

Celiac Disease에 동반된 조직구성 악성 임파종 1 예

고신대학 의학부 병리학교실

허 방 · 김혜숙 · 김성숙* · 허만하

서 론

Celiac Disease는 소장점막의 용모의 심한 위축을 주병변으로 하는, gluten 단백질과 관련되어있는 일종의 면역반응성 질환¹⁾으로, 병리발생, 케양성 공장염과의 상관관계 및 높은 악성종양의 발생빈도 등으로 병리학적으로 흥미있는 질환이다. 이 질환에 장기간 이환된 경우에 악성 임파종으로 대표되는 악성종양의 병발이 보고되어 왔으며^{2~7)}, 이 가운데 악성 임파종의 본태에 관해서는 아직도 몇가지 논의가 지속되고 있는 실정이다. 저자들은 25세 여자환자에서 케양성 공장염을 수반하는 Celiac disease 및 이에 동반된 공장조직구성 악성 임파종 1 예를 경험하고 그 회귀성과 병리발생에 대한 학문적 흥미에 비추어 이 증례를 보고한다.

증례보고

환자는 25세 여자로서 약 2개월 동안의 반사성 구토를 주소로 내원하였다. 입원당시 소장조영술에 의하여 십이지장 공장 인접부위에서 20.0 cm 떨어진 공장 부위에 협착소견이 관찰되었다 (Fig. 1). 검사실 소견상 경도의 백혈구증 (W.B.C., 22,000/mm³)외에는 특기할 만한 소견은 없었다. 소장의 분절절제술로 제거된 가검물은 22.0 cm 길이의 공장이었으며 이 가검물의 중심부위에는 약 5.0 cm 길이의 내강협착과 근위부 확장이 관찰되었다. 육안적으로 공장점막의 주름은 상

실되어 편평하게 보였으며, 미만성 케양을 동반하는 1.0 cm 직경의 결절성 병변이외에 여러곳에서 다양한 크기의 다발성 케양이 관찰되었다 (Fig. 2). 현미경적 소견으로는 결절성 병변이 없는 부위에서 점막의 다발성 케양 및 미란을 수반하는 점막용모의 융합 및 미만성 위축을 나타내었다. 아울러 crypt의 과증식도 관찰되었다 (Fig. 3). 처처에서 장선을 현미경적 낭성변화와 장상피의 위형 상피화생이 관찰되는 것이 주목할 만한 소견이었다 (Fig. 4). 점막의 피복상피는 정상적인 원주상피세포의 형태를 상실하고 세포질내 공포를 가지는 입방상피세포로 바뀌었고 때로 핵의 위중층현상을 보여주었다. 그리고 장상피세포내의 임파구의 수는 대체로 증가되어 있었다 (Fig. 5). 또한 점막 및 점막하층 부위에 다수의 형질세포를 포함한 만성염증세포의 현저한 미만성 침윤이 관찰되었다. 이상과 같은 소견은 케양성 공장염을 수반한 Celiac disease의 조직학적 표현에 해당하는 것이다. 점막층에서 관찰된 결절성 병변에서는 종양성 임파구의 증식을 보였으며 이 증식병소는 육안적으로 관찰된 결절병변이외의 점막층 및 점막하층에서도 관찰되었다 (Fig. 6). 이 병소는 다수의 비교적 경계가 뚜렷한 종양성 임파구의 집결로 이루어져 있었으며 이러한 병소는 곳에따라 점막층을 따라 이어져 있었다. 이런 병소부위에서는 배중심이 뚜렷한 임파소절의 증식을 관찰할 수 없었다. 이 종양세포의 특징은 그 세포의 뚜렷한 크기(정상 임파구의 약 3~4배)와 다각형의 다염색상핵에 있었으며, 빈번하게 유사핵분열상을 보여 주었다. 또 어떤 부위에서는 핵과피산물을 탐식한 조직구들이 관찰되었으나 뚜렷한 적혈구의 탐식은 보이지 않았다. 이와 같이 소견으로 공장에 발생한 이 임파종은 Rappaport 분류에 의한 조직구성 악성 임파종의 소견에 일치하

*포항기독병원 해부병리과

본 논문의 요지는 1986년 대한병리학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

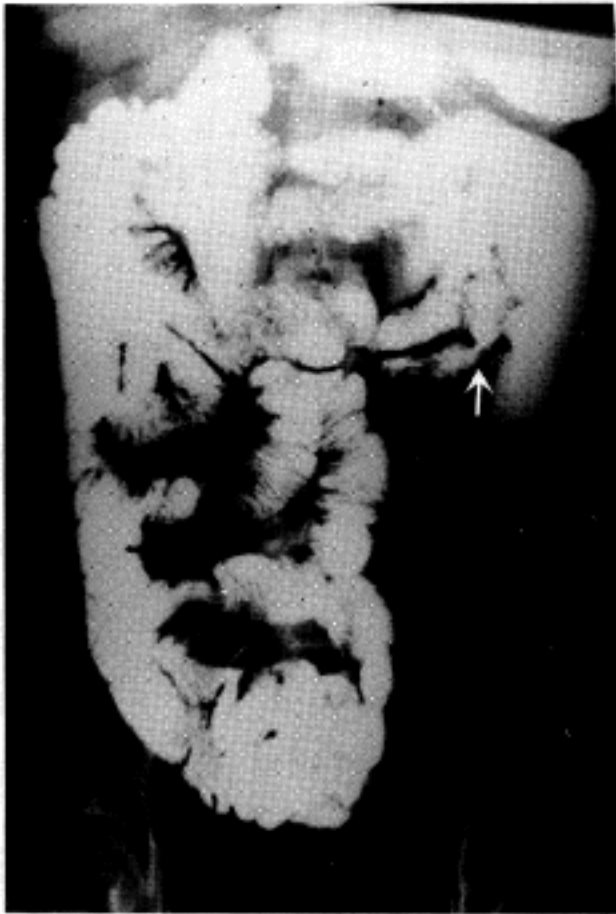


Fig. 1. Roentgenogram shows segmental narrowing in the proximal portion of the jejunum.

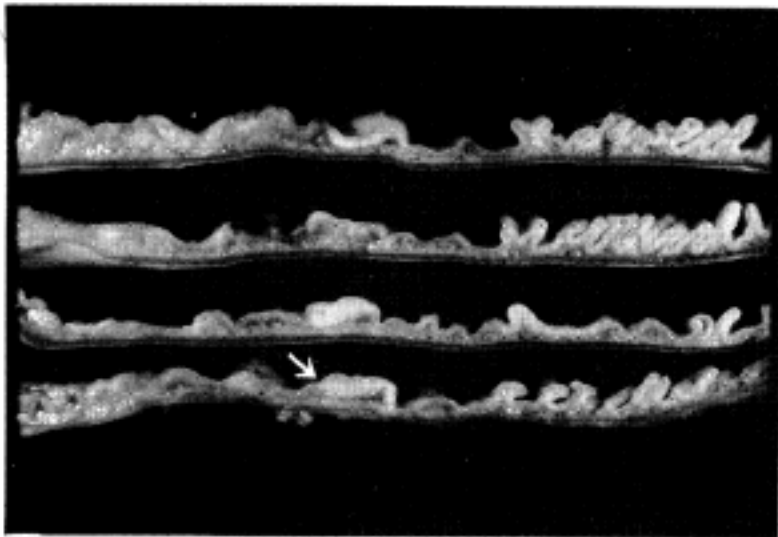


Fig. 2. Gross specimen reveals a gray white nodular lesion (an arrow) and multifocal ulcerations.

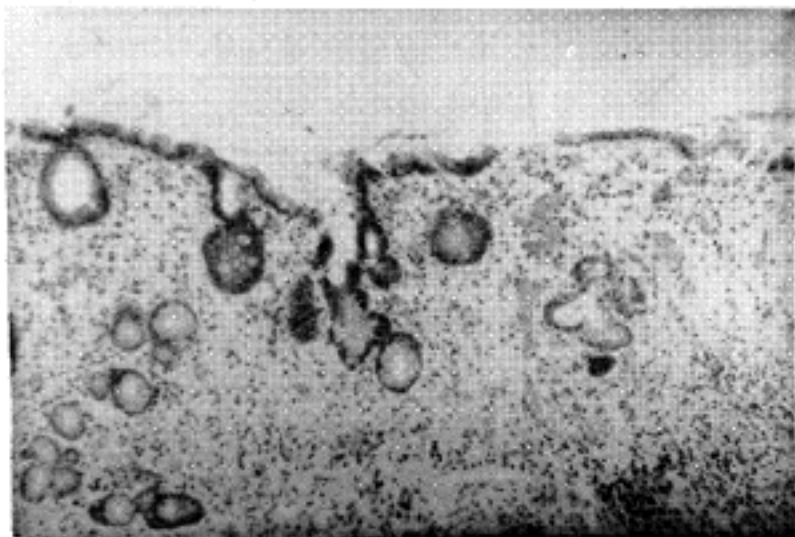


Fig. 3. Total villous atrophy and mild crypt hyperplasia. (H & E, $\times 100$)

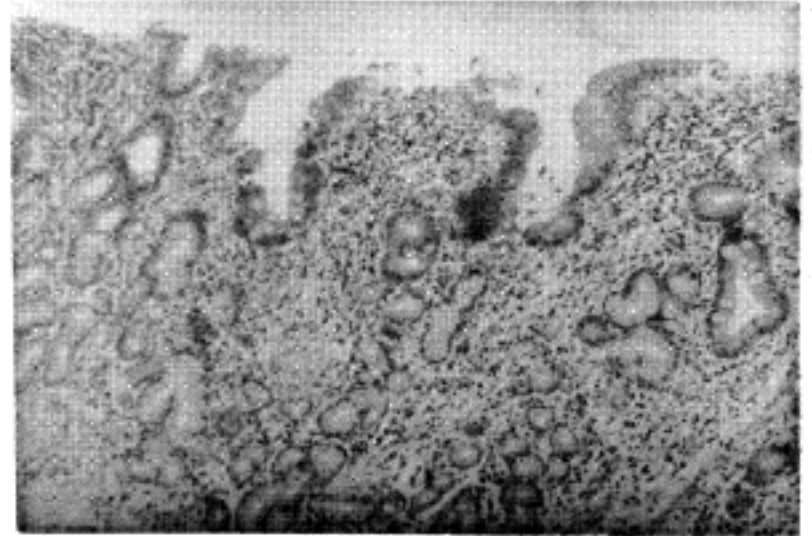


Fig. 4. Marked gastric metaplasia in the crypt area of the mucosa. (H & E, $\times 100$)

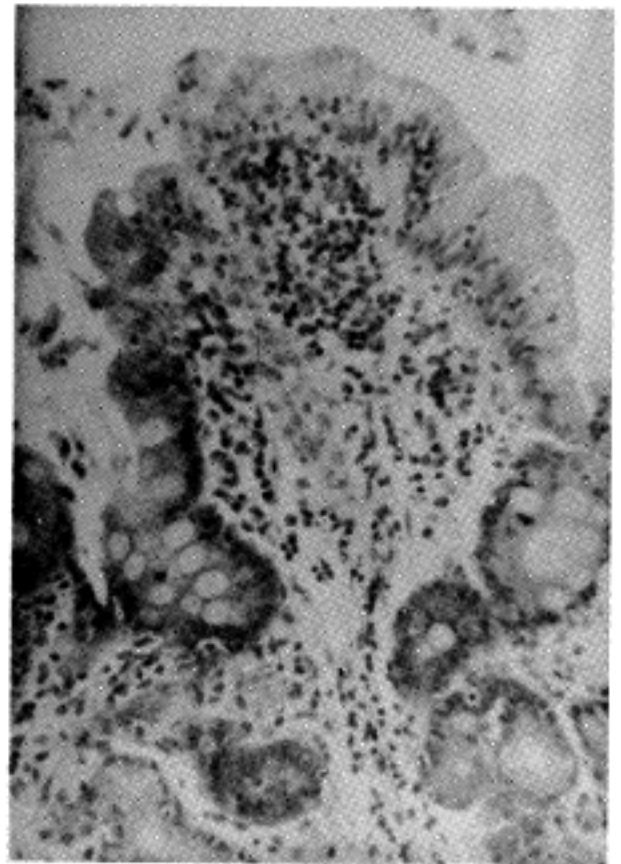


Fig. 5. Increased intraepithelial lymphocytes. (H & E, $\times 200$)

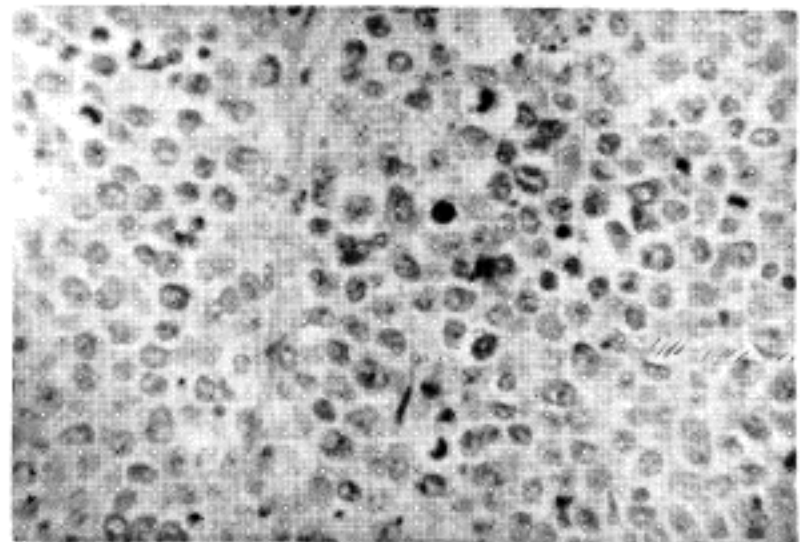


Fig. 6. Malignant lymphoma composed of neoplastic histiocytic cells with frequent mitotic figures. (H & E, $\times 400$)

는 것으로 진단되었다.

고 안

Celiac disease는 만성흡수불량증의 흔한 원인이며, 밀, 보리등에 함유되어 있는 gluten단백에 대한 면역학적 기전이 관계되는 병리학적 질병단위이다. 소장점막 용모의 심한 미만성 위축을 형태학적 특징으로 하며 이에 따라 기능적으로 소장의 흡수면적의 심한 감소가 야기되는 것이다. 이 질환은 유년기때 흔히 진단되는 것이 상례이나 종양과 병발하는 경우에는 다른 연령분포를 보이고 있다. 그리고 특히 여성에 호발하는 경향이 있고 가족적 유전적 소인이 관계되는 것으로 생각되고 있다. Celiac disease의 병리조직학적 소견은 매우 특징적이기 때문에 생검으로 진단이 가능하며 그 진단기준으로는 광학현미경상 격심한 용모의 위축, crypt의 과증식, 소장점막상피세포의 손상, 장상피세포의 수적감소, crypt내 용모의 비율증가 등이 중요하며, 근래에 이르러서는 점막상피의 단위 길이내의 장상피세포내의 임파구의 수적증가가 중요시 되기 시작했으며 또한 IgM을 가지는 형질세포의 수적증가등이 면역학적 표현으로서의 중요성을 띠기 시작했다⁸⁻¹⁰⁾. Gluten 단백을 제거한 음식을 섭취한후 위축된 소장점막 용모의 재생이 조직학적으로 확인될때 가장 신빙성이 높은 것으로 근래에 보고된바 있다¹¹⁾. Celiac disease는 흔히 췌양성 공장염을 동반하는데 Modigliani에 의하면 1979년 이전에 보고된 30예의 췌양성 공장염 가운데 특발성인 것으로 해석된 75%를 제외한 나머지 25%에서 celiac disease에 동반한 것으로 되어있다¹²⁾. 이 췌양성 공장염의 발생기전에 대하여는 몇가지 설이 있는바 Bayless¹³⁾는 crypt의 장상피세포의 유사핵분열의 증가로 인한 상피세포 세대교체의 변환을, Crabble¹⁴⁾는 혈청내 감마면역글로블린의 감소를, Lee등¹⁵⁾은 췌양병변주위의 crypt 장상피세포의 위형상피화생에 의한 주세포와 벽세포의 작용을 그 원인으로 들고 있으나 아직 정설에 이르지 못하고 있다. 최근에 와서는 celiac disease에 동반되는 췌양성 공장염의 병리발생은 비정상적인 조직구의 증식과 관련이 있으며 학자에 따라 (P. Isaacson)¹⁶⁾악성 조직구증으로 해석되기도하는 조직구성 악성 임파종에 수반된다는 견해가 대두되었다¹⁶⁻¹⁸⁾. Isaacson과 Wright

등은 소장의 악성임파종에 의하여 췌양이 발생된다는 Hourihane의 주장¹⁹⁾에 동의하면서, 이들은 췌양의 기저부에서는 비정상적인 조직구의 침윤이 없는 반면에 주위 정상점막층에는 이들 세포의 집결이 있고 그 주변부에는 소수의 비정상적 조직구의 침윤이 있기 때문에, 췌양성 공장염의 발생기전을 이들 세포의 침윤의 결과인 것으로 설명하였다^{3,4)}.

Celiac disease 환자에서는 정상인 대조군에 비하여 악성종양의 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있으며 C. M. Swinson에 따르면 조직학적으로 증명된 235명의 celiac disease환자에서 259종의 악성종양의 병발이 확인되었으며 그중 대부분(133종)은 소장에 발생한 악성 임파종이었고 그외에 발생빈도순에 따라 소장의 선암종, 위장의 유선종, 식도·인두·자궁경부및 피부에 발생한 편평상피세포암등이 보고 되어있다^{6,9)}. Swinson과 Slavin에 의하면 celiac disease에 악성종양이 병발한 경우 그 발생시기를 살펴보면 celiac disease는 평균 53세이며 악성종양은 남자에서 평균 59세 여자에서 평균 53세로 보고되어 있다. 아울러 celiac disease로 진단된후 수년이 지난뒤 악성종양이 발현되는 경우가 대부분이나(66.4%, 156/235예) 약 18.0% (44/235예)에서는 거의 동시에 진단된다고 하였다⁹⁾. 본례에서는 발생연령이 20대인 점이 주목할만하며 동시에 진단된 경우에 해당한다.

Celiac disease의 환자에서 악성종양의 발생율이 높은 기전에 대하여는 다음과 같은 견해가 있다^{9,20-22)}.

- (1) T임파구의 아세포전환의 결여로 인한 혈청내 세포독성의 감소,
- (2) Paneth세포의 수적감소로 인한 lysozyme의 결핍,
- (3) 소장점막 손상에 수반되는 발암물질의 투과성 증가,
- (4) 비타민 A의 흡수불량으로 인한 oncovirus에 대한 높은 감염성 등이 그것이다. 이러한 문제는 병리발생학적으로 흥미있는 과제이기는 하나 아직 통일된 지견에 이르지 못하고 있다.

결 론

저자들은 25세 여자환자에서 췌양성 공장염을 수반하는 celiac disease 및 이에 동반된 조직구성 악성 임파종 1예를 병리학적으로 경험하고 이 증례와 관련되는 췌양성 공장염의 발생, 조직구성 악성임파종으로 표현된 악성종양의 병리발생에 관한 논의를 문헌고찰

과 함께 시행하였다. 이 증례는 우리나라에서는 병리학적으로 확인된 최초의 증례로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Rosencrane PCM, Meijer CTLM, Palanco I, et al: Long-term morphological & immunohistochemical observation on biopsy specimen of small intestine from children with gluten-sensitive enteropathy. *J Clinic Pathol* 34:138, 1981
- 2) Lee FD: The nature of the mucosal change associated with malignant tumor of the small intestine. *Gut* 7:361, 1966
- 3) Gough KR, Read DE, Naish IM: Intestinal reticulosis as a complication of idiopathic steatorrhea. *Gut* 3:232, 1962
- 4) Isaacson P, Wright DH: Intestinal lymphoma associated with malabsorption. *Lancet* 1:67, 1978
- 5) Isaacson P: Malignant histiocytosis of the intestine, the early histologic lesion. *Gut* 21:381, 1980
- 6) Harris OD, Cooke WT, Thompson M, et al: Malignancy in adult celiac disease and idiopathic steatorrhea. *Am J Med* 42:899, 1967
- 7) Hindle W, Creamer B: Significance of flat intestinal mucosa. *Br Med J* 2:453, 1967
- 8) Silverberg SG: Principles and Practices of Surgical Pathology, 1st edition. New York Wiley Medical 1983, p 875
- 9) Swinson CM, et al: Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1:111, 1983
- 10) Cooke WT, Asquith P: *Clin Gastroent* 3:3, 1974
- 11) McNeish AS, et al: The diagnosis of coeliac disease, A commentary in the current practices and members of the European study for pediatric Gastroenterology & Nutrition. *Arch Dis Child* 54:783, 1979
- 12) Rotterdam H: Biopsy Diagnosis of the Digestive Tract. 1st edition. New York Raven Press 1981, p 225
- 13) Bayless TH, RE Kapelsowitz: Intestinal ulceration -A complication of celiac disease. *New Eng J Med* 4:996, 1967
- 14) Crabbe PA, Heremans JH: Lack of gamma-A immunoglobulin in serum of patients with steatorrhea. *Gut* 7:119, 1966
- 15) Lee FD: Pyloric metaplasia in small intestine. *J Pathol Bact* 87:267, 1964
- 16) Isaacson P, Wright DH: Malignant histiocytosis of the intestine. *Human Pathol* 9:661, 1978
- 17) Hodges TR, Isaacson P, Smith CL, Sworn MJ: Malignant histiocytosis of the intestine. *Dig Dis Scio* 24:631, 1979
- 18) Isaacson P, Wright DH, Judd MA, Mephram BC: Primary gastroenteric lymphoma. *Cancer* 43:1805, 1979
- 19) Hourihane D, Wear PG: *Gastroenterology* 59:130, 1970
- 20) McClaurin BP, Cooke WT, Ling UR: Impaired lymphocyte reactivity against tumor cells in patients with celiac disease. *Gut* 12:794, 1971
- 21) Black CZ, Ogle RS: Influence of local acidification of tissue bordering cancerous growth. *Arch Pathol* 46:107, 1948
- 22) Challacombe DN, Robertson K: Enterochromaffin cells in the duodenal mucosa of children with coeliac disease. *Gut* 18: 373, 1977

— Abstract —

Malignant Histiocytic Lymphoma Associated with Celiac Disease —A Case Report—

Bang Hur, M.D., Hae Sook Kim, M.D.

Sung Sook Kim, M.D. and Man Ha Huh, M.D.

Department of Pathology, Kosin Medical College

The celiac disease is an immunologic disorder, related to dietary gluten and morphologically characterized by a striking loss of villi in the small intestine and, with it, a marked reduction in the absorptive surface area.

The authors experienced a rare case of pathologically confirmed malignant histiocytic lymphoma of jejunum, associated with celiac disease which was histologically manifested with ulcerative jejunitis in a 25-year-old Korean female who had suffered from projectile vomiting for 2 months. We report this case with literature review emphasis on the pathogenesis of malignant neoplasm in celiac disease and pathogenetic relationship between ulcerative jejunitis and celiac disease. To our knowledge, this is the first reported case of malignant histiocytic lymphoma complicating celiac disease with ulcerative jejunitis, in Korea.