

## 연소성 용종

—연소성 용종의 발생기전과 선종성 용종과의 관계에 관한 연구—

고려대학교 의과대학 임상병리과

김혜연·김인선·백승룡

= Abstract =

### Juvenile Polyps

—A study on the pathogenesis of juvenile polyps and their relationship to colonic adenoma—

Hye Yeon Kim, M.D., In Sun Kim, M.D. and Seung Yong Paik M.D.

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Juvenile polyps are relatively common lesions in the gastrointestinal tract as a solitary lesion. The exact nature of juvenile polyps is unclear, but many authors regard these as inflammatory lesions or as hamartomas which become secondarily inflamed. Multiple juvenile polyposis is characterized by a large numbers of these lesions. Although juvenile polyps are not usually considered to be premalignant lesions, recently the neoplastic potential of multiple juvenile polyposis has been emphasized.

Two cases of multiple polyposis which have foci of both adenomatous and juvenile features with associated carcinoma are described. Special review about the pathogenesis of juvenile polyposis and their relationship to colonic adenoma and adenocarcinoma will be done.

### 서 론

### 증 례

연소성 용종은 유소아기에 흔히 볼 수 있는 대장용종으로서 주로 S결장과 직장에 발생한다. 조직학적으로는 용종표면에 부분적으로 케양에 생기며 간질내 염증세포의 침윤과 간질세포의 증식이 있으며, 구성하는 선들은 확장되고 점액으로 차게되나 상피세포의 이형성이 없다는 점들을 특징으로 한다<sup>1,2)</sup>. 흔히 염증성 용종 또는 저류용종등으로 불리워져 진성용종과 구별하려는 경향이 지배적이다. 그러나 간혹 다발성인 경우는 선종성 용종이 함께 나타나거나 선암까지도 동반될 수 있다는 보고들이 있어<sup>3~7)</sup> 연소성 용종에 대한 재검토를 요하게 되었다.

이에 저자들은 선암을 동반한 다발성 용종증 2예와 고립성인 연소성 용종 및 선종성 용종 12예를 재검토함으로써 연소성 용종의 성상을 규명하는데 도움이 되고자 하였다.

접 수 : 1982년 12월 15일

### 증 례 1

환 자 : 김·희, 여자, 41세

주 소 : 장출혈, 요통 및 배변곤란

과거력 : 특기할 만한 사항없음

가족력 : 첫째아들이 3년전 15세때 직장용종으로 수술한 병력이 있으며 10세된 셋째아들도 장출혈등의 유사한 증세를 보이고 있다.

현병력 : 24년전인 17세때 부터 간헐적인 장출혈과 배변시 항문밖으로 들출되는 종괴를 촉지하였으며 입원 2개월 전부터 상기증상의 악화와 함께 요통도 나타나 내원하였다.

X선소견 : 바리움 관장상 항문 25 cm 상방부터 결장 비곡에 이르기까지 다발성인 폴립양 충만결손과 함께 S결장부위의 불규칙한 양상의 커다란 결손이 있었다.

내시경 소견 : X선소견과 부합되는 수많은 용종과

선암이 의심되는 병변이 있어 생검을 시행하였다.

외과적치료 : 부분적 항문결장 절제술을 하였다.

**병리학적 소견 :** 부분절제를 시행한 131 cm 길이의 대장, 직장 및 항문으로 구성된 검체는 최종 절단면으로부터 상방 30 cm 에 이르기까지 무수한 황백색의 용종들이 무경성으로 또는 돌출성으로 붙어 있었다(그림 1). 그중 돌출성의 용종들은 좁은 기저부와 연결된 경부가 있었는데 대부분이 경활면을 갖는 둥근 모양으로 표면에 껍질이 있었고 점액세포로 구성된 선상구조가 풍부한 육아종성 간질내에 있었으며 탄성 및 급성염증 세포들이 침윤되어 있었다(그림 2,3,4).

그러나 겨우 육안적으로 알아볼 수 있을 정도의 작은 점막의 비후를 보이는 곳은 표면에 껍질과 염증세포의 침윤이 있고 점액선의 분비능이 증가를 보이는 초기 병변으로 생각되었다(그림 5). 항문상방 13 cm 부위에서 불규칙한 용종내에 2×1.5×1.0 cm 크기의 종괴가 관찰되었는데 이는 넓은 기저부를 갖고 있었으며 많은 수지상 돌기로 덮혀있었다(그림 6). 조직학적으로는 상피세포들이 수지상 및 선종성 증식을 보이고 세포들의 과염색성과 이형성들이 관찰되었으며 점액분비능이 감소된 선들과 역시 감소된 간질세포들로 구성되어 용모양 선종으로 사려되었다(그림 7,8). 최종절단면으로부터 각각 37 cm 과 45 cm 부위에 5.5×3.5×1.0 cm 과 5×3×1 cm 크기의 황회색의 껍질성 침윤성 종괴가 발견되었으며 이들은 조직학적으로 모두 장막까지 침윤된 선암이었다(그림 9). 같이 제거된 67개의 주위 입과절중 9개에서 전이가 관찰되었다. 따라서 본례는 가족력이 있는 다발성 용종증과 함께 용모양 선종 및 선암이 동반된 예로 진단되었다.

## 증 례 2

**환 자 :** 우·숙, 여자, 20세

**주 소 :** 점액성 설사 및 복통

**과거력과 가족력 :** 특기할 만한 사항없음.

**현병력 :** 1달전부터 계속 상기증상이 지속되어 진찰을 받기위해 내원하였다.

**X선소견 :** 항문 3 cm 상방에서 상행결장에 이르기까지 무수히 많은 폴립양 중만 결손이 있었고, 상행결상 최종부에 불규칙한 결손이 있었다. 상부 위장판 검사 소견은 정상이었다.

**내시경 소견 :** 항문 3 cm 상방에 무수히 많은 용종들과 함께 상행결장에 2.5××2×2cm 의 종괴가 발견되었다.

**외과적 치료 :** 항문결장 절제술을 시행하였다.

**병리학적 소견 :** 110 cm 길이의 검체 전장에 걸쳐 헤아릴 수 없이 많은 용종이 관찰되었으며 각각은 정상 점막에서 약간 돌출된 용기의 형태였다(그림 10). 이들은 조직학적으로 분염성을 띄며 좁은 기저부와 길거나 혹은 짧은 경부로 구성되어 있었다(그림 11). 각각의 용종은 서로 밀집되어 있는 선들로 구성되었고 이를 구성하는 각 세포는 과염색인 핵, 증가된 핵분열 및 극히 감소된 점액생성능등을 보이고, 간질세포는 감소되어 있는 점등으로 선종성 용종으로 사려되었다(그림 12,13). 또한 일부 용종에서는 부분적으로 확장된 선들과 점액분비가 증가되어 연소성 용종과 유사한 부위가 관찰되기도 했다. 항문상방 90 cm 부위에 4×4×3 cm 의 종괴가 역시 관찰되었는데 불규칙한 형태로 표면껍질이 있었고 좁은 기저부 및 긴 경부를 갖고 있었다(그림 10). 절단면은 점액이 차있는 불규칙한 크기의 낭포들로 구성되어 있었다(그림 14). 이 용종의 현미경 소견은 확장된 선들과 증가된 점액 분비능 및 염증세포의 침윤이 심한 간질등으로 전형적인 연소성 용종의 형태를 띄고 있었다(그림 15). 또한 항문상방 55 cm 부위에도 2.5×2×1.5 cm 의 난원형의 회백색 종괴가 관찰되었으며 이는 점막하 부위까지 침윤된 선암의 소견을 보였다(그림 10). 저자들은 위의 모든 소견을 종합하여 가족력은 없으나 보통의 선종성 용종보다 어린나이에 발생한 점과 선암이 동반된 점등으로 미루어 가족성 선종성 용종증으로 생각하였으며 이에 연소성 용종이 동반된 것으로 진단하였다.

위의 두 증례와 함께 저자들은 고립성인 연소성 용종 7예와 선종성 용종 5예를 검색하였다. 표 1에서 보는바와 같이 연소성 용종은 남자가 2예, 여자가 5예였으며 환자의 연령은 10세 미만인 3예, 20대가 3예 및 40대가 1예였다. 4예가 직장에서 발견되었고 나머지가 S결장 및 대장에서 발견되었다. 이중 특이한 사항은 제 3예에서 S결장내에 연소성 용종과 함께 직장내 선암이 동시에 발견되었고, 제 4예에선 표면껍질이 있는 용종내에 풍부한 간질과 확장된 선들이 존재하였고 일부세포들의 점액분비도 왕성한 반면 세포들의 중첩, 이형성 및 과염색성인 핵등의 선종성 변화가 함께 동반되었다(그림 16). 또한 제 5예의 여아의 직장용종은 관상형의 선들이 주로 증식되었고 간질내의 염증세포들이 침윤되었으나, 선의 확장이나 점액의 저류는 관찰되지 않았다(그림 17). 다른 용종들은 특징적으로 표면에 껍질을 보이고 선이 확장되며 점액분비능이 증가되는 것을 볼 수 있었다. 또한 간질에는 육아종성 반응과 염증반응 및 석회화가 관찰되기도 하였다(그림

Table 1. Case summary of the polyps

Case No.	Age	Sex	Location	Major histology	Remark
1	41	F	Colon, S-colon, Rectum	Multiple juvenile polyposis	Family history(+) Villous adenoma Adenocarcinoma
2	20	F	Colon, Rectum	Adenomatous polyposis	Juvenile polyp
3	21	F	S-colon	Juvenile polyp	Adenocarcinoma of the rectum
4	43	M	Rectum	Juvenile polyp	Associated with unusual adenomatous change
5	17/12	F	Rectum	Juvenile polyps	Associated with tubular proliferation
6	29	F	Rectum	Retention polyp	
7	4	F	Colon	Juvenile polyp	
8	10	M	Rectum	Juvenile polyp	
9	24	F	Colon	Juvenile polyp	
10	53	M	Rectum	Adenomatous polyp	
11	42	M	Colon	Tubular adenoma	Hyperplastic polyp
12	84	M	Colon	Tubulovillous adenoma	Adenocarcinoma
13	54	F	Colon	Tubular adenoma	
14	40	M	Colon	Tubular adenoma	

18,19,20). 선종성 용종은 남자가 4예, 여자가 1예였으며 40대가 2예, 50대가 2예, 및 80대가 1예로 모두가 청장년기 이후에 발생되었으며 5예중 제14예를 제외한 4예에서 부분적으로 확장된 선들과 증가된 점액 분비능등의 연소성 용종과 유사한 부위가 관찰되었는데 이는 두번째 증례에서와 마찬가지로 소견이었다. 또 제12예에서는 선암과 동반되었다.

### 고 안

연소성 용종은 1939년 Diamond<sup>6)</sup>가 최초로 30개월된 여아의 직장에서 발견하여 선종으로 서술하였으나, 전형적인 연소성 용종의 형태를 띠고 있었다. 이들은 Roth<sup>2)</sup>등에 따르면 유소아기와 성인기에 각각의 호발 연령군을 갖고 있는데 전자는 10세미만으로 평균연령이 4.1세이고 후자는 20대로 25.5세에 빈발하여 남자에서 좀더 흔한 것으로 되어있다. 호발부위는 직장 S 결장 및 횡행결장등의 순서로 알려져 있고 임상증상으로는 장출혈, 항문밖으로 돌출되는 종괴와 부동동이 나타날 수 있다. 조직학적으로는 평활면으로 구성된 원형 또는 난원형의 용종으로 국소적인 궤양이 동반되고 증가된 간질내 염증세포의 침윤과 함께 확장된 낭성 선들이 존재하며 점액분비능의 증가를 보이게 되는 점이

특징이다.

Horrileno<sup>1)</sup>와 Roth<sup>2)</sup>등은 기계적인 자극에 의한 점액선의 증식과 염증 및 궤양이 동반되는 저류 용종으로 진성 종괴가 아님을 주장하였고 Morson<sup>9)</sup>과 McColl<sup>10)</sup>등은 선과 간질세포의 증식으로온 비종괴성 기형인 파오종으로 설명하였으나 다른 종류의 염증성 질환과 관련이 없고 또 주로 연소기에 출현하는 점으로 미루어 후자가 더 많은 지지를 얻고 있다. 1964년 McColl<sup>10)</sup>등이 다발성인 경우를 보고한 이후 대뇌증과 같은 선천성 기형을 동반하기도 하며<sup>10-12)</sup>, 때로는 가족성으로 발생한다는 사실이 알려졌다<sup>13,14)</sup>. 간혹 이런 다발성 연소성 용종증이 1세 미만의 유아기에 나타나기도 하는데 이때에는 장출혈, 설사 및 장중첩증등이 동반되어 예후가 나쁜 것으로 되어있다<sup>11,15)</sup>. 최근들어 다발성 연소성 용종의 일부가 선종으로의 이행을 의심케하는 이형성 변화를 띄거나 또는 선암으로의 전이를 암시하는 증례들이 보고되어<sup>16-17)</sup> 그 진행양상에 대한 많은 논쟁이 일고 있다. 일부 학자들은 이를 선종에서와 같이 세포의 이형성으로 설명하기도 하였고 또 일부에선 다발성 선종성 용종의 한 표현형적 변이로 설명하여 다발성 연소성 용종증과 다발성 선종성 용종증사이에 어떤 유전적인 관련이 있음을 제시하였다. Veale<sup>18)</sup>등은 가족성 선종성 용종증 환자의 가족중에서 다발성 연소

성 용종증 환자가 있었던 예들 보고하였고 다발성 선종성 용종증 환자에서 연소성 용종이 함께 있었던 예를 보고하여 위의 주장을 뒷받침하고 있다. Goodman<sup>15)</sup> 등은 가족력 없이 온 경우에는 어떤 요인에 의해 접막의 과증식이 유발되면 과증식성 용종이 생기고 접막이 저류되면서 연소성 용종이 생긴다고 하였으며 이때 상피세포가 증식을 계속하여 선종이 된다고 하였다. 최근 Lipper<sup>5)</sup> 등은 새로운 흥미있는 가설을 제시하였다. 즉 상피세포에 먼저 궤양이 생기며 세포의 재생능력이 장애되면서 풍부한 육아조직과 심한 염증이 오게 되고 지속적인 경우는 선들의 폐쇄가 일어나서 선이 확장되고 반응성 증식의 한 양상으로서 선종에서 흔히 보는 증식성 관상형 선들이 나타나는데 이것이 바로 연소성 용종이 선암을 유발하게 하는 점이라고 하였다.

저자들의 증례를 살펴보면 7예의 고립성 연소성 용종은 그 수가 적어 비교고찰은 곤란하나 Roth<sup>2)</sup> 등의 보고와 같이 호발연령이 10세 미만과 20대였고 호발부위도 주로 직장이었다. 조직학적으로는 대부분이 전형적인 연소성 용종의 양상을 보였고 일부에선 간질내 석회화도 관찰되었는데 이는 Lipper<sup>5)</sup> 등과 같이 재생능력 장애로 인한 세포의 노폐화로 생각되었다. 저자들의 예 중 제 4 예에서는 증식과 저류를 보이는 선들로 구성되고 간질에 심한 염증과 혈관증식을 보였으나 일부 선들은 선종에서 볼 수 있는 상피세포의 이형성을 보였으며 제 5 예에서 제거된 종괴는 심한 선들의 증식이 있었으나 저류나 육아증성 변화가 없어 Goodman<sup>15)</sup>이나 Lipper<sup>5)</sup> 등이 일컫은 증식성 용종에 해당되며 단순한 염증성 병변으로 간주하기 어려웠다. 제 3 예에서 연소성 용종과 선암이 함께 관찰되었는데 이는 선암으로의 전이라기 보다는 동시에 생긴 병변으로 사료되었다. 저자들의 첫번째 증례는 대부분의 용종이 궤양이 있었고 선들이 육아조직과 염증내에서 길이가 길어지며 구불구불해지고 또한 확장등을 일으켜 연소성 용종의 소견을 보였으나 동시에 선종과 선암이 동반되었던 반면 두번째 증례는 무수히 많은 전형적인 선종성 용종에 연소성 용종이 함께 존재하였던 예였다. 또한 저자들이 재검색한 5예의 고립성 선종성 용종중 4예에서 부분적으로 확장된 선들과 함께 접막 분비능의 증가를 관찰할 수 있었다.

이상에서와 같은 저자들의 관찰로는 선종성 병변과 연소성 병변이 서로 연관이 있는 질환으로 생각되었으며 연소성 용종은 선종성 용종과 마찬가지로 선암으로 진행될 수 있음을 알 수 있었다. 따라서 용종에서 심하게 증식된 선들이 나타나면 동일한 용종내에나 근처

용종 어딘가에 선종성 병변의 존재를 예상케하므로 다발성 연소성 용종증 환자의 생검시에 이를 염두에 두어야겠다. 그러나 Stemper<sup>7)</sup>나 Beacham<sup>16)</sup> 등에 의하면 선종성 요소들의 증식을 보이는 다발성 연소성 용종증은 그리 흔치 않다고 하며 Lipper<sup>5)</sup> 등의 문헌고찰에 따르면 선암유발율은 다발성 연소성 용종증의 6% 미만이라 하겠다. 따라서 이런 환자들은 청년기가 되면 선종성 용종과 마찬가지로 깊은 주의를 갖고 반복적인 생검을 시행하여야 하며<sup>7)</sup> 생명에 지장을 초래하는 증상이나 합병증시에 장절제술을 시행하는 것으로 되어있다<sup>4,10,11,20)</sup>. 그러나 예방적으로 장절제술을 미리 시행함의 의의는 없는 것으로 사려되었다.

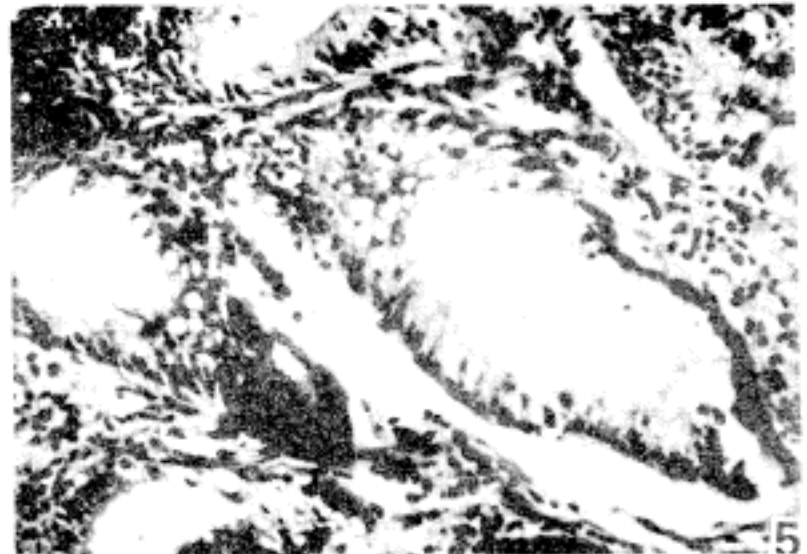
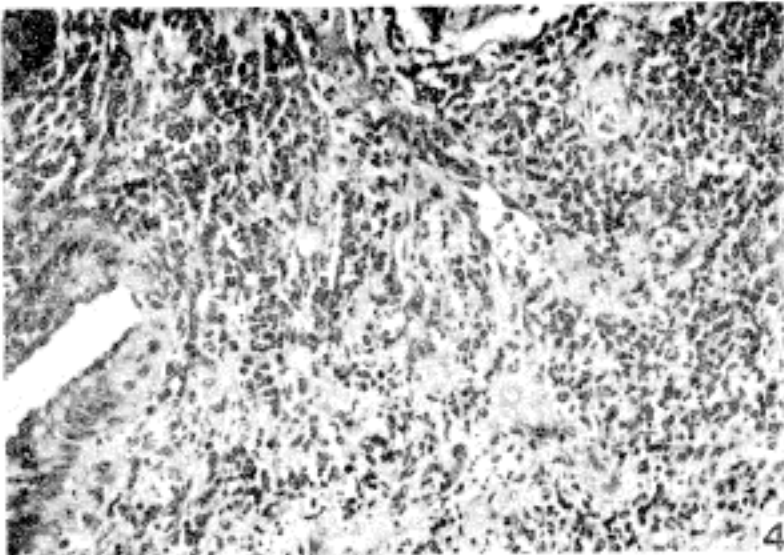
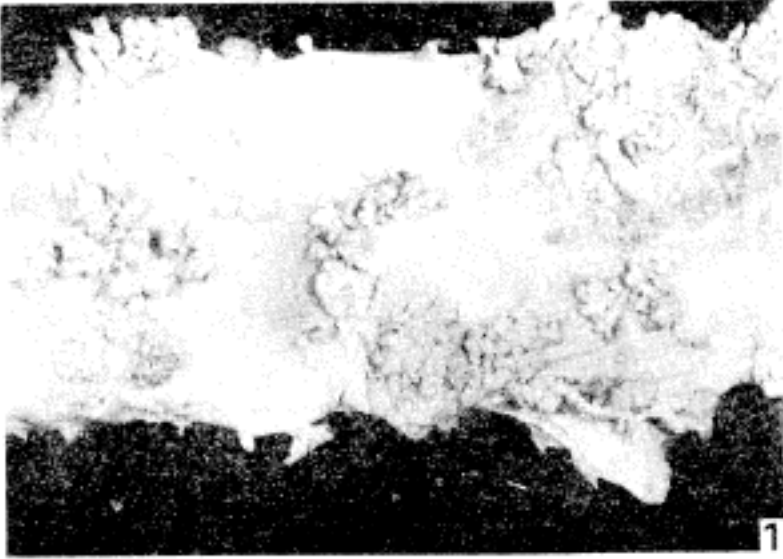
### 결 론

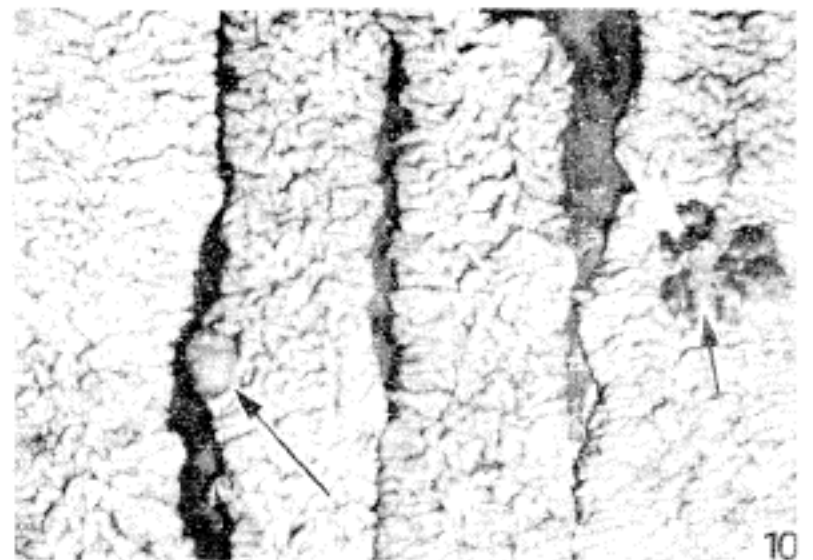
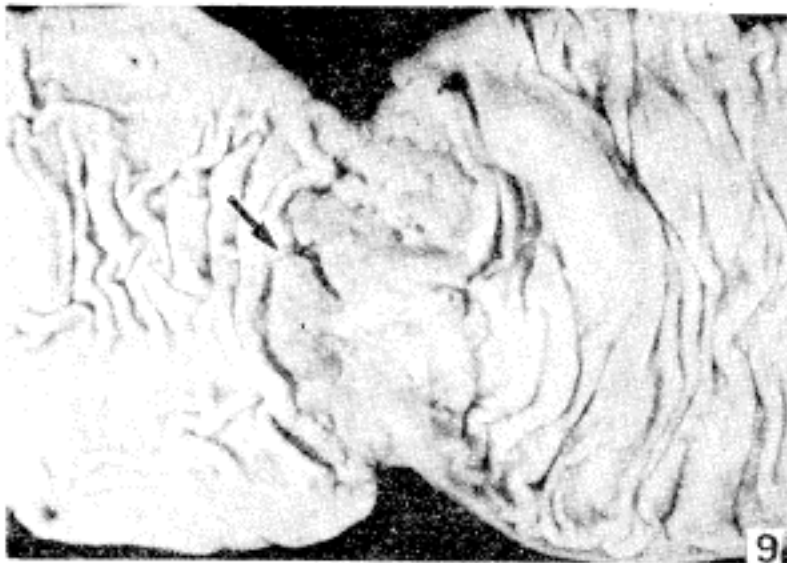
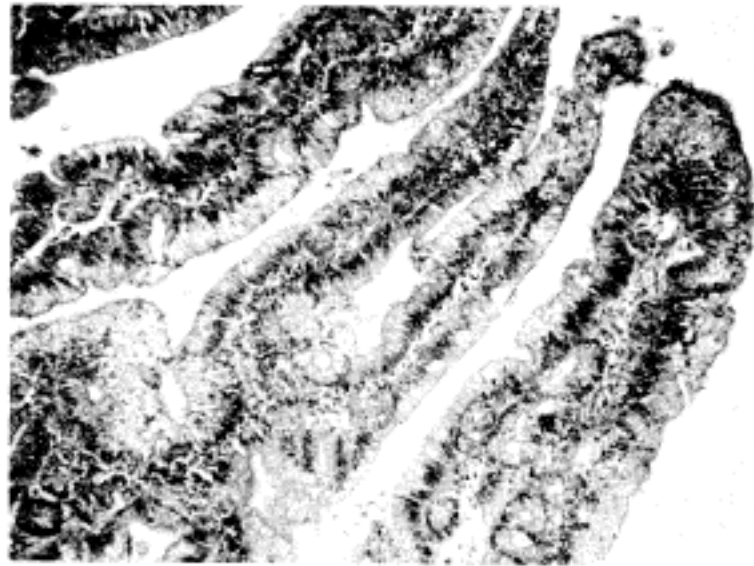
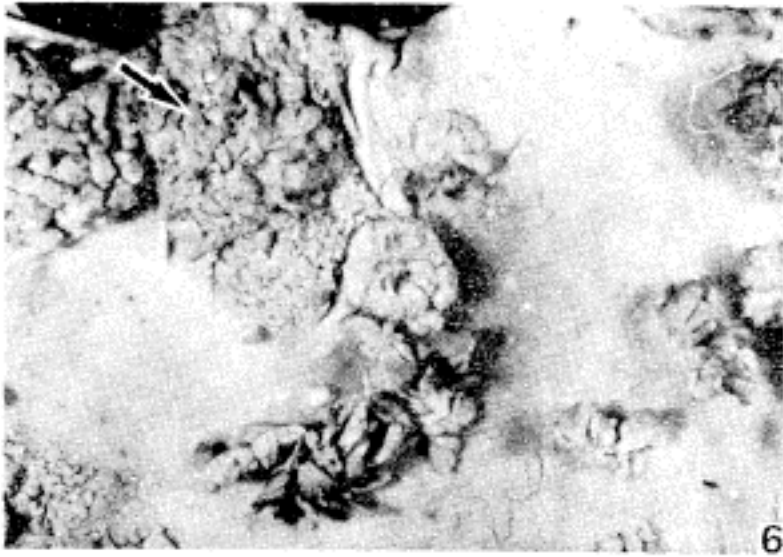
선종성 용종과 연소성 용종의 병변을 함께 동반한 다발성 용종증 2예를 경험하였기에 보고하고 연소성 용종의 발생기전과 선종과의 관계를 고찰한 결과 연소성 용종은 단순한 염증성 질환이 아니라 진성 종양으로써 선종성 병변과 연관이 있는 질환으로 생각되었으며 따라서 선암으로 진행될 수 있으리라는 사실을 알 수 있었다.

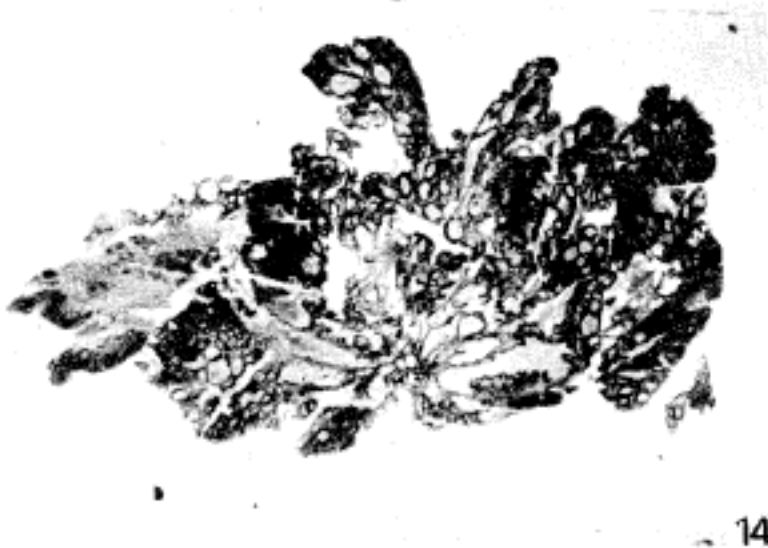
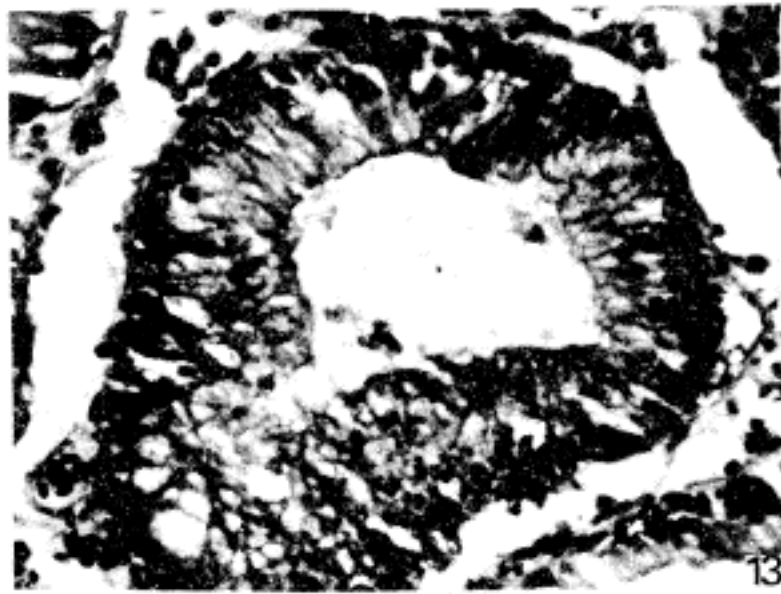
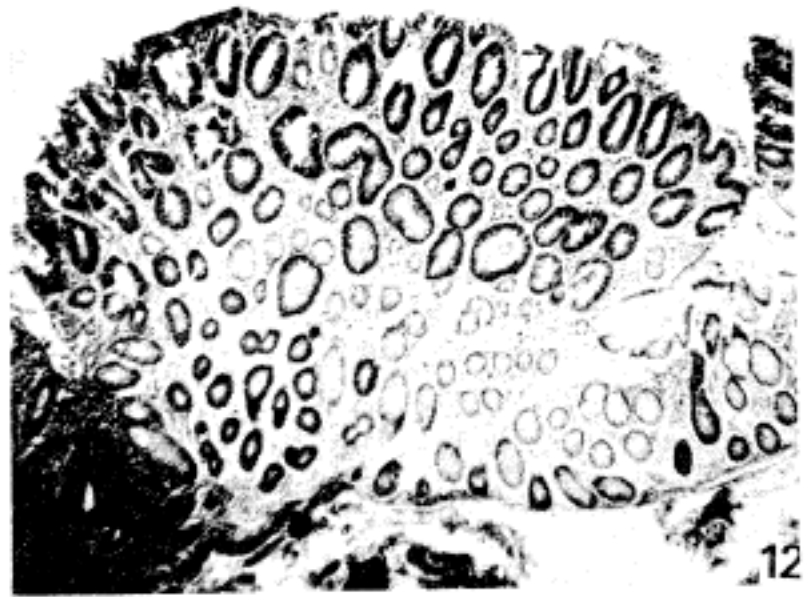
### 참 고 문 헌

- 1) Horrileno EG, Eckert C, Ackerman LV: *Polyps of the rectum and colon in children. Cancer 10:1210, 1957*
- 2) Roth SI, Helwig EB: *Juvenile polyps of the colon and rectum. Cancer 16:468, 1969*
- 3) Haggitt RC, Pitocock JA: *Familial juvenile polyposis of the colon. Cancer 26, 1237, 1970*
- 4) Kaschula RO: *Mixed juvenile, adenomatous and intermediate polyposis coli: Report of case. Dis Colo Rec 14:368, 1971*
- 5) Lipper S, Kahn LB, Sandler RS, Varma V: *Multiple juvenile polyposis: A study of the pathogenesis of juvenile polyps and their relationship to colonic adenomas. Human Pathology 12:804, 1981*
- 6) Rozen P, Baratz M: *Familial juvenile colonic polyposis with associated colon cancer. Cancer 49:1500, 1982*
- 7) Stemper IJ, Kent TH, Summers RW: *Juvenile*

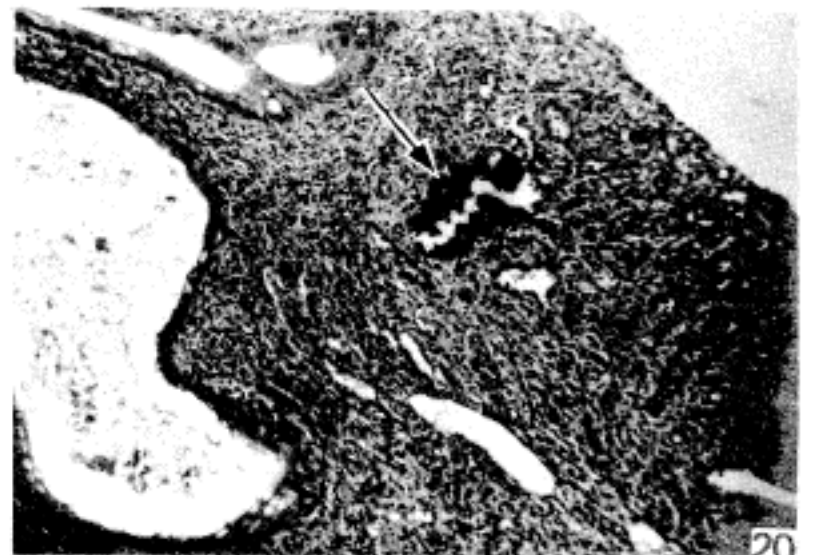
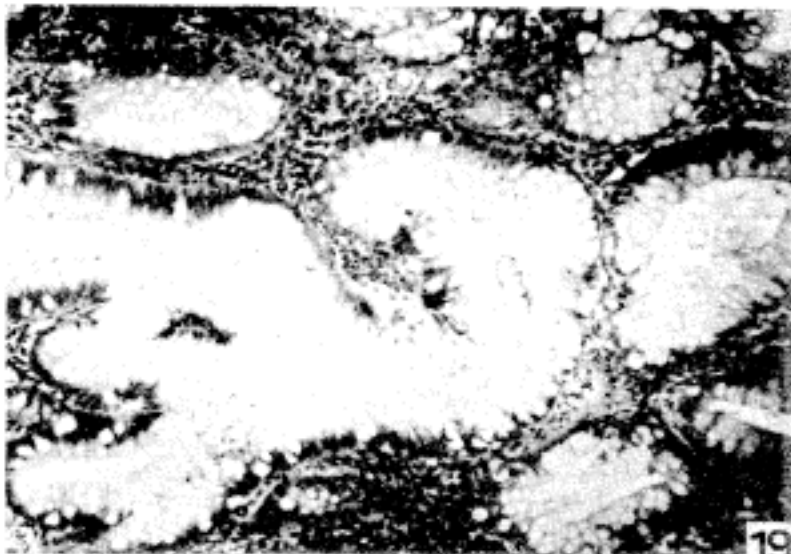
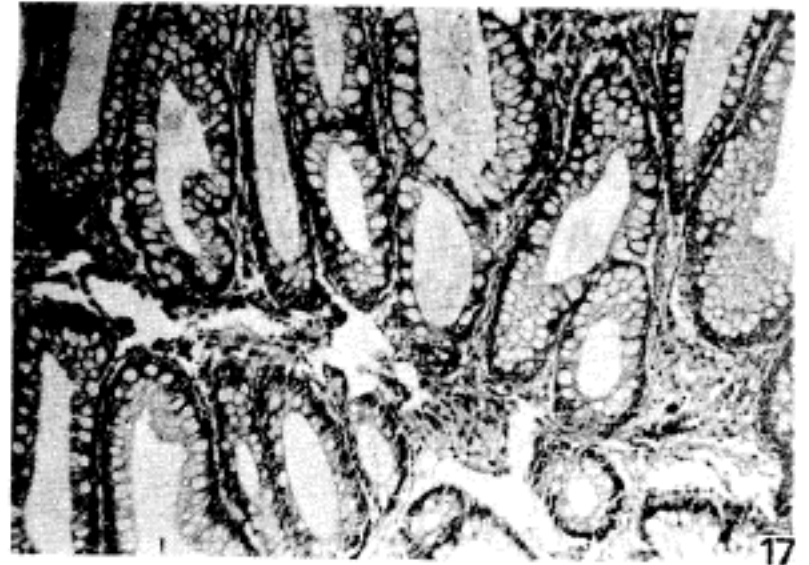
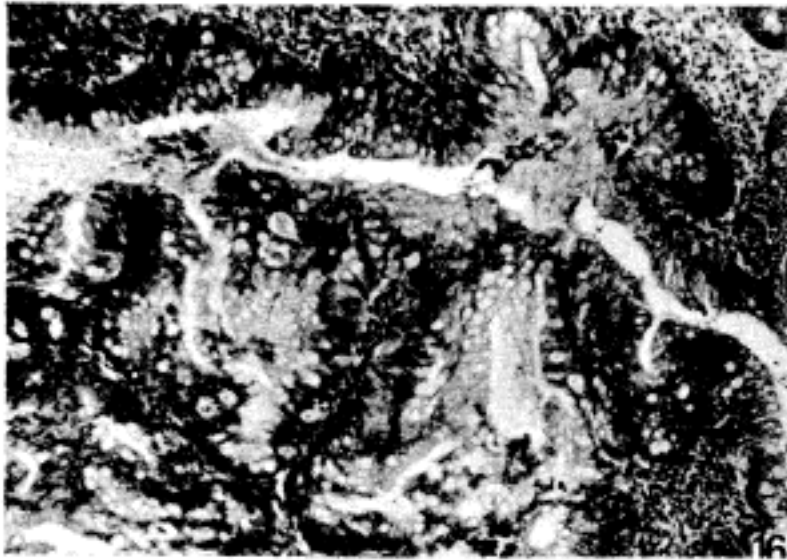
» 김혜연 외 2 인 논문 사진부도 ① <







» 김혜연 외 2 인 논문 사진부도 ④ «





- polyposis and gastrointestinal carcinoma: A study of a kindred. Ann of Internal Medicine* 83:639, 1975
- 8) Diamond M: *Adenoma of the rectum in children. Am J Dis Child* 57:360, 1939
- 9) Morson EC: *Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. Dis Colon Rect* 5:337, 1962
- 10) McColl I, Bussey JH, Veale AM, Morson BC: *Juvenile polyposis coli. Proc R Soc Med* 57: 896-897, 1964
- 11) Sachatello CR, Hahn IS, Carrington CB: *Juvenile gastrointestinal polyposis in a female infant: Report of a case and review of the literature of a recently recognized syndrome. Surgery* 75:107, 1974
- 12) Schwartz AM, McCauley RGK: *Juvenile Gastrointestinal polyposis. Radiology* 121:441, 1976
- 13) Sachatello CR, Pickren, JW, Grace JT: *Generalized juvenile gastrointestinal polyposis: A hereditary syndrome. Gastroenterology* 58:699, 1970
- 14) Smilow PC, Pryor CA, Swnton NW: *Juvenile polyposis coli: A report of three patients in three generations of one family. Dis colon Rectum* 9:248, 1966
- 15) Goodman ZD, Yardley JH, Milligan FD: *Pathogenesis of colonic of polyps in multiple juvenile polyposis: Report of a case associated with gastric polyps and carcinoma of the rectum. Cancer* 43:1906, 1979
- 16) Beacham CH, Shields HM, Raffensperger EC, Enterline HT: *Juvenile and adenomatous gastrointestinal polyposis. Am J Dig Dis* 23:1137, 1978
- 17) Rabin ER, Patel TP, Chen FH, Gunalp S, Brown HW: *Juvenile colonic polyposis with villous adenoma and retroperitoneal fibrosis: Report of a case. Dis colon Rectum* 22:63, 1979
- 18) Veale AM, McColl I, Bussey JH, Morson BC: *Juvenile polyposis coli J Med Genet* 3:5, 1966
- 19) Mills Se, Fechner RE: *Unusual adenomatous polyps in juvenile polyposis coli. Am J Surg Path* 6:177, 1982
- 20) Velcek FT, Kent TH: *Familial juvenile polyposis in infancy. Surgery* 69:693, 1971

### Legends for Figures

- Fig. 1. Gross picture of colon from the first case, showing numerously studded sessile or pedunculated polyps.
- Fig. 2. Low power picture of pedunculated polyp, showing smooth external surface, and long stalk (H&E,  $\times 1$ ).
- Fig. 3. Microscopic picture of pedunculated polyp which is composed of widely spaced glands and abundant loose fibrovascular stroma (H&E,  $\times 100$ ).
- Fig. 4. The stroma reveals capillary proliferation and, acute and chronic inflammatory cell infiltration (H&E,  $\times 200$ ).
- Fig. 5. Microscopic picture of early lesion of juvenile polyp, showing mucosal hypertrophy with surface ulceration and dilatation of glands tissue (H&E,  $\times 100$ ).
- Fig. 6. Gross picture of colon from the same patient, showing an irregular polyp (arrow) with villous surface.
- Fig. 7. Low power picture of the polyp, showing papillary growth of epithelium (H&E,  $\times 1$ ).
- Fig. 8. Microscopic picture of the polyp, showing papillae with central fibrovascular core and stratification of covering epithelium (H&E,  $\times 100$ ).
- Fig. 9. Gross picture of colon from the same patient. An ulcero-infiltrative neoplasm (arrow) involves the circumference of the colon and extends to the serosa.
- Fig. 10. Gross picture of colon from the second case. The bowel is studded with polyps which are slight elevations of the normal mucosa. Both juvenile polyp (short arrow) and adenocarcinoma (long arrow) are simultaneously demonstrable.
- Fig. 11. Low power picture of studded polyps. They are sessile or pedunculated lesions (H&E,  $\times 1$ ).
- Fig. 12. Microscopic picture of a polyp from the same patient, which is composed of closely crowded glands separated by a scant fibrovascular connective tissue (H&E,  $\times 40$ ).
- Fig. 13. Higher magnification of the gland, showing enlarged hyperchromatic nuclei and increased number of mitoses (H&E,  $\times 400$ ).
- Fig. 14. Low power picture of the irregular polyp with long stalk showing surface ulceration and dilated glands (H&E,  $\times 1$ ).
- Fig. 15. Microscopic picture of the irregular polyp showing dilated glands, increased mucin production and inflammatory cell infiltration in the stroma (H&E,  $\times 100$ ).
- Fig. 16. Microscopic picture of the glands of juvenile polyp showing stratification and increased mucin secrets (H&E,  $\times 200$ ).
- Fig. 17. Microscopic picture of a juvenile polyps which is composed of hyperplastic accentuation of the normal glandular mucosa. Dilated glands or retention is not seen (H&E,  $\times 100$ ).
- Fig. 18. Low power picture of typical juvenile polyp showing surface ulceration and numerously variable sized glands (H&E,  $\times 1$ ).
- Fig. 19. Microscopic picture of juvenile polyp showing, ulcerated surface and proliferated glands separated by the vascular stroma and inflammation. Some are distended with mucus (H&E,  $\times 200$ ).
- Fig. 20. Focal epithelial calcification (arrow) is also found (H&E,  $\times 200$ ).