

황색육아종과 동반된 면역글로불린G4관련안질환 1예

IgG4-related Ophthalmic Disease Associated with Adult Xanthogranulomatous Disease

이승현¹ · 정석중¹ · 허진형² · 유혜린¹

Seunghyun Lee, MD¹, Sokjoong Chung, MD¹, Jinhyung Heo, MD, PhD², Helen Lew, MD, PhD¹

차의과학대학교 분당차병원 안과학교실¹, 차의과학대학교 분당차병원 병리학교실²

Department of Ophthalmology, CHA Bundang Medical Center¹, Seongnam, Korea

Department of Pathology, CHA Bundang Medical Center², Seongnam, Korea

Purpose: To report a case of immunoglobulin G4 (IgG4)-related ophthalmic disease associated with adult xanthogranulomatous disease.

Case summary: A 38-year-old male with a history of cholecystectomy visited our clinic for bilateral periorbital swelling. Histopathology of the orbital biopsy showed diffuse infiltration of foamy histiocytes with Touton giant cells and lymphoid follicles, with a diagnosis of adult-onset xanthogranuloma. After excisional biopsy, he was treated with azathioprine and prednisolone. Four years after treatment, he again visited the clinic due to bilateral, yellowish eyelid masses. Serological examinations were all nonspecific findings, except for elevation of IgG and IgG4 levels. Magnetic resonance imaging showed bilateral symmetric soft tissue enlargement with slightly heterogeneous T1/T2 isosignal intensity, with contrast enhancement at the superolateral aspect of extraconal spaces. Excisional biopsy and blepharoplasty were performed. Immunohistochemical sections showed that the IgG4+/IgG plasma cell ratio was 10-20% and the IgG4 plasma cell count was 22/high power field (HPF). His past sections of 2013 from the pathology department were again stained and showed that the IgG4+/IgG plasma cell ratio was 40-50% and the IgG4 plasma cell count was 59/HPF. Thus, he was definitely diagnosed with IgG4-related ophthalmic disease.

Conclusions: If there is recurrent eyelid swelling, IgG4-related ophthalmic disease should be considered as a differential diagnosis. And the patient with adult xanthogranulomatous disease can be diagnosed with IgG4-related ophthalmic disease.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(11):1071-1076

Keywords: Adult xanthogranulomatous disease, IgG4-related ophthalmic disease, Xanthogranuloma

면역글로불린G4관련질환(immunoglobulin G4 [IgG4]-related disease)은 면역반응으로 유발되는 림프구와 형질세포가 침윤된 조직의 비대와 조직학적으로 섬유화와 면역글로

불린G4 형질세포가 관찰되는 질환으로 전신 모든 장기에 영향을 줄 수 있다고 알려져 있으며 병인은 아직 명확하지 않다.¹ 과거에는 IgG4 연관 경화성 질환, IgG4 연관 자가면역 질환 등 다양한 명칭으로 불려왔지만 2012년 Research Program for Intractable disease of the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW)에서 면역글로불린G4관련질환이라고 명명하였고, 진단기준을 제시하였다.² 2015년에 Goto et al³은 면역글로불린G4관련질환 중 타 기관의 침범 없이 안와에만 국한되는 경우를 면역글로불린G4관련안질환(IgG4 related ophthalmic disease)이라 명명하였고 영상학적 검사, 병리조직학적 검사, 전신혈액검사 세 가지 기준에 따르는

■ Received: 2018. 7. 12. ■ Revised: 2018. 8. 20.

■ Accepted: 2018. 10. 21.

■ Address reprint requests to **Helen Lew, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, CHA Bundang Medical Center,
#59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel: 82-31-780-5330, Fax: 82-31-780-5336
E-mail: eye@cha.ac.kr

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2018 The Korean Ophthalmological Society

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

새로운 진단기준을 발표하였다.

성인 황색육아종은 안와를 침범하는 질환으로 양안 눈꺼풀의 노란 색조변화 및 부종을 주증상으로 하는 질환으로 치료가 잘 되지 않고 자주 재발하며, 조직학적으로 포말조직구와 토우튼 거대세포가 관찰되고 S100 및 CD1 염색에 음성 소견을 보이는 특징을 가지고 있다.⁴ 최근 국외에서 황색육아종 환자에서 추후 면역글로불린G4관련질환이 발병한 사례가 보고되어 있으며,^{5,6} 본원 안과에서 과거에 성인 황색육아종 진단 후 치료 및 경과관찰 중이던 환자가 최근의 면역글로불린G4관련질환의 진단기준에 부합하여 두 가지 동반 진단이 가능했던 사례를 경험하여 보고하고자 한다.

증례보고

4개월간 지속된 양안의 눈꺼풀부종 및 노란 종괴를 주소로 38세 남자 환자가 본원 안과에 내원하였다. 담낭절제술을 시행 받은 과거력이 있었으며 현재 복용하는 경구약은 없었다(Fig. 1A, B). 양안 교정시력은 1.0, 안압은 비접촉안압계검사상 15/17 mmHg였으며 세극등검사상 전안부 및 후극부에는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 안구운동장애 및 안구돌출 또한 관찰되지 않았다. 외부에서 촬영한 안와 컴퓨터단층촬영검사상 양측 안와 상외측에서 연부 조직 비대가 관찰되었다(Fig. 2A, B). 경구 프레드니솔론 20 mg을 2주 복용하였으나 증상 변화 없어 국소 마취하 양안 눈꺼풀종괴 절제, 조직검사 및 상안검교정술을 시행하였다. 조직검사 결과, 피부와 눈물레근에 포말조직구 및 토우튼 거대세포의 침윤과 림프세포가 확인되었고(Fig. 3A), S-100 및 CD1 염색에서 음성 소견을 보여 성인 안와 황색육아종으로 진단하였다. 이후 혈액종양내과에서 아자씨오프린 및 프레드니솔론으로 6개월간 치료를 받았다.

4년 뒤 다시 시작되는 양안의 노란색 눈꺼풀종괴 및 부종을 주소로 본원 안과에 다시 내원하였으며, 양안 교정시력 1.0/0.8, 비접촉안압계 검사상 15/15 mmHg였고 안구운동장애 및 안구돌출은 관찰되지 않았다(Fig. 1C, D). 혈청 단백전기영동검사상 상승된 IgG (1,680.0 mg/dL) 및 IgG4 (1,385.0 mg/L) 값을 확인했으며 흉부 단순 촬영, 심전도 및 다른 전신검사 소견에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 안와 자기공명영상 검사에서 양측성 안와 연부 조직 비대가 관찰되었고 안와 상외측에서 T1/T2에서 불균질하게 등신호강도를 보이며 조영증강되는 소견을 보였다(Fig. 2C, D). 윗눈꺼풀성형술, 연부 조직 절제 및 조직검사를 시행하였고 다시 포말조직구 및 토우튼 거대세포의 침윤과 림프세포가 확인되었으며(Fig. 3D), 검체의 면역화학염색에서

IgG4+/IgG+는 10-20%, IgG4+ 세포 수 22/high power field (HPF)가 확인되었다(Fig. 3E, F). 4년 전에 절제했던 조직을 본원 병리학교실에 의뢰하여 다시 면역화학염색한 결과 IgG4+/IgG+는 40-50%, IgG4+ 세포 수 59/HPF로 확인되어(Fig. 3B, C) 전형적인 면역글로불린G4관련안질환으로 진단하였다.

고 찰

성인 황색육아종은 아직까지 원인 및 진단, 치료가 잘 알려지지 않은 질환으로 비랑게르한스 조직구 질환(non-Langerhans cell histiocytosis type 2)에 속하며, 포말조직구, 토우튼거대세포, 다양한 섬유화 및 괴사 등의 조직학적 소견이 진단에 큰 도움이 된다. 황색육아종(adult onset xanthogranuloma), 생괴사성 황색육아종(necrobiotic xanthogranuloma), 에드하임체스터병(Erdheim-Chester disease), 성인 천식 동반 눈주변 황색육아종(adult onset asthma and periorbital xanthogranuloma) 등 네 가지로 분류되며 아직까지 각종 연구에서 조직학적 진단 이전에 진단할 수 있는 특이적인 방법은 알려져 있지 않고, 수술, 항암요법, 방사선 치료, 스테로이드 치료를 비롯하여 다양한 치료법들이 알려져 있지만, 명확하게 정해진 치료법 역시 현재 알려져 있지 않다.^{7,8}

2012년 MHLW에서 면역글로불린G4 연관 경화성 질환, 면역글로불린G4 연관 자가면역 질환 등 다양한 명칭으로 불리던 질환을 면역글로불린G4관련질환이라고 명명하였고, 진단기준을 제시하였다. 하지만 침범 장기마다 임상 양상과, 병리학적 특징이 다르기 때문에 면역글로불린G4관련 질환 진단기준과 더불어 각각의 기관의 특징에 부합하는 세부적인 진단기준이 필요하며 신장과 췌장에 해당하는 세부 진단기준은 이미 발표된 바 있다.²

최근 성인 안와 황색육아종과 전신성 면역글로불린G4관련질환 사이의 연관성이 보고되고 있다.⁹⁻¹¹ 두 질환은 임상적, 영상의학적, 조직병리학적으로 공통점을 가지며 면역글로불린G4 형질세포, 지방괴사, 림프구 소포, 섬유화 등이 이에 해당하고 정확한 연관관계를 알기 위해서는 병리학적으로 안와 황색육아종의 확진과 타장기에서 면역글로불린G4관련질환의 조직학적 근거가 확인되어야 한다.

2017년 McKelvie et al¹⁰의 보고에 따르면, 성인 황색육아종의 경우 눈꺼풀과 안와 앞부분에 주로 병변이 나타나며 면역글로불린G4관련안질환에서 눈꺼풀에 병변이 나타나는 경우는 극히 드물고 안와 아랫부분이나 얼굴 신경에 30% 정도 발병한다. 안구외 장기 침범으로는 성인 황색육아종의 경우 에드하임체스터병에서만 타장기 침범이 보고

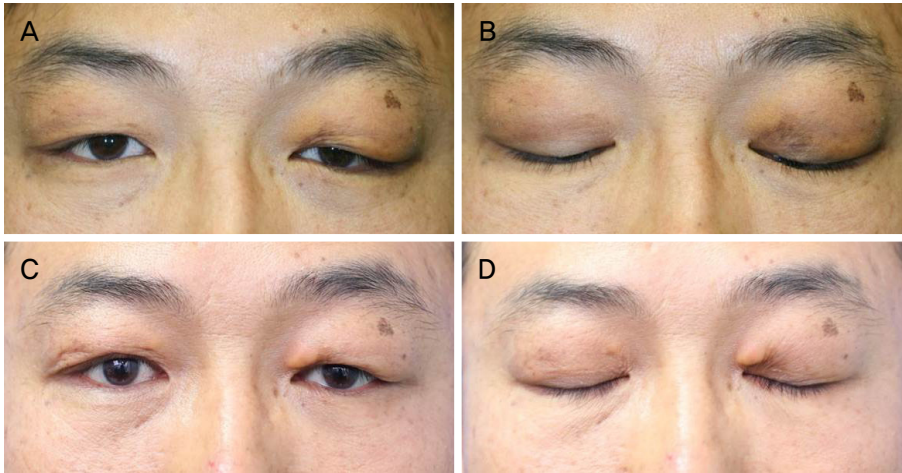


Figure 1. Clinical photographs of the patient's eyelid with the diagnosis of adult xanthogranulomatous disease. The patient visited clinic with bilateral eyelid swelling and yellowish mass (A, B). Four years later, he was re-visited with the same symptoms (C, D).

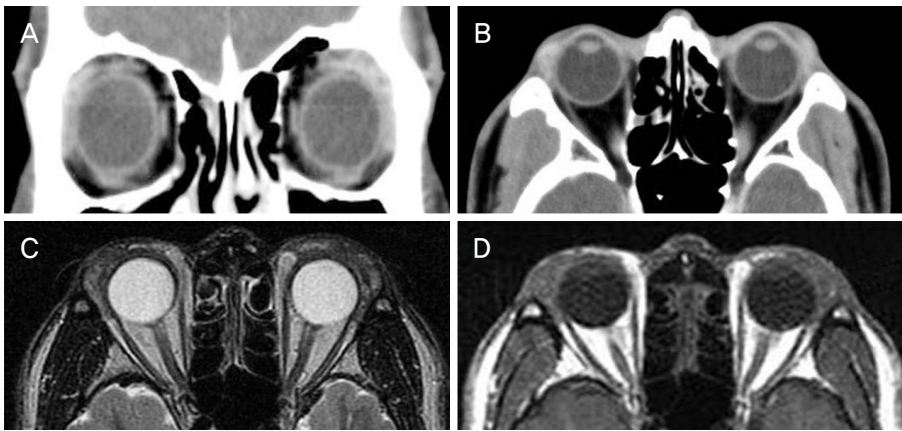


Figure 2. Orbital computed tomography on the first visit demonstrated bilateral soft tissue swelling with no bone invasions (A, B). Coronal image (A), Axial image (B), magnetic resonance imaging on 4 years later demonstrated bilateral soft tissue swelling with no bone invasions (C, D). T2 axial image show diffuse swelling with heterogeneous signal intensities at bilateral lacrimal glands (C). T1 axial image show heterogeneous soft tissue swelling at bilateral eyelids and pre-septal areas (D).

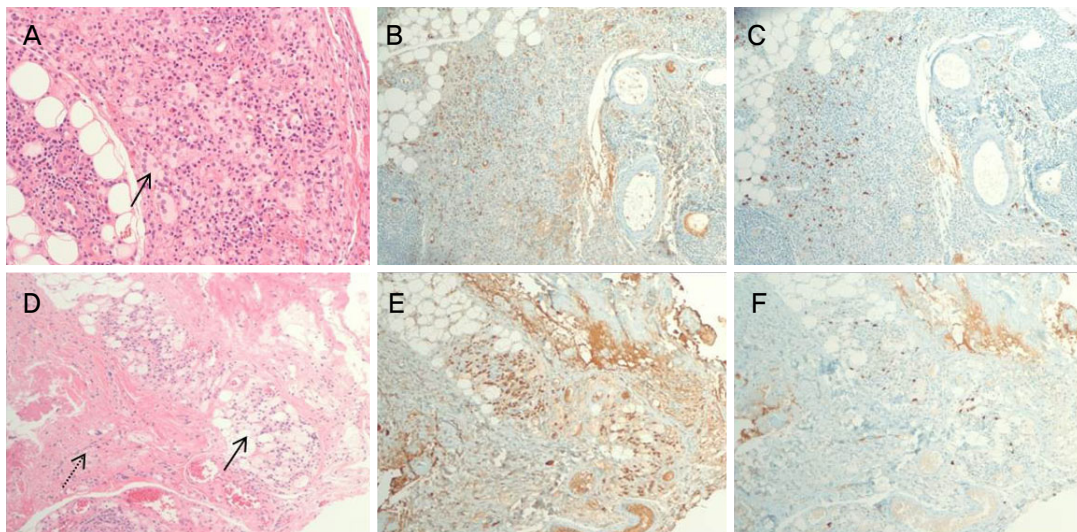


Figure 3. Histologic findings of orbital mass on the first excisional biopsy. (A) Variable germinal centers and nodular lymphoid infiltrates in the lacrimal gland and the touton giant cells (arrow) and many foamy histiocytes in the subcutaneous layer (Hematoxylin and eosin [H&E] stain, $\times 200$). (B, C) Immunohistochemical stain of orbital mass 4 years later, immunoglobulin G4 [IgG4]+ /IgG + plasma cell ratio of 40-50% and 59 IgG4+ plasma cells per high power field (HPF). IgG plasma cells ($\times 100$) (B), IgG4 plasma cells ($\times 100$) (C). Histologic findings of orbital mass on relapse (D). Diffuse infiltration of foamy histiocytes (arrow) and a few lymphoplasma cells (dash arrow) (H&E stain, $\times 100$). (E, F) Immunohistochemical stain of orbital mass on relapse, IgG4+ /IgG + plasma cell ratio of 10-20% and 22 IgG4+ plasma cells per HPF. IgG plasma cells ($\times 100$) (E), IgG4 plasma cells ($\times 100$) (F).

되었다. 면역글로불린G4관련안질환에서만 악성림프종으로의 진행이 보고되었고, 타 연구에서는 성인 안와 황색육아종과 단세포군감마글로불린병증, 형질세포질환 등의 악성질환과의 관련이 보고되었다. McKelvie et al¹⁰의 보고에 따르면, 과거 생괴사성 황색육아종으로 진단받은 환자가 4년 후 궤장염이 발병하였고 이후 양안 상안검 부종과 궤장염이 호전과 재발을 반복하였다. 안와 조직검사가 반복되어 시행되었지만 섬유화가 동반된 급성 및 만성 염증 이외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 궤장염 발병 10년 후 초기 궤장의 조직을 다시 검사하였고 고배율현미경검사상 150개의 IgG4+ 형질세포, IgG4+/IgG+비율이 200% 관찰되었으며, 면역글로불린G4관련 자가면역 림프구 경화 궤장염 소견을 보였다. 이후 이 전에 조직검사를 시행한 안검, 안와조직을 다시 검사하였고 고배율현미경검사상 70개의 IgG4+ 형질세포, IgG4+/IgG+비율은 58%가 관찰되었으며, 생괴사를 동반한 명확한 황색육아종 소견을 보였다. 따라서 이 환자는 안와에 증가한 IgG4+ 형질세포와 함께 생괴사성 황색육아종을 가지며, 이후 면역글로불린G4관련 자가면역 궤장염이 동반된 사례였다.

면역글로불린G4관련질환은 전신 염증성 섬유화 질환으로 거의 모든 장기를 침범할 수 있는 것으로 알려져 있으며, 전신 증상으로는 갑상선염, 특발 비대성 심막염, 심낭 침범, 폐가성종양, 제1형 자가면역 궤장염, 세균성 궤장염, 세뇨관 간질신염, 막성 신병증, 신장의 가성종양, 후복막 섬유증, 대동맥염, 림프절 병증 등이 보고되고 있다.¹² 안와에 나타나는 대표적인 증상으로는 눈물샘염(62.0%), 안와근염(19.0%), 공막염(4.8%) 및 비루관 폐쇄(4.8%) 등이 보고되고 있다. 면역글로불린G4관련질환은 신체의 여러 기관에서 발생할 수 있지만 반드시 여러 장기에서 동시에 발생하는 것은 아니다. 하지만 안와 병변이 발견되어 진단될 때 다른 기관에서 이상을 발견하는 것은 드문 일이며 (71.0%), 특히 혈청 IgG4가 현저하게 상승한 경우(900 mg/dL 이상) 타액선이나 림프절과 같은 안와 외 병소가 동시에 발생할 가능성이 높다는 보고도 있다.¹³

면역글로불린G4관련질환 중 타 기관의 침범 없이 안와만 침범한 경우를 면역글로불린G4관련안질환이라 명명하며, 2015년 Goto et al³은 안와 침범만 있는 경우에 한하여 적용할 수 있는 면역글로불린G4관련안질환 진단기준을 제시하였다. 진단기준은 세 가지로, 이를 만족하는 정도에 따라 definitive, probable, possible로 분류하였다. 첫 번째 진단기준은 영상검사에서 눈물샘, 삼차신경, 외안근을 포함한 다양한 안와조직의 종양이나 비대 소견을 보이는 것이다. 두 번째는 병리조직학적 검사에서 저명한 림프구와 형질세포의 침윤이나 경화를 보이거나 종자중심이 관찰되며, IgG4

+IgG+ 세포 비율 40% 이상 또는 고배율현미경 관찰 시 IgG4+ 세포가 50개 이상 보이는 것이다. 세 번째는 혈액검사에서 혈청 IgG4가 135 mg/dL 이상인 것이다. 세 가지 기준 모두를 만족하면 definitive, 첫 번째와 두 번째 조건만 만족할 시 probable, 첫 번째와 세 번째 조건만 만족할 시 possible 면역글로불린G4관련안질환으로 진단한다.¹⁴ 면역글로불린G4관련안질환 관련 유병율은 아직 명확하게 알려져 있지 않으나 최근 일본의 다기관 조사에 따르면 안와 림프 증식성 질환 1,014예 중 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종이 39.8%로 가장 많았고, 면역글로불린G4관련안질환이 21.6%로 보고 되었다. 안와가성종양, 특발성안와염 등의 진단하 스테로이드를 반복적으로 사용하는 환자 중 실제로 많은 수가 면역글로불린G4관련안질환과 관련성이 있음을 고려해 보아야 할 것이며 안와근염, 특발성신경병증 또는 후공막염등의 경우에도 면역글로불린G4관련안질환과 구별이 어려울 수 있다.¹⁵

국내에서 면역글로불린G4관련질환에 대한 보고는 2010년 Kim et al¹⁶의 Hyper-IgG4 증후군 3예, 2012년 Cho et al¹⁷의 시신경을 침범한 면역글로불린G4 연관 경화성 질환 1예, 2013년 Yoon et al¹⁸의 특발 경화성 외안근염 환자에서 발생한 눈꺼풀 면역글로불린G4 연관경화병증 1예 등이 있으며, 전신침범이 없이 2015년 면역글로불린G4관련안질환에 부합하는 증례는 2017년 Chung et al¹⁴의 definitive 면역글로불린G4관련안질환이 최초 보고된 증례가 있었다. 본 증례의 환자는 2013년 조직학적으로 성인황색육아종 진단 후 면역억제제 및 스테로이드 치료를 지속적으로 받았으나 안와 연부 조직의 부종이 재발하였고, 이후 전신혈액검사 및 조직병리검사 등을 통해, 2015년 발표된 definitive 면역글로불린G4관련안질환으로 확진되었다. 즉 진단의 시기는 달랐지만, 환자가 처음 내원했을 때부터 두 질환이 같이 있었음을 확인할 수 있었다. 따라서 반복되는 눈꺼풀부종 및 종괴가 있는 환자를 진단할 때 안와종양, 안와 자가면역 질환, 특발안와염과 더불어 면역글로불린G4관련질환을 감별 질환에 반드시 고려해야 할 것이며, 황색육아종과 면역글로불린G4관련질환이 동시에 있을 수 있다는 사실도 염두에 두어야 할 것이다. 진단에 있어 전신혈액검사, 영상검사 및 조직검사가 도움될 것으로 사료된다. 또 두 질환이 단독으로 있을 때와 함께 병발했을 때 각각의 예후나 치료 방법의 차이에 대한 연구가 앞으로 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012;366:539-51.

- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
- 3) Goto H, Takahira M, Azumi A. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59:1-7.
- 4) Guo J, Wang J. Adult orbital xanthogranulomatous disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1994-7.
- 5) Burris CK, Rodriguez ME, Raven ML, et al. Adult-onset asthma and periocular xanthogranulomas associated with systemic IgG4-related disease. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2016;1:34-7.
- 6) Honda Y, Nakamizo S, Dainichi T, et al. Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma associated with IgG4-related disease with infiltration of regulatory T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e124-5.
- 7) Vick VL, Wilson MW, Fleming JC, Haik BG. Orbital and eyelid manifestations of xanthogranulomatous diseases. *Orbit* 2006;25:221-5.
- 8) Sivak-Callcott JA, Rootman J, Rasmussen SL, et al. Adult xanthogranulomatous disease of the orbit and ocular adnexa: new immunohistochemical findings and clinical review. *Br J Ophthalmol* 2006;90:602-8.
- 9) Singh K, Rajan KD, Eberhart C. Orbital necrobiotic xanthogranuloma associated with systemic IgG4 disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:373-8.
- 10) McKelvie P, McNab AA, Hardy T, Rath V. Comparative study of clinical, pathological, radiological, and genetic features of patients with adult ocular adnexal xanthogranulomatous disease, Erdheim-Chester Disease, and IgG4-related disease of the orbit/ocular adnexa. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2017;33:112-9.
- 11) Mudhar HS, Bhatt R, Sandramouli S. Xanthogranulomatous variant of immunoglobulin G4 sclerosing disease presenting as ptosis, proptosis and eyelid skin plaques. *Int Ophthalmol* 2011;31:245-8.
- 12) Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:806-17.
- 13) Kubota T, Katayama M, Moritani S, Yoshino T. Serologic factors in early relapse of IgG4-related orbital inflammation after steroid treatment. *Am J Ophthalmol* 2013;155:373-9.e1.
- 14) Chung SR, Lee TE, You IC, et al. A typical case of IgG4-related ophthalmic disease satisfying diagnostic criteria. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58:852-6.
- 15) Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease. A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 2013;57:573-9.
- 16) Kim K, Lee MJ, Kim NJ, et al. Three cases of hyper-IgG4 syndrome involving ocular adnexa. *J Korean Ophthalmol Soc* 2010;51:1133-8.
- 17) Cho HS, Choi JY, Yum JH. A case of IgG4-related sclerosing disease involving the optic nerve. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:1879-84.
- 18) Yoon JH, Jung JW, Chi MJ. A case of IgG4-related sclerosing disease involving the eyelid in an idiopathic sclerosing myositis patient. *J Korean Ophthalmol Soc* 2013;54:160-4.

= 국문초록 =

황색육아종과 동반된 면역글로불린G4관련안질환 1예

목적: 기존 안와 황색육아종이 진단되었던 환자에서 재발된 피부 황색육아종을 통하여 면역글로불린G4관련안질환이 동반 진단된 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 양안의 눈꺼풀 부종을 주소로 38세 남성이 내원하였다. 전안부 및 후극부에서 특이 소견이 관찰되지 않았다. 조직검사상 포말조직구 및 토투트 거대세포가 관찰되며 S100 및 CD1 염색에 음성 소견을 보여 성인황색육아종 진단하 경구 아자씨오프린과 프레드니솔론 치료를 받았다. 4년 뒤 양안의 노란색 눈꺼풀 종괴를 주소로 재내원하였다. 자기공명영상에서 양안 안와 상외측의 대칭적인 연부조직 부종이 관찰되었고, 혈액검사상 immunoglobulin G (IgG) 및 IgG4 수치가 상승되었다. 조직검사 후 면역화학염색에서 IgG4+/IgG+ 10-20%, IgG4+ 22/고배율시야가 확인되었으며 과거 조직을 재염색하여 IgG4+/IgG+ 40-50%, IgG4+ 59/고배율시야를 확인하여 전형적인 면역글로불린G4관련안질환으로 새롭게 진단하였다.

결론: 비특이적인 눈꺼풀 부종환자에서 면역글로불린G4관련안질환을 고려해야 하며, 기존 황색육아종 환자에서도 면역글로불린G4관련안질환이 동반될 수 있다.

〈대한안과학회지 2018;59(11):1071-1076〉

이승현 / Seunghyun Lee

차의과학대학교 분당차병원 안과학교실
Department of Ophthalmology,
CHA Bundang Medical Center

