

건선양 발진과 과호산구성증후군이 동반된 IgG4 연관질환 1예

박한기,¹ 한만훈,² 이상진¹¹경북대학교 의과대학 내과학교실, ²경북대학교 의과대학 병리학교실

A case of IgG4-related disease associated with psoriasis-like skin rash and hypereosinophilic syndrome

Han-Ki Park,¹ Man Hoon Han,² Sang Jin Lee¹¹Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu; ²Department of Pathology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Immunoglobulin (Ig) G4-related disease (IgG4-RD) is newly recognized immune-mediated and fibroinflammatory conditions with various organ involvements. Any organs can be involved, but the pancreas, salivary gland, lymph nodes, and orbit are known to be commonly involved organs. A 54-year-old man presented with complaint of psoriasis like skin rash developed 4 years prior to admission. Although he had been treated for skin rash, the extent of skin lesions increased as well as hypereosinophilia, and multiple lymphadenopathies were newly developed. The patient was diagnosed with IgG4-RD by serum IgG4 levels and histologic examination of the inguinal lymph node. One month after treatment with steroid and azathioprine, his skin rash and lymphadenopathies resolved with improvement and eosinophil count was within the normal range. We herein report a case of a IgG4-RD patient associated with psoriasis-like skin rash and hypereosinophilic syndrome. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:45-49)

Keywords: IgG4-related disease, Psoriasis, Hypereosinophilic syndrome

서 론

IgG4 연관질환(immunoglobulin 혹은 IgG4 related disease, IgG4-RD)은 혈청 IgG4 증가와 조직에 IgG4양성 형질세포 및 림프구 침윤을 특징으로 하는 면역매개형, 전신 섬유염증성질환이다.¹ IgG4 연관질환은 최근에 알려지기 시작하여 다양한 형태의 표현형이 보고되고 있어, 여러 종양, 감염, 염증 질환과 감별이 필요하다.² IgG4 연관질환의 증상은 피로감, 체중감소, 림프절 종대, 드물게는 발열과 같은 전신 증상이 주로 아급성의 경과로 나타날 수 있고, 췌장, 타액선, 안와를 비롯한 여러 장기 중 하나 또는 다양한 장기를 침범하여 침범한 장기에 따른 증상을 나타낼 수 있다.³ 호산구증가증이 동반될 수 있으나 대부분은 경도-중등도의 호산구증가증을 동반하고, 피부의 침범은 다른 장기에 비해 상대적으로 흔하지 않으나, 홍반과 결절, 구진, 판 등의 피부병변이 동반될 수 있다.^{4,5} 저자

들은 전신 인설과 홍반이 동반된 건선양 피부발진과 과호산구증후군이 함께 나타난 IgG4 연관질환을 경험하였기에 이에 대한 보고를 하고자 한다.

증 례

환자: 54세, 남자

주소: 전신 가려움증을 동반한 인설성 홍반성 피부발진

현병력: 4년 전 다리와 팔부터 시작된 가려움증 및 인설과 홍반 병변이 발생하여, 건선으로 진단하여 단기간 전신 스테로이드, 국소 스테로이드, 항히스타민제 복용과 중단을 반복하였고, 약제 사용에 따라 증상의 악화와 호전을 반복하며 피부과에서 경과 관찰하며 지내왔다. 1년 전부터는 가려움증과 인설, 홍반이 동반된 피부 발진의 증상이 지속적으로 악화되고 범위가 확대되었다. 항히스타

Correspondence to: Sang Jin Lee <https://orcid.org/0000-0002-7892-6482>
Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea
Tel: +82-53-200-2617, Fax: +82-53-200-2029, E-mail: dream1331@naver.com
Received: July 29, 2019 Revised: August 27, 2019 Accepted: August 27, 2019

© 2020 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

민 및 국소 스테로이드 등의 약제 사용에도 증상은 점차 조절되지 않았다. 1년 전부터 호산구증가증이 관찰되고 점차 악화되었다. 3개월 전부터는 양측 서혜부에 축지되는 종괴가 발견되었다.

과거력: 고혈압, 뇌혈관질환, 고지혈증으로 amlodipine/valsartan, clopidogrel, atorvastatin 복용 중이었다. 천식, 비염 등의 아토피질환 병력은 없었다.

가족력: 특이사항 없음.

진찰 및 검사 소견: 혈압은 135/64 mmHg, 분당 맥박 수 80회, 분당 호흡 수 20회, 체온 36.2°C였으며, 의식은 명료하였다. 숨이 찬 증상은 없었고, 폐 청진상 천명음은 없었으며 심음도 규칙적이었다. 위장관 증상 역시 관찰되지 않았다. 양측 서혜부에 5 cm 가량의 종괴가 축지되었다. 전신에 홍반성 인설성 판(plaque)의 형태로 피부

발진이 동반되었다(Fig. 1).

흉부 및 복부 computed tomography상에서 양측 서혜부와 양측 액와부 림프절이 비교적 대칭으로 커져 있는 소견이 관찰되었다. Erythrocyte sedimentation rate은 52 mm/hr로 상승되어 있었으나, C-reactive protein (CRP)는 0.26 mg/dL로 정상 소견이었다. 총백혈구는 16,300/ μ L, 혈색소는 13.6 g/dL, 혈소판은 339,000이었고, 호산구는 6,360/ μ L, 39%로 증가되어 있었다. 혈청 IgE는 1,162 IU/mL, 혈청 IgG/IgG4는 2,336/565 mg/dL로 상승되어 있었다.

자가면역학 검사상 antinuclear antibody는 음성이었고 rheumatoid factor는 1 IU/mL 미만으로 정상범위였다. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)는 2+였으나, antimyeloperoxidase Ab와 antiproteinase-3 Ab는 음성이었다.



Fig. 1. Skin lesion of IgG4-related disease patient.

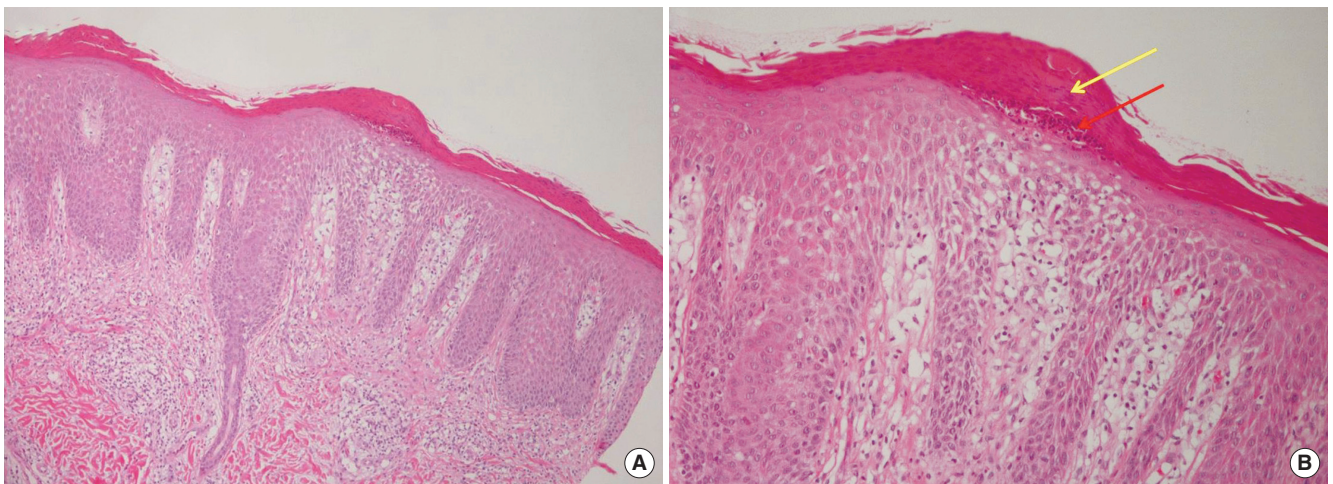


Fig. 2. Pathology of skin lesion. H&E staining (A, $\times 100$; B, $\times 200$), parakeratosis (yellow arrow), Munro's abscess (red arrow).

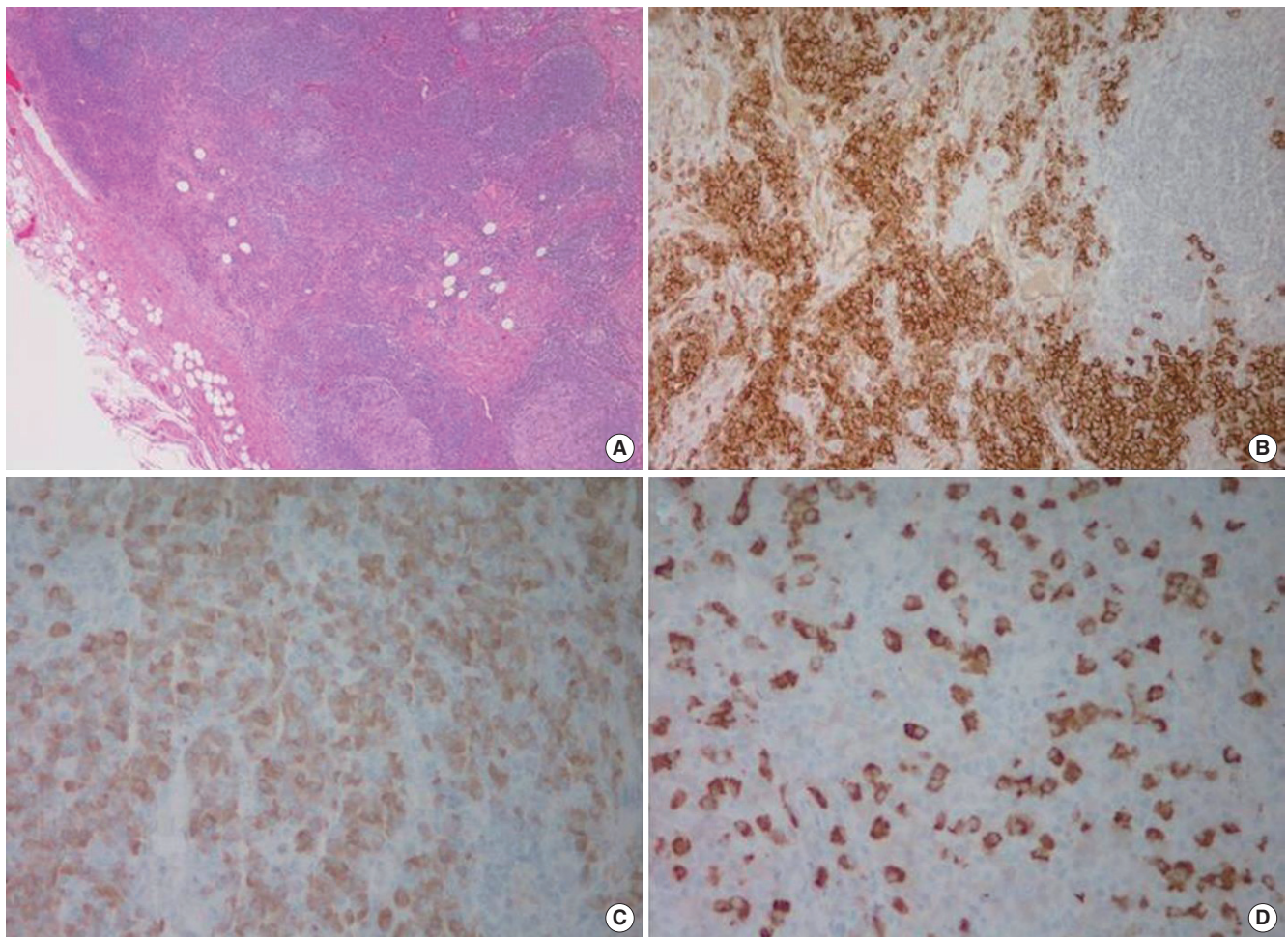


Fig. 3. Pathology of inguinal lymph node. (A) CD138 (plasma cell) staining (A, $\times 40$; B, $\times 200$), (C) IgG staining ($\times 400$), and (D) IgG4 staining ($\times 400$).

피부조직검사 결과 진피에는 호중구와 림프구의 침윤이 관찰되었고 형질 세포의 침윤은 관찰되지 않았다(Fig. 2A). 좀 더 확대해서 보았을 때 parakeratosis가 관찰되고, 유두 진피에서 상피 각질층으로의 호중구 침윤으로 인한 표피 각질층의 미세농양(Munro's abscess)이 관찰되었다(Fig. 2B). 이상의 조직 소견은 건선에 합당한 소견이었다.

서혜부 종괴에 대하여 절제 생검을 시행하였다. 생검 결과 림프절에 형질세포의 과도한 침윤이 관찰되었고, 침윤된 형질세포에서 IgG, IgG4 염색이 강하게 나타났다(Fig. 3A–D). 고배율에서 IgG4 염색상 IgG4 양성세포가 50개 이상 관찰되었다(Fig. 3D).

과호산구증후군에 대한 감별진단을 위해 시행한 기생충검사는 음성하였고, PDGFRA FISH (platelet derived growth factor receptor alpha fluorescence in situ hybridization) 검사 음성, 골수검사 결과 호산구 증가 이외에 정상 골수 조직을 보였으며, JAK2, KIT, BCR/ABL 등의 염색체 돌연변이는 관찰되지 않았다.

임상 경과 및 치료: Prednisolone 30 mg 2회/일 복용을 시작하

였고, 복용 3일째 가려움증은 대부분 소실되었고, 호산구 $300/\mu\text{L}$, 2.6%로 호산구증가증의 호전을 보였다. 경구스테로이드 복용 3일째부터 azathioprine 50 mg 1회/일 추가하여 복용 시작하였다. 경구스테로이드 복용 3주 후 20 mg 2회/일로 감량하면서 스테로이드 감량을 시작하였고 4주 후에는 10 mg 2회/일, azathioprine 50 mg 1회/일까지 감량하였다. 4주 후 피부증상은 허벅지 부위에 홍반성 병변이 남아있는 것 이외에는 대부분 호전되었고(Fig. 4), 가려움증은 호소하지 않았으며, 양측 서혜부에 축지되던 종괴 역시 소실되었다.

이 증례 보고는 환자로부터 출간을 위한 동의서를 받았다.

고 찰

IgG4 연관질환은 환자의 혈청에서 IgG4가 상승되어 있고, IgG4 양성 형질세포가 조직에 많이 침윤되어 있는 경화성체장염 환자를 보고한 후 IgG4와 연관된 자가면역질환으로 인지되기 시작하였

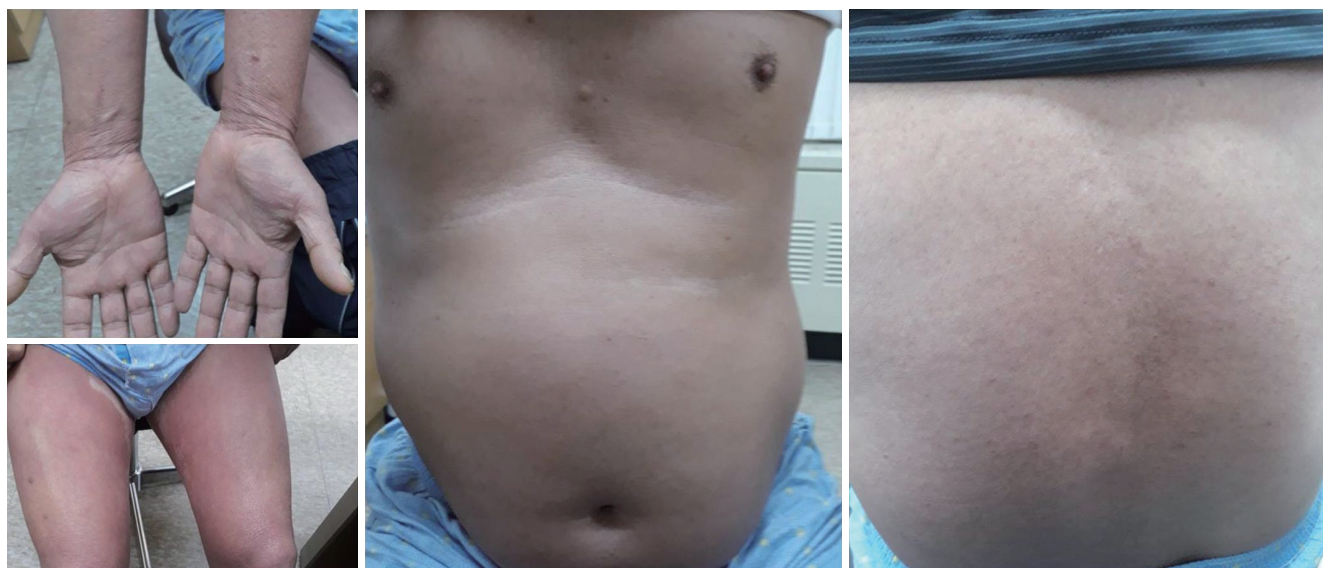


Fig. 4. Skin lesion of IgG4-related disease patient after treatment.

고,⁶ 이후 다양한 장기에서 IgG4와 연관된 자가면역질환이 보고되면서 2012년 IgG4 연관질환이라는 명칭으로 명명하게 되었다.⁷ 침범된 조직의 조직학적 소견이 진단에 가장 중요하며 일반적인 염색 소견상 형질세포와 림프구의 침윤 및 나선형의 섬유화(storiform fibrosis)가 특징적이고 면역염색에서 IgG4/IgG 비율 0.4 이상 그리고 고배율에서 IgG4 양성 세포가 10개 이상 관찰될 경우 IgG4 연관질환을 강하게 시사한다.⁸

IgG4 연관질환은 일반적으로 아급성의 경과를 보인다. 따라서 CRP 증가, 발열이나 급격하게 진행되는 증상이 나타나는 경우는 흔하지 않고, 수개월에서 수년간 진행되는 피로감, 체중 감소, 관절 통증과 같은 전신증상이 더 흔하게 나타난다.² 전신증상 이외에도 하나 또는 다양한 장기에 종괴성병변을 동반할 수 있는데 이론적으로 어떠한 장기도 침범할 수 있고, 특히 췌장 및 후복막 섬유증, 담도, 타액선, 안와, 신장, 폐, 갑상선, 림프절 등의 장기가 비교적 자주 보고되어 있다.¹ 235명의 IgG4 연관질환의 역학결과를 보고한 일본 코호트에서는 췌장염이 60%로 가장 흔히 침범되는 장기였고, 타액선염(34%), 신염(23%), 누액선염(23%), 대동맥주위염(20%) 순이었고, 58%의 환자는 두 개 이상의 다발성 장기 침범이 있었다.⁹

IgG4 연관질환은 종괴성병변이 흔한 표현형이나 또 하나의 중요한 표현형중 하나가 알레르기질환 양상으로 나타나는 IgG4 연관질환이다.¹ IgG4 연관질환의 현재까지 알려져 있는 병태생리는 제2형 도움 T세포(type 2 helper T cell, Th2 cell)와 조절 T세포(regulatory T cell, Treg cell)에서 주로 분비되는 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, transforming growth factor-beta)이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ Th2 사이토카인은 말초호산구증가를 유도할 수 있고, IgG4와 IgE의 생산을 촉진하는 역할을 한다. 이러한 이

유로 IgG4 연관질환 환자들이 기관지천식, 만성비부비동염, 아토피 피부염과 같은 알레르기질환들이 일반인구에 비해 자주 동반된다고 알려져 있다.¹ IgG4환자들에게서 아토피, 혈액 내 호산구 수치, 혈청 IgE를 확인한 한 연구에서는 일반인구에 비해 IgG4 환자들이 아토피 유병률에는 차이가 없고, 혈액 내 호산구와 혈청 IgE가 상승되어 있고, IgG4가 높을수록 이와 연관되어 호산구 및 IgE가 상승함을 보여준 바 있다.⁴ 이처럼 IgG4 연관질환에서 흔히 호산구증가가 동반되는 것으로 알려져 있으나, 대부분은 경증에서 중증의 호산구증가가 동반되는 것으로 보고되고 있다. 위의 연구에서도 호산구 수치는 평균 463/ μ L로 상승되어 있으나 70명의 환자 중 가장 높은 호산구 수치를 보인 경우는 2,000/ μ L였다. 이 증례는 혈액 내 호산구 수치가 6,000/ μ L 이상 수차례 반복적으로 측정되었던 증례이고, 중증의 과호산구증후군이 하나의 증상으로 동반된 IgG4 연관질환이어서 이전에 알려져 있던 증례와 차이가 있다.

이 증례의 환자가 호소한 주증상은 피부 증상이었다. IgG4 연관질환 환자에서 흔하지는 않으나 피부 증상이 동반되는 경우도 알려져 있는데 특히 중년 이상의 남성에서 빈도가 높으며, 전형적인 증상은 홍반과 소양증을 동반하는 결절(nodule), 구진(papule), 반(patch)이 머리와 목부위에 발생하는 것이 가장 전형적인 형태의 피부 증상이다.^{5,11} Tokura 등¹²은 피부병변을 7가지로 분류하였고 특히 1차 결절성병변과 2차 병변으로 구분하고 있다. 이 증례의 건선양 피부병변은 2차 병변으로 분류되고 있고, 형질세포와 림프구의 직접적인 병변 내 침윤 또는 조직의 섬유화보다는 혈관주위의 형질세포와 림프구의 침윤과 함께 과각질화를 통한 건선양 피부병변을 나타내는 것이 특징인 피부병변의 형태이다. 형질세포가 건선양 병변의 발생 및 악화를 유발하는 기전은 아직 분명하지 않다. 하

지만 이 환자의 증례에서도 IgG4 연관질환이 악화됨과 동시에 건선양 병변의 뚜렷한 악화가 나타났고, 스테로이드 및 면역억제제 치료에 따른 IgG4 연관질환의 호전과 함께 피부 증상의 뚜렷한 호전이 관찰되어, 환자의 주증상인 건선양 피부병변과 IgG4 연관질환이 서로 연관되어 있음을 알 수 있다.

건선은 도음 T세포, 특히 Th17세포가 침윤되어 발생하는 호중구 성염증이 주요 기전으로 알려져 있어, Th2 사이토카인의 증가가 흔히 동반되는 IgG4 연관질환에서 건선양 피부병변의 악화가 동반되는 점이 흥미롭다. IgG4는 염증을 유발하는 역할보다 항 염증의 역할이 더 잘 알려져 있다. Th1, Th2, Th17 등의 도음 T세포가 활성화되면 IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 등의 염증성 사이토카인이 증가하고, B세포의 분화를 유도하여 IgG1, G2, G3 및 IgE 등의 생성이 증가하며 이러한 과정을 통해 염증이 증폭된다. 이에 대한 상보적 반응으로 조절T세포가 증가하게 되고 이는 B세포의 개별형 전환(class switching)을 유도하고 IgG4가 증가하며 이는 주로 항염증 효과에 역할을 한다.¹³ 이와 같은 IgG4와 Th2/Th17과의 관계를 고려할 때 과호산구증후군, 건선과 같이 Th2/Th17이 활성화되어 있는 염증 상황에서 IgG4의 분화를 촉진하여 과생성을 유도할 수 있다. 따라서 이 증례와 같이 건선양 피부발진과 과호산구성질환이 동반된 IgG4 연관질환에서는 위와 같은 Th2/Th17/IgG4와의 관계를 고려할 때 스테로이드나 일반적인 면역억제제에 반응하지 않는 환자에서 anti-IL-4, anti-IL-5, anti-IL-17과 같이 Th2/Th17염증을 감소시키는 단클론항체 치료를 시도하거나 rituximab과 같은 B세포에 작용하는 약제의 사용도 고려해 볼 수 있겠다.

IgG4 연관질환은 다른 질환과의 감별이 중요한데 특히 호산구 증가증과 건선양 피부발진이 나타난 환자에서는 ANCA 연관 혈관염과의 감별이 필요하다. 미세다발 혈관염(microscopic polyangiitis), 육아종 다발혈관염(granulomatosis with polyangiitis), 호산구성 육아종 다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) 등의 ANCA 연관 혈관염에서 IgG4가 증가되어 있고, 이는 IgG4 연관질환이 동반되지 않았으나 질병의 활성도와 비례하여 IgG4가 증가된다고 보고된 바 있다.¹⁴ 이 증례에서는 anti-myeloperoxidase Ab와 anti-proteinase-3 Ab 음성으로 ANCA음성 소견이었고, ANCA연관 혈관염에서는 주로 폐, 신장, 두경부, 신경 등을 침범하는 것으로 알려져 있어 이 증례와 감별된다.

이 증례는 건선양 피부발진으로 치료 중이던 환자가 피부발진의 급격한 악화와 함께 과호산구증후군, 림프절종대가 함께 나타나 IgG4 연관질환으로 진단 후 스테로이드 및 azathioprine으로 성공적으로 치료한 증례이다. IgG4 연관질환은 진단할 경우 스테로이

드 및 면역억제제를 통해 성공적으로 치료할 수 있으나 진단하지 못할 경우 다양한 장기의 부전이 발생할 수 있어 빠른 의심과 적절한 진단이 중요한 질환이다. 과호산구증후군, 건선양 피부발진은 비교적 흔하게 접할 수 있는 질환으로 이러한 증상이 단독으로 발생할 경우 IgG4 연관질환을 먼저 의심하기는 쉽지 않다. 저자들은 이 증례를 통해 과호산구증후군, 건선양 피부발진이 발생할 경우 IgG4 연관질환 역시 감별 진단으로 고려할 필요가 있음을 보여주는 증례이기에 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366:539-51.
- Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015; 385:1460-71.
- Moon SJ, Min JK. Immunoglobulin G4-related disease. *J Rheumatol* 2015; 22:213-22.
- Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Carruthers M, Pillai S, Stone JH. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014;69:269-72.
- Takayama R, Ueno T, Saeki H. Immunoglobulin G4-related disease and its skin manifestations. *J Dermatol* 2017;44:288-96.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-7.
- Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:189-99.
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e680.
- Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:148-59.
- Sato Y, Takeuchi M, Takata K, Ohno K, Iwaki N, Orita Y, et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. *Mod Pathol* 2013;26: 523-32.
- Tokura Y, Yagi H, Yanaguchi H, Majima Y, Kasuya A, Ito T, et al. IgG4-related skin disease. *Br J Dermatol* 2014;171:959-67.
- Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, Kawanami T, Tanaka M, Dong L, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. *Int Immunol* 2014;26:585-95.
- Yoo J, Ahn SS, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. No overlap between IgG4-related disease and microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis despite elevated serum IgG4 at diagnosis: a retrospective monocentric study. *Clin Rheumatol* 2019;38:1147-54.