대한안과학회지 2013년 제 54 권 제 1 호
J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(1):160-164
pISSN: 0378-6471
eISSN: 2092-9374
http://dx.doi.org/10.3341/jkos.2013.54.1.160

= 증례보고 =

특발성 경화성외안근염 환자에서 발생한 눈꺼풀의 IgG4 연관경화병증 1예

윤제환 · 정지웅 · 지미정

가천대학교 길병원 안과학교실

목적: 특발성 경화성외안근염 환자에서 눈꺼풀에 발생한 IgG4 연관경화병증 1예를 보고하고자 한다.
증례요약: 51세 여자 환자가 2011년 6월 약 1개월 전부터 시작되어 점차 심화된 좌안 아래눈꺼풀의 발적, 부종 및 압통을 주소로 내원하였다. 환자는 특발성 경화성외안근염으로 면역억제제를 복용중이었다. 내원 당시 안구운동검사상 좌안의 전방향 운동장애가 있었으나 안구돌출은 없었고 좌안 아래눈꺼풀 피하에 결절이 촉지되었으며 자기공명영상에서 좌안 외안근의 비대는 있었으나 눈물샘의 이상은 관찰되지 않았다. 이후 눈꺼풀 종양 절제 생검을 시행한 결과 대량의 림프형질세포 및 IgG4 양성 림프형질세포의 침윤을 보여 IgG4 연관경화병증으로 진단하였으며 이후 면역억제제와 스테로이드를 경구 복용하였고 술후 7개월까지 재발 없이 유지되고 있다.
결론: IgG4 연관경화병증은 눈부속기에 침범하는 경우 눈물샘염 없이 기타 안와 조직만을 침범하는 경우는 매우 드물다. 저자들은 특발성 경화성외안근염 환자에서 눈물샘을 침범하지 않고 눈꺼풀에 국한되어 발생한 IgG4 연관경화병증을 1예 경험하여 보고하는 바이며 눈꺼풀 종양의 감별진단시 고려해야 할 것으로 생각한다.
〈대한안과학회지 2013;54(1):160-164〉

IgG4 연관경화병증은 조직에 IgG4 양성을 보이는 림프형질세포가 다량으로 침윤되고 혈중 IgG4가 증가되는 것을 특징으로 하는 질환군이다. 질환이 처음 진단된 장기는 췌장이었지만 그 이외에도 복강내 연조직, 간, 유방, 침샘, 폐, 신장 등에 발생하였다는 보고도 있었으며 눈부속기에서 눈물샘과 안와내 연조직을 침범하였다는 보고도 있다. 이것으로 보아 IgG4 연관경화병증은 전신을 침범가능한 자가면역질환의 일종으로 생각하고 있다.[1] 눈부속기를 침범한 경우 쇼그렌 증후군, Mikulicz씨병, 안와거짓종양 등으로 혼동되어 보고된 예가 있었으나 최근 IgG4 연관경화병증의 개념이 정립되면서 이들과는 다른 개념의 질병으로 구분되고 있다.[2] 현재까지 눈부속기를 침범한 보고들은 대부분 침샘 등의 다른 장기와 함께 눈물샘을 침범하였으며 그 이외의 안와연조직을 침범하는 경우는 드물다.[3] 저자들은 국내 최초로 특발성 경화성외안근염 환자에서 눈물샘의 침범없이 눈꺼풀만을 침범한 IgG4 연관경화병증을 경험하여 보고하고자 한다.

■ 접 수 일: 2011년 12월 20일 ■ 심사통과일: 2012년 3월 16일
■ 게재허가일: 2012년 12월 15일

■ 책 임 저 자: 지 미 정
인천광역시 남동구 남동대로774번길 21
가천대학교 길병원 안과
Tel: 032-460-3364, Fax: 032-460-3358
E-mail: cmj@gilhospital.com

* 이 논문의 요지는 2011년 대한안과학회 제106회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

증례보고

51세 여자 환자가 2011년 6월 약 1개월 전부터 시작되어 점차 심화된 좌안 아래눈꺼풀의 발적, 부종 및 압통을 주소로 내원하였다(Fig. 1). 환자는 과거력상 2006년경 복시 증상으로 본원 내원하여 시행한 전산화단층촬영에서 좌안의 내직근 및 상직근의 비대가 관찰되고 갑상선기능검사 및 항체검사상 특이소견 관찰되지 않아 특발성외안근염 진단하에 경구 스테로이드 치료후 호전되었으며 이후 2009년경 좌안 외직근 및 상직근의 심한 비대가 재발하고 이로 인한 복시와 안구돌출뿐만 아니라 좌안의 상대구심성동공운동장애 및 시력저하가 관찰되어 고용량 스테로이드 정맥주사를 시행 받았다. 이후 환자의 시력과 안구돌출은 호전되었으나 안구 운동장애로 인한 복시는 지속적인 경구 스테로이드 복용에도 점차 악화되어 약 1년 전 진단적 목적으로 근육 조직검사를 시행하였으며 결과에서 심한 섬유화성 병변이 관찰되어 특발성 경화성 외안근염으로 진단하고 이후 내원 시까지 환자는 면역억제제(Azathioprine) 100 mg을 경구 복용 중이었다.

내원 당시 시행한 안과적 검사상 나안 시력은 우안 1.0 좌안 0.8이었으며 안구운동검사상 좌안의 전방향 운동장애가 있었으나 안구돌출은 없었고 좌안 아래눈꺼풀 피하에

약 1.0 × 0.5 cm 크기의 단단한 결절이 촉지되었으며 자기공명영상에서 좌안의 힘줄을 포함한 내직근과 상직근의 비대는 관찰되었으나 눈물샘의 비대나 종괴는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 결절에 대한 치료 및 진단을 위해 눈꺼풀 종양 절제 생검을 시행하였다. 조직 검사 결과 림프형질세포의 침윤, 위축된 근육 섬유가 관찰되었고 면역화학염색에서 고배율시야상 약 19개의 IgG4 양성 림프형질세포가 관찰되었다(Fig. 3). 이후 시행한 혈청단백전기영동검사에서는 IgG4가 192 mg/dl로 증가해 있었으며 복부전산화 촬영에서는 특이소견을 찾을 수 없었다. 환자의 병력 및 검사결과를 모두 종합하여 눈꺼풀을 침범한 IgG4 연관경화병증으로 진단하였으며 이후 스테로이드(Methylprednisolon) 5 mg과 면역억제제(Azathioprine) 100 mg을 경구 복용시켰고 술 후 7개월까지 재발 없이 유지되고 있다(Fig. 4).

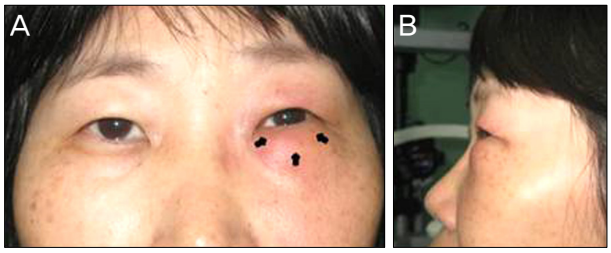

Figure 1. (A, B) An erythematous swelling was observed in the left lower eyelid.

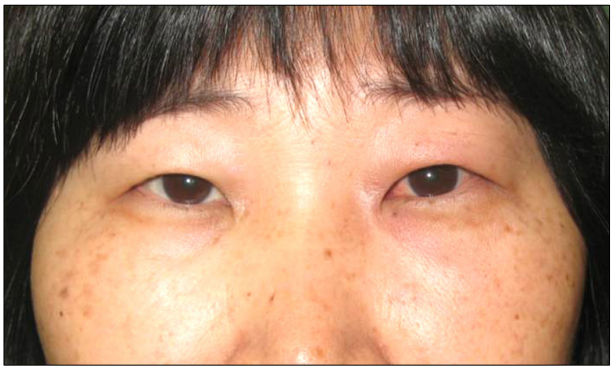

Figure 4. The erythematous swelling of the left lower eyelid had improved and the symptom hadn't recurred after 7 months after treatment.

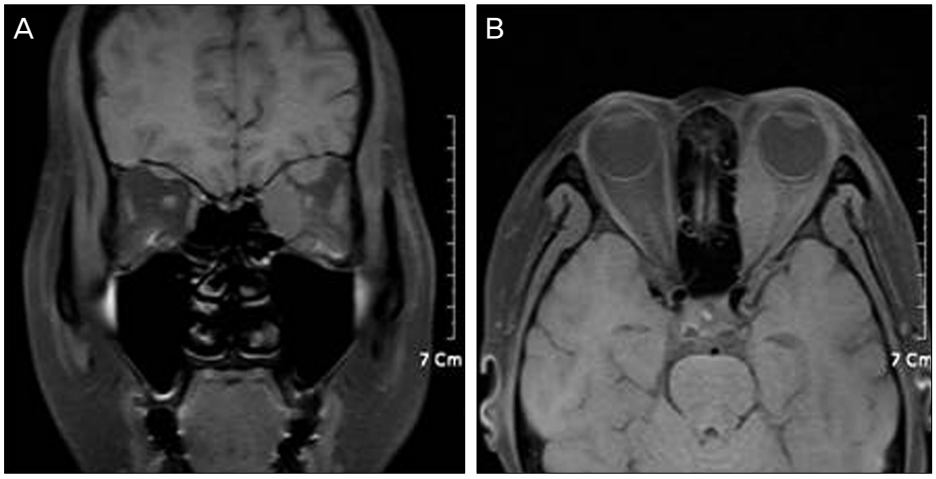

Figure 2. (A, B) Orbital T1-weighted MRIs. The images show swelling of the left medial rectus muscle and superior rectus muscle with tendon.

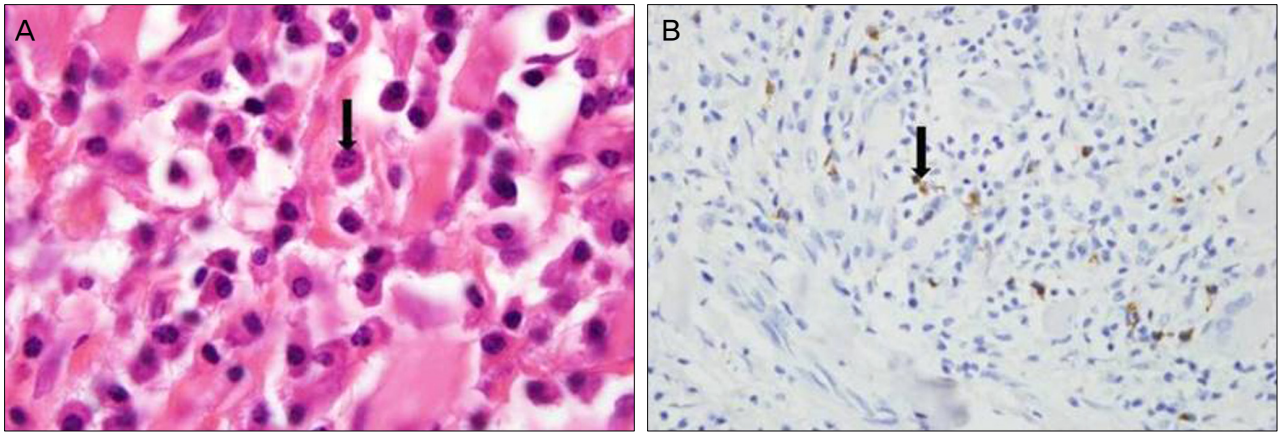

Figure 3. (A) Biopsied specimen from left lower eyelid shows atrophied myofibers, prominent lymphoplasmacytic infiltration (H & E, ×1000) (black arrow), (B) IgG4-positive plasma cells count up to 19 per high power field (Anti-IgG4 Ab, ×400) (black arrow).

고 찰

IgG4 연관경화병증은 2003년 Kamisawa et al[4]이 다양한 장기들을 함께 침범한 자가면역췌장염의 조직검사결과에서 공통적으로 조직의 섬유화와 광범위한 IgG4 림프형질세포 침윤을 발견하고 새로운 질환군으로 명명할것을 제안하며 대두된 질환군으로써 조직학적으로 IgG4 양성 림프형질세포가 침범 장기에 광범위하게 침윤되어 있는 것을 특징으로 한다. 임상증상은 췌장, 담도, 담낭, 콩팥, 침샘 후복막, 폐, 전립선 등에서 흔하게 나타난다. 그 중 자가면역췌장염이 가장 흔하여 최근 자가면역췌장염이 IgG4 연관경화병증을 시사하는 소견으로 알려지고 있다. 대부분의 IgG4 연관경화병증은 자가면역췌장염과 연관되어 있지만 자가면역췌장염과 연관성이 없는 IgG4 연관경화병증도 보고되고 있으며 침범되는 장기의 개수 또한 3개 이상의 장기를 침범하는 경우부터 1개 혹은 2개만의 장기를 침범하는 경우도 보고되고 있다. 이 질환의 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않으나 조직에 대한 면역형광염색검사에서 나타나는 광범위한 IgG4 양성 림프형질세포의 침윤과 혈액검사상 보이는 IgG4 수치의 상승이 가장 중요한 진단의 단서이다.[5]

IgG4 연관경화병증이 안와를 침범하는 경우 그 양상은 만성 경화성눈물샘염과 다른부위의 특발성안와염의 2가지로 나누어 나타난다. 만성 경화성눈물샘염은 흔히 양측의 눈물샘을 침범하며 침범된조직의 림프선 비대 및 섬유화가 Muikulicz's씨 병에서 관찰되는 것과 유사하게 나타난다. 만성 경화성눈물샘염에서 나타나는 조직학적 변화는 자가면역췌장염이나 만성 경화성침샘염 등에서 나타나는 변화와 유사하여 분비세포의 위축, 림프형질세포 침윤, 분비관의 섬유화 및 경화, 대량으로 모여있는 IgG4 양성 림프형질세포 등으로 나타난다. 대부분의 만성 경화성눈물샘염은 침샘염과 함께 나타나지만 침샘염의 동반없이 단독으로 발생한 경우도 보고된 바 있다.[6] 이러한 만성 경화성 눈물샘염의 발생시 불필요한 수술적 치료를 막기 위해 림프종 등의 악성종양, 특발성 염증성거짓안와종양, 웨게너 육아종증 등과의 감별이 반드시 필요하다.[7] 특발성안와염은 종양성 병변 형태로 나타나며 조직검사상 IgG4 림프형질세포의 침윤과 다양한 양상의 조직 섬유화를 동반한다. 이러한 변화는 외안근을 침범하여 외안근염을 일으키거나 포도막을 침범하여 포도막염을 일으킬 수도 있으며 이외에 시신경초, 안와 지방 등에도 발생할 수 있고 이와 유사한 조직학적 소견을 가진 IgG4 연관경화병증이 폐, 간에서도 보고되었다.[8,9]

저자들이 경험한 환자의 경우 IgG4 연관경화병증이 하안검에 발생하여 특발성안와염 양상을 보였으며 발생 당시 기존의 스테로이드 및 면역억제제 치료 중이던 외안근 비대가 함께 있었다. 이와 유사하게 단안의 외안근비대가 양안의 IgG4 연관경화병증으로 인한 눈물샘염 및 침샘염과 함께 발생한 보고가 있으나 이 보고에선 외안근비대가 급성으로 나타나 스테로이드에 빠르게 반응하여 눈물샘염 및 침샘염과 함께 소실된 반면에 본 환자에서는 이미 수년간 경화성 외안근 비대로 스테로이드 및 면역억제제 치료를 시행하여도 호전이 미약하였으며 약 1년 전 시행한 조직검사상 림프형질세포의 침윤이 관찰되지 않았고 또한 국내에서 상안검에 단독으로 발생한 IgG4 연관경화병증이 보고된 바 있어 이로 보아 특발성 경화성 외안근염과 IgG4 연관 경화병증의 두 가지의 질환이 순차적으로 나타난 것으로 판단된다.[2,10]

이러한 IgG4 연관경화병증은 아직 점막연관성림프종 및 IgG4 생산 림프종과 완전한 구분이 된 것은 아니며 실제로 IgG4 연관경화병증으로 의심되었던 환자에서 최종적으로 점막연관성 림프종으로 진단된 보고가 있고 특히 점막연관성림프종은 쇼그렌병이나 H.pylori 감염, Hashimoto 갑상선염과도 관련되어 있어 감별진단을 더욱 어렵게 한다. 이러한 IgG4 연관경화병증과 악성 종양과의 연관 가능성에 대하여는 추가적인 연구가 필요한 상태이다.[11-13]

IgG4 연관경화병증의 주된 치료 방법은 스테로이드이며 치료를 시작한지 약 4-6주 후 치료 효과가 나타난다고 알려졌고 환자의 증상, 혈청 IgG, ESR, CRP 등의 수치를 치료의 지표로 활용하여 스테로이드 증량 또는 유지 면역억제제의 추가 여부를 결정한다.[11] 또한 병변의 소실 이후에도 스테로이드의 중단시 재발하는 경우가 있어 저용량의 스테로이드를 수개월간 유지하기도 하며 스테로이드 부작용을 고려하여 Azathioprine과 같은 면역억제제를 동반 혹은 단독으로 사용하여 유사한 효과를 얻었다는 보고도 있다.[14,15] 이뿐만 아니라 눈부속기를 침범한 IgG4 연관경화병증의 경우 조직절제생검 시 병변의 절제도 가능하나 절제 후에도 재발하였다는 보고가 있으며 전신면역질환이므로 조직검사를 위한 부분절제로 충분하다.[2,11] 저자들이 경험한 환자는 특발성 경화성외안근염에 대한 면역억제제 사용 중 IgG4 연관경화병증이 아래 눈꺼풀의 촉지 가능한 종양소견으로 나타났다는 특이점이 있으며 절제 생검을 통한 진단 후 경구 스테로이드와 면역억제제를 유지하였고 이후 약 7개월간의 경과관찰 시 재발소견은 없어 효과적인 치료가 된 것으로 판단된다.

IgG4 연관경화병증은 전신 장기의 침범이 가능한 질환으로 이러한 전신침범에 대한 평가를 위하여 Fluorodeoxyglucose-양전자방출단층촬영/전산화단층촬영(FDG-PET/CT)을 사용할 수 있다고 알려졌으며 전신 갈륨-67 신티그라피를 통해서도 평가가 가능하다. 이러한 FDG-PET/CT와 전신

갈륨-67 신티그라피를 통해 밝혀진 병변부위는 스테로이드 사용 후 그 신호강도가 감소하는 것으로 알려져 있어 이러한 검사를 질환의 활성도 평가에 유용하게 사용할 수 있다.[16,17] 본 환자에서는 비용 및 기술적인 문제로 FDG-PET/CT나 갈륨-67신티그라피는 시행하지 못하였으나 복부전산화단층촬영을 통해 자가면역췌장염 및 폐, 간 등의 침범 여부를 확인하였다.

저자들은 특발성 경화성외안근염으로 면역억제제를 복용하던 환자에서 눈물샘을 침범하지 않고 좌안 아래눈꺼풀에 국한되어 발생한 IgG4 연관경화병증을 1예 경험하여 보고하는 바이며 향후 눈꺼풀 종양의 감별진단 시 고려해야 할 것으로 생각한다.

참고문헌

1) Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, et al. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. Arch Ophthalmol 2011;129:421-8.
2) Kim KE, Lee MJ, Kim NJ, et al. Three cases of Hyper-IgG4 syndrome involving ocular adnexa. J Korean Ophthalmol Soc 2010; 51:1133-8.
3) Mehta M, Jakobiec F, Fay A. Idiopathic fibroinflammatory disease of the face, eye-lids, and periorbital membrane with immunoglobulin G4-positive plasma cells. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1251-5.
4) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003; 38:982-4.
5) Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. World J Gastroenterol 2008;14:3948-55.
6) Cheuk W, Yuen HK, Chan JK. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related sclerosing disease? Am J Surg Pathol 2007;31:643-5.
7) Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol 2011;23:57-66.
8) Espinoza GM. Orbital inflammatory pseudotumors: etiology, differential diagnosis, and management. Curr Rheumatol Rep 2010; 12:443-7.
9) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. Hum Pathol 2005;36:710-7.
10) Higashiyama T, Nishida Y, Ugi S, et al. A case of extraocular muscle swelling due to IgG4-related sclerosing disease. Jpn J Ophthalmol 2011;55:315-7.
11) Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. Pathol Int 2008;58:465-70.
12) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immunostaining. World J Gastroenterol 2006;12:2031-3.
13) Sato Y, Takata K, Ichimura K, et al. IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. Int J Hematol 2008;88:428-33.
14) Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and Mmanagement of Ppost-treatment Rrelapse in Aautoimmune Ppancreatitis/Iimmunoglobulin G4-Aassociated Ccholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:1089-96.
15) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions during a long-term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. Intern Med 2009;48:2003-7.
16) Matsuo T, Ichimura K, Sato Y, et al. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive or -negative ocular adnexal benign lymphoid lesions in relation to systemic involvement. J Clin Exp Hematop 2010;50: 129-42.
17) Ishii S, Shishido F, Miyajima M, et al. Whole-body gallium-67 scintigraphic findings in IgG4-related disease. Clin Nucl Med 2011;36:542-5.

=ABSTRACT=

A Case of IgG4-Related Sclerosing Disease Involving the Eyelid in an Idiopathic Sclerosing Myositis Patient

Je Hwan Yoon, MD, Jee Woong Jung, MD, Mi Jung Chi, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Purpose: To report a case of IgG4-related sclerosing disease involving the eyelid in an idiopathic sclerosing myositis patient.

Case summary: A 51-year-old woman presented with swelling, redness, and tenderness of the left lower eyelid of 1 month duration had taken an immunosuppressant for idiopathic sclerosing myositis. Eye movements showed limitation all directions but there was no exophthalmos. A palpable mass was noted in the left lower eyelid. The left extraocular muscles were hypertrophied but the lacrimal gland was normal on orbital magnetic resonance imaging. IgG4-related sclerosing disease was confirmed by immunostained biopsy from the left lower eyelid, showing infiltration of IgG4-positive lymphoplasmacytic cells. The patient was given oral steroids and an immunosuppressant and the symptoms did not recur for at least 7 months.

Conclusions: IgG4-related sclerosing disease involving ocular adnexa usually consists of bilateral lacrimal gland involvement. Additionally, the orbital soft tissue involvement without dacryoadenitis is rare. The authors of the present study report a case of IgG4-related sclerosing disease involving the left lower eyelid in an idiopathic sclerosing myositis patient and should be considered in the differential diagnosis of eyelid masses.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(1):160-164

Key Words: Eyelid, Idiopathic sclerosing myositis, IgG4-related sclerosing disease, Lacrimal gland

---

Address reprint requests to **Mi Jung Chi, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Gachon University Gil Medical Center
#21 Namdong-daero774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea
Tel: 82-32-460-3364, Fax: 82-32-460-3358, E-mail: cmj@gilhospital.com