

## 비강 내에 발생한 면역글로불린G4 연관 경화성 질환 3예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

이재령 · 이봉재 · 정유삼

### Three Cases of IgG4-Related Sclerosing Disease in Nasal Cavity

Jae Ryung Lee, MD, Bong-Jae Lee, MD, PhD and Yoo-Sam Chung, MD, PhD

Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

IgG4-related sclerosing disease (IgG4-RSD) is characterized by extensive IgG4-positive plasma cell and T-lymphocyte infiltration of various organs. However, the nasal cavity is an extremely rare site of involvement. The authors experienced three cases of IgG4-RSD in the nasal cavity. A 54-year-old woman presented with a nasal cavity mass on endoscopic exam and computed tomography (CT) revealed not only a hypoenhancing mass in the right nasal cavity but also a pituitary gland macroadenoma. Endoscopic removal and endoscopic TSA were performed. A 20-year-old man diagnosed with chronic sinusitis, underwent endoscopic sinus surgery. A 26-year-old woman showed thickening of the nasal septum and cribriform plate, and an infiltrating soft tissue lesion in right the alveolar process on CT and an endoscopic biopsy was performed. Pathologic specimens of all cases showed IgG4-positive plasma cell infiltration, consistent with IgG4-RSD. Serum IgG4 levels were checked in two of the cases, and the results were within normal range. All cases were further treated with methylprednisolone and all showed clinical improvement.

**KEY WORD:** IgG4-related sclerosing disease.

## 서 론

면역글로불린 G4 연관 경화성 질환은 다양한 장기의 조직에 IgG4 양성의 림프 형질세포 및 T-림프구가 침윤되는 것을 특징으로 하는 전신 질환으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 주로 침범하는 장기로는 췌장, 담관, 이하선, 유선 등이 있고, 두경부에 발생하는 경우에는 침샘, 눈물샘, 눈꺼풀에 주로 발생하며, 비강을 침범하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 저자들은 비강 내에 발생한 IgG4 연관 경화성 질환 3예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증 례 1

기저 질환 없이 건강하던 54세 여자 환자가 10개월 전부터 발생한 우측 코막힘을 주소로 내원하였다. 우측 비루가 동반되었으며 이외 다른 전신증상은 호소하지 않았다. 비강 내시경 소견상 우측 비강 내 둥글고 경계가 명확한 종물이 확인되었다. CT 상 우측 비강 내 양성 종물 및 우연히 뇌하수체 선종 소견이 관찰되었다. 우측 비강 내 종물은 2.8 cm 크기의 경계가 명확한 저조영 증강을 보이는 보이는 병변 이었고 (Fig. 1A), MRI 결과 장경 2.5 cm의 안장 위 확대를 동반한 뇌하수체 선종을 확인할 수 있었다 (Fig. 1B). 우연히 발견된

논문접수일: 2014년 11월 20일 / 수정완료일: 2015년 7월 27일 / 심사완료일: 2015년 10월 14일

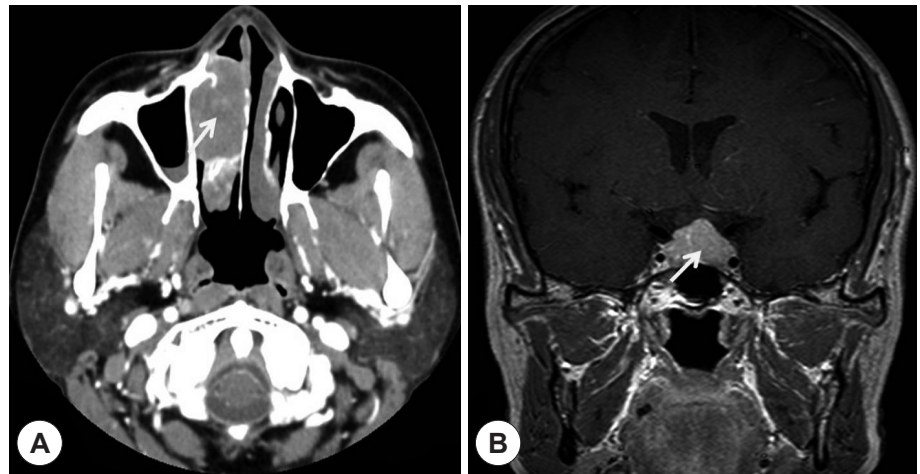
교신저자: 정유삼, 05505 서울 송파구 올림픽로 43길 88 울산대학교 의과대학 서울아산병원 이비인후과학교실

Tel: +82-2-3010-3716, Fax: +82-2-489-2773, E-mail: yschung@amc.seoul.kr

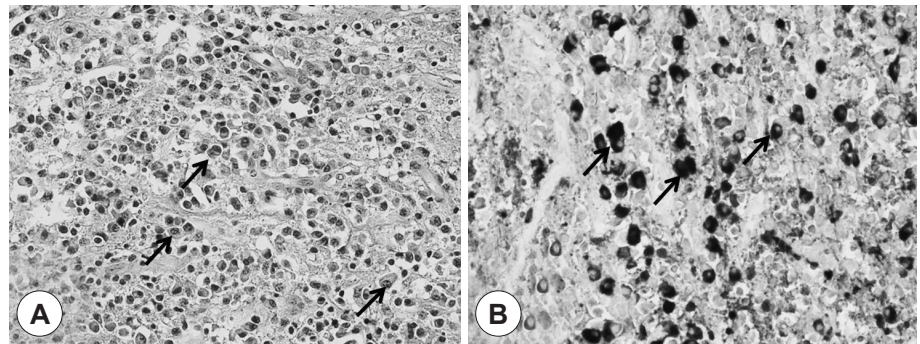
뇌하수체 선종에 대하여 신경외과와 협진 하에 경접형골동 접근법을 통한 뇌하수체선종 절제술을 시행하였으며 동시에 우측 비강 내 종물에 대하여도 내시경을 이용한 비강 내 절제술을 시행하였다. 술 후 조직검사상 뇌하수체 조직 및 우측 하비갑개 모두에서 IgG4 양성 형질세포가 증가된 소견이 확인되었다(Fig. 2). 혈청 IgG4 농도는 0.55 g/L로 정상 범위 내였다. 환자는 이후 외래통한 경과관찰 하였으며 이후 약 1년간은 특별한 증상이 없었으나, 1년 3개월 경과 후 3개월 전

부터 다시 코막힘을 호소하였다. 비강 내시경 소견 상 이전과 비슷한 양상의 점막 비후를 동반한 등글고 경계가 명확한 비강 내 종물 확인되었으며 MR 상 우측 비강 내 3.5 cm 장径의 T2 고 신호강도 및 T1 저 신호강도, 약한 조영 증강을 보이는 유사 종물 병변이 확인되었고(Fig. 3A), 뇌하수체에도 1.2 cm 크기의 조영 증강 병변이 확인되었다. 당시 혈청 IgG4 농도는 0.87 g/L로 정상 범위 내였다. 환자는 MR 상 IgG4 연관 질환의 소견으로, 류마티스 내과 의뢰되어 약물치료를 시

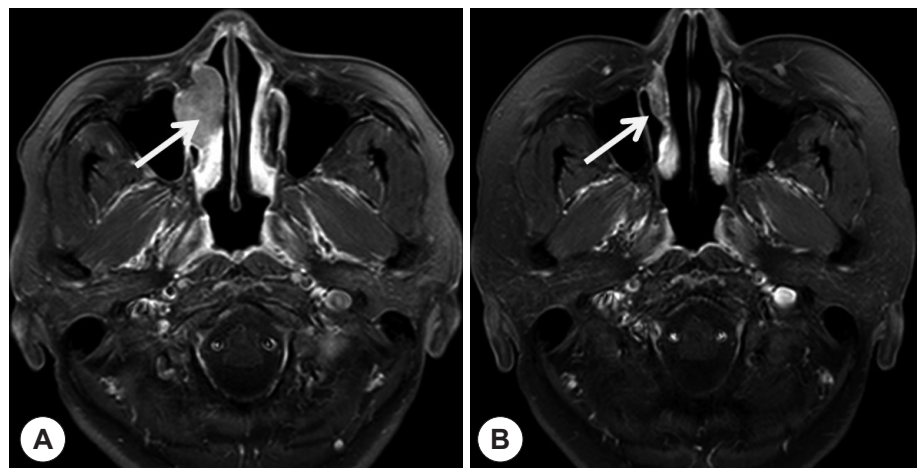
**Fig. 1.** Contrast enhance axial CT image revealed a hypoenhancing right nasal cavity mass (A). T1 enhance coronal MR image shows macroadenoma in pituitary gland (B).

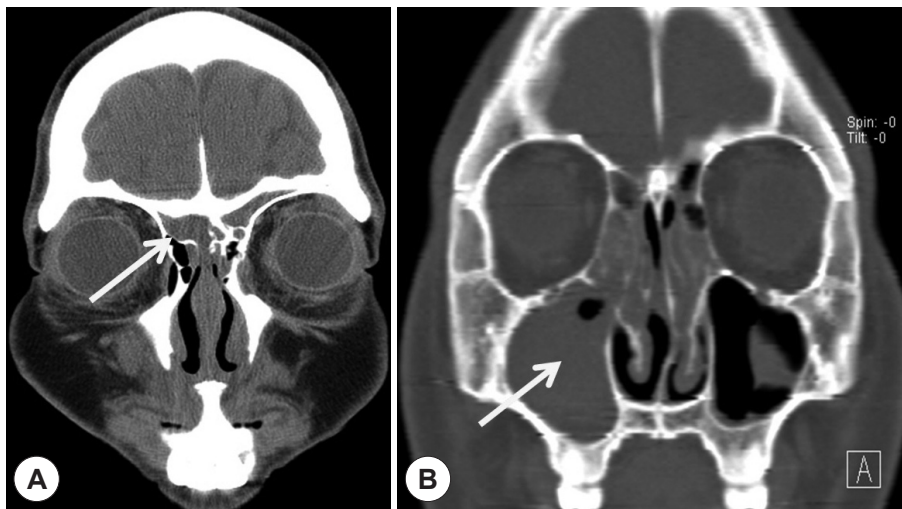


**Fig. 2.** Right inferior turbinate mass shows chronic rhinitis with increased IgG4-positive plasma cells (up to 106/HPF). Hematoxylin & eosin stain  $\times 400$  (A); IgG4 immunohistochemical stain  $\times 400$  (B).



**Fig. 3.** T1 enhance axial MR image after treatment. At 10 months after the surgery, shows recurrent mass in right nasal cavity (A). At 4 months after steroid treatment, shows significant resolution of the mass (B).





**Fig. 4.** Contrast enhance coronal CT image (A) shows thickening of nasal septum extending to cribriform plate. (B) shows bilateral maxillary, ethmoidal sinusitis.

작하였다. Prednisolon 60 mg/일을 3주간 복용하였고 이후 10개월 간 단계적으로 용량을 감량하였다. 4개월 후 환자는 임상적으로 증상이 모두 호전되었으며 비강 내시경 소견상 점막 비후가 호전되었고, MR 추적관찰 소견 상에서도 비강 내와 뇌하수체 종물의 크기가 감소한 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 3B). 환자는 이후 증상 호전된 상태로 약 4년간 경과관찰 중이다.

## 증례 2

특이 병력 없던 26세 여자 환자가 5개월 전부터 발생한 양측 코막힘 주소로 내원하였다. 환자는 양측 비루, 후비루, 재채기 동반되었고 이외 약간의 열감과 피로감을 호소하였다. 환자는 타원에서 부비동염 진단 하에 항생제 치료 하였으나 증상 호전이 없었다. 비강 내시경 소견상 좌측 비중격 점막염증 및 부종 소견과 양측 비강 내 화농성 분비물이 관찰되었다. CT 및 MR 소견상 비중격의 비후 소견 보였으며 체판으로의 확장(Fig. 4A), 상악동의 치조돌기, 우측 구개부, 우측 익돌관 주변 연부조직으로의 침윤 소견이 확인되었다. 림프종, 베게너 육아종증 의증 하에 확진 위하여 내시경하 비강 내 조직검사 시행하였으며, 조직검사 결과 염증성 근섬유성 종양 소견으로 IgG4 양성 형질세포가 30/HPF 이상 침윤되어 있어 IgG4 연관성 질환에 합당한 소견이었다. 환자는 이에 류마티스 내과로 의뢰되었다. 검사실 소견상 ESR 98 mm/hr, CRP 2.58 mg/dL로 증가되어있었고 혈청 내 IgG4 검사는 시행되지 않았다. 환자는 methylprednisolon 32 mg/일, 30일간 복용 후 환자는 증상의 호전을 보였고, 이후 수개월에 걸쳐 용량을 감량하였다. 증상 호전 이후 비강 내 분비물은 감소하였고 점막 비후 소견도 호전 양상을 보였다. 이후 2개월 정도 류마티스 내과에서 경과관찰 하였으며 증상

은 없었고, 환자가 해외로 이주하여 외래 추적 소실되었다.

## 증례 3

특이 병력 없던 20세 남자 환자가 10년 전부터 지속된 양측 코막힘을 주소로 내원하였다. 이외 다른 전신 증상은 호소하지 않았다. 비강 내시경 소견상 좌측으로 비중격 만곡과 양측 비강 내 점막 발적 및 가피가 관찰되었다. 환자는 CT 상 양측 상악동 및 사골동, 좌측 전두동을 침범한 만성 비부비동염 소견으로(Fig. 4B) 양측 내시경하 부비동 수술을 시행 받았다. 수술 소견 상 양측 중비갑개 점막의 폴립양 변화 및 부종이 확인되었고, 우측 상악동 내에서 농이 관찰되어 배양검사 시행하였으며, 상악동 내 점막에서 조직검사 시행하였다. 배양검사상에서는 황색포도상구균이 동정되었고, 조직검사 상에서는 만성 염증 소견 및 림프형질세포 침윤 소견 확인되었으며 면역염색 상 많은 양의 IgG4 양성 형질세포를 확인할 수 있었다. 수술 후 시행한 환자의 혈청 내 IgG4는 0.53 g/L로 정상 범위 내였다. 수술 후 환자는 methylprednisolon 16 mg/일, 6주간 복용하였고 이후 증상의 호전을 보였다. 비강 내시경 소견상 점막 소견도 정상화 되었으며, 분비물은 관찰되지 않았다. 환자는 투약 중단 이후 약 2개월 간 증상 없이 경과관찰 하였으며 이후 외래 추적 소실되었다.

## 고찰

IgG4 연관 경화성 질환은 병리학 적으로 IgG4 양성 림프형질세포의 침윤을 보이는 섬유 염증성 병변으로, 두경부 영역에서는 Mikulicz's 병, Kuttner 종양 등이 알려져 있으나, 비강 및 부비동을 침범하는 경우는 드물다. 국내에서는 Kata-



gener syndrome과 연관되어 비 내 증상과 CT 상 비점막 비후가 관찰되는 1예<sup>2)</sup>가 보고된 바 있으며 비강 내 단독 질환으로 보고된 적은 없다. 국외에서도 비부비동과 두개저 병변을 보이는 IgG4 연관병증 및 염증성 질환 4 예<sup>3)</sup>가 보고된 바 있으며, 두경부를 침범하는 IgG4 연관 병증에 대한 다양한 보고가 있으나, 전체적인 증례 수나 빈도가 보고된 바는 없다.

IgG4 연관 병증의 발병기전을 요약하면 다음과 같다. 환자의 자가면역성과 감염원이 면역 반응의 유발인자로 작용하여 제2형 도움 T세포와 조절 T세포를 활성화시키고, Interleukin(IL)-4, IL-5, IL-10, IL-13, transforming growth factor b(TGF-b)의 과발현을 유도한다. 이러한 사이토카인의 작용으로 호산구가 증가하고 혈청 내 IgG4와 IgE의 농도가 증가하며 이는 조직의 섬유화를 진행시킨다. 과량의 염증세포가 특정 장기에 침윤하게 되면 장기의 손상을 유발시키고 장기의 종양성 비대와 기능 저하가 나타나게 된다.<sup>1)</sup>

이 질환에 대하여 명확한 진단적 기준이 정립되지는 않았으나 다음과 같은 특징을 보이며: 1) 혈청 IgG4의 증가, 2) 침범된 장기의 10-50/HPF 이상 IgG4 양성 혈장세포의 침윤, 3) 글루코코르티코이드 치료로 임상경과의 호전, 이중 하나 이상의 기준을 만족하면 진단에 도움이 된다.<sup>4-7)</sup> 전체적으로, IgG4 연관 병증 환자의 약 30%는 정상 IgG4 농도를 보인다고 알려져 있다.<sup>8)</sup>

영상학적으로 CT 및 MR 소견은 비특이적이거나 CT 상에서 침범 장기의 비대 및 음영감소를 보이고, MR 상에서도 세포 침윤 및 섬유화의 증가로 인해 T2에서 저신호강도를 보이는 경우가 많다. 비부비동을 침범한 경우는 드물고 다양한 장기의 침범과 연관되어 발견되는 경우가 많다. CT 상에서 균일한 연부조직 음영을 보이며 골 파괴를 동반하는 경우가 있고, MR 상 주변 비부비동 점막에 비하여 T2에서 저신호강도를 보이고 비교적 균일한 조영 증강을 보인다.<sup>9)</sup> 감별해야 할 질환으로는 베게너육아종,<sup>10)11)</sup> 림프종, 진균 감염이 있다.

치료는 임상 증상, 침범된 장기, 조직의 섬유화 정도에 따라 달라지게 되며 경한 경우 특별한 치료 없이 경과관찰만으로 충분할 수 있으나, 주요 장기에 침범할 경우에는 장기 기능 부전을 초래할 수 있기에 적극적 치료를 요한다.<sup>1)</sup> 고용량 스테로이드 치료가 효과가 있는 것으로 알려져 있으며, 초기에 prednisolon 0.6 mg/kg/일로 2~4주간 투약한 후 3~6개월에 걸쳐 서서히 감량하고 이후 최대 3년간 2.5~5.0 mg/일의 용량으로 유지하는 치료가 보고된 바 있다.<sup>12)13)</sup> 본 증례에서는 증례1과 2의 경우 초기 0.5 mg/kg/일로 3~4주간 투약 후 감량하고, 이후 3달 이상 2.5 mg/일 용량으로 유지하였으며, 증례3의 경우에는 0.2 mg/kg/일로 6주간 유지 후 감량하였

다. 대부분의 IgG4 연관병증에서 글루코코르티코이드가 효과가 있으나, 질병이 재발하는 경우도 흔하다.<sup>13)</sup> 이런 경우 azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate 등이 글루코코르티코이드와 병합요법이나 관해 후 유지요법으로 사용될 수 있다.<sup>1)</sup> 반복적인 재발이나 불응성 질환의 경우에는 rituximab 투약이 효과가 있었다는 보고도 있다.<sup>14)15)</sup>

이러한 질환의 접근에 있어서 초기 진단이 모호할 수 있으며, CT나 MR 시행으로 종양 여부에 대해 감별한 뒤, 의심되는 병변의 조직검사를 통하여 정확한 진단을 내리고, 적절한 약물 투약을 통하여 수술적 치료 이상의 치료효과를 볼 수 있다.

본 증례에서는 비강을 침범한 IgG4 연관 경화성 병증 3례에 대해 다루었고, 다양한 임상 양상과 경과를 확인할 수 있었다. 모든 증례에서 조직검사상 IgG4연관 경화성 병증에 합당한 소견이 확인이 되었으나, 1예와 3예에서 혈청 IgG4 농도는 정상범위 내였다. 1예와 3예에서는 수술적 치료가 시행되었으나 수술 후 약물치료가 필요하였고, 2예에서는 조직검사 후 진단 되어 수술 없이 내과적 치료로 증상이 호전되었다. 비록 적은 증례이기는 하나 본 예를 통해 비강 내 IgG4연관 병증의 진단 및 치료에 있어 보다 분별 있는 접근이 가능할 것이라 생각하며, 내과적 치료나 수술적 치료에 반응이 없는 치료 불응성 비강 내 질환에서 이러한 IgG4 연관 경화성 질환의 가능성에 대해 염두 해 두어야 하겠다.

중심 단어 : IgG4 연관 병증.

## REFERENCES

- 1) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- 2) Kim KC, Park JH, Ban GY, Yoo HS, Shin YS, Park HS, et al. Kartagener's syndrome with immunoglobulin G subclass deficiency. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:288-91.
- 3) Suzuki M, Nakamaru Y, Akazawa S, Mizumachi T, Maeda M, Takagi D, et al. Nasal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Laryngoscope* 2013;123:829-34.
- 4) Himi T, Takano K, Yamamoto M, Naishiro Y, Takahashi H. A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* 2012;39:9-17.
- 5) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-4.
- 6) Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, Chiovato L, Caturegli P. IgG4-related hypophysitis: A new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1971-80.
- 7) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011;46:277-88.
- 8) Sah RP, Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:108-13.

- 9) Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. *Radio-graphics* 2012;32:1945-58.
- 10) Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis. *Br J Radiol* 2007;80:757-65.
- 11) Muhle C, Reinhold-Keller E, Richter C, Duncker G, Beigel A, Brinkmann G, et al. MRI of the nasal cavity, the paranasal sinuses and orbits in Wegener's granulomatosis. *Eur Radiol* 1997;7:566-70.
- 12) Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: Clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706-15.
- 13) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis III: Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010;45:471-7.
- 14) Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010;62:1755-62.
- 15) Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: Lessons from 10 consecutive Patients. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:57-66.