 침범을 보인다. 만성 림프구백혈병을 진단받은 42세 남자 환자가 2년 6개월 후 양쪽 허벅지와 엉덩이에 종괴가 만져져서 병원을 방문하였다. 양전자방출단층촬영에서 피하, 근육 및 심근에 FDG 섭취증가를 보였으며 조직검사 결과 광범위큰B세포림프종으로 전환된 Richter 증후군으로 진단되었다. R-CHOP 항암요법을 6회 시행 후 완전관해되었으나 3개월 뒤 재발하였다. 본 환자는 만성 림프구백혈병에서 광범위큰B세포림프종으로 전환된 Richter 증후군으로 진단되었으며 피하 및 근육을 침범하는 드문 경과를 보였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 만성 림프구백혈병, 광범위큰B세포림프종

REFERENCES

1. Jain P, O'Brien S. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology (Williston Park)* 2012;26:1146-1152.
2. Tadmor T, Shvidel L, Bairey O, et al. Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study Group. *Am J Hematol* 2014;89:E218-E222.
3. Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer* 2005;103:216-228.
4. Shin DY, Kim I. Chronic lymphocytic leukemia-era of targeted therapy. *Korean J Med* 2013;85:141-153.
5. Tsimberidou AM, Keating MJ, Wierda WG. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2007;2:265-271.
6. Giardino AA, O'Regan K, Jagannathan JP, Elco C, Ramaiya N, Lacasce A. Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29:e274-e276.
7. Molica S. A systematic review on Richter syndrome: what is the published evidence? *Leuk Lymphoma* 2010;51:415-421.
8. Omoti CE, Omoti AE. Richter syndrome: a review of clinical, ocular, neurological and other manifestations. *Br J Haematol* 2008;142:709-716.
9. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. *Br J Haematol* 2013;162:774-782.
10. Eyre TA, Clifford R, Roberts C, et al. Single arm NCRI phase II study of CHOP in combination with Ofatumumab in induction and maintenance for patients with newly diagnosed Richter's syndrome. *BMC Cancer* 2015;15:52.