

비강내 악성종물로 오인된 부비동의 Immunoglobulin G4 연관 경화성 질환 1예

원광대학교 의과대학 이비인후과학교실

정 주 용 · 이 재 훈

A Case of Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Disease of the Paranasal Sinus Mimicking Nasal Malignancy

Juyong Chung, MD and Jae Hoon Lee, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related sclerosing disease (RSD) is a chronic inflammatory disorder characterized by elevated serum IgG4 levels as well as an abundant infiltration of IgG4-positive plasmacytes. Involvement of the paranasal sinus is very rare, so it is difficult to make an accurate diagnosis. Hence, various differential diagnoses, which typically include elevated serum IgG4 levels and the infiltration of IgG4-positive cells into tissues, need to be excluded, especially for malignant diseases and mimicking disorders. Systemic corticosteroids are generally effective at inducing IgG4-RSD remission. Recently, a 43-year-old woman presented with a mass originating from the ethmoid sinus, suggesting malignancy. The patient underwent biopsy of the lesion. The pathologic specimen revealed the magnitude of IgG4-positive plasma cell infiltration, which was consistent with IgG4-RSD. In addition, serum IgG4 levels were markedly increased. After glucocorticoid treatment, the serum IgG4 levels decreased and the symptoms improved. We present a rare case of IgG4-RSD with isolated involvement of the paranasal sinuses.

KEY WORDS: Immunoglobulin G4 · Sclerosing disease · Paranasal sinus.

서 론

면역글로불린 G4 연관 경화성 질환(immunoglobulin G4-related sclerosing disease, IgG4-RSD)은 침범된 기관의 종물 형태의 비대, 혈청 IgG4 증가, 다수의 IgG4 양성 형질세포의 침윤을 특징으로 하는 만성 경화성 염증 질환이다.¹⁾ 두경부 영역에서 종종 나타나지만, 부비동을 침범하는 경우는 전 세계적으로 약 14예 밖에 보고되지 않은 매우 드문 질환이다. 특히, 혈청 IgG4가 증가하거나 IgG4 양성 형질세포의 조직 침윤을 보이는 이와 유사한 악성종양 같은 다른 질환과

감별이 필요하다. 또한 고용량의 전신적 스테로이드 치료가 완전관해를 위해 효과적이라고 알려져 있다. 최근에 저자들은 비강내 악성종물로 오인된 부비동을 침범한 IgG4-RSD 질환을 체험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

43세 여자 환자가 내원 1개월 전부터 발생한 좌측 안면부와 턱부위 통증을 주소로 내원하였다. 환자는 두통 및 간헐적인 좌측 코막힘을 호소하였으나 그 외에 콧물, 코피 등 특

논문접수일: 2017년 2월 5일 / 수정완료일: 2017년 4월 5일 / 심사완료일: 2017년 5월 9일
교신저자: 이재훈, 54538 전라북도 익산시 무왕로 895 원광대학교 의과대학 이비인후과학교실
Tel: +82-63-859-1441, Fax: +82-63-841-6556, E-mail: leejaehoon64@gmail.com

이한 코 증상과 유루증, 안와 통증 및 시력 이상과 같은 안과적인 증상은 호소하지 않았다. 과거력상 부비동염으로 치료받거나 코수술을 받은 적은 없었다. 비내시경 검사상 좌측으로 비중격 만곡 및 중비도에 돌출된 폴립 양상의 종물 소견 및 농성 비루가 관찰되었다(Fig. 1). 부비동 전산화단층촬영에서 좌측 전두동, 사골동 및 상악동의 전체적인 혼탁과 사골동의 종물로 인해 좌측 안와의 내측 골벽의 일부가 파괴된 소견 및 안와로의 침범이 의심되는 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 시행한 부비동 자기공명영상 검사상, 좌측 사골동과 비강부위에 T1, T2 강조 영상에서 동신호 강도를 보이고, 조영제에 의해 조영되는 종물소견이 관찰되었고, CT에서 의심

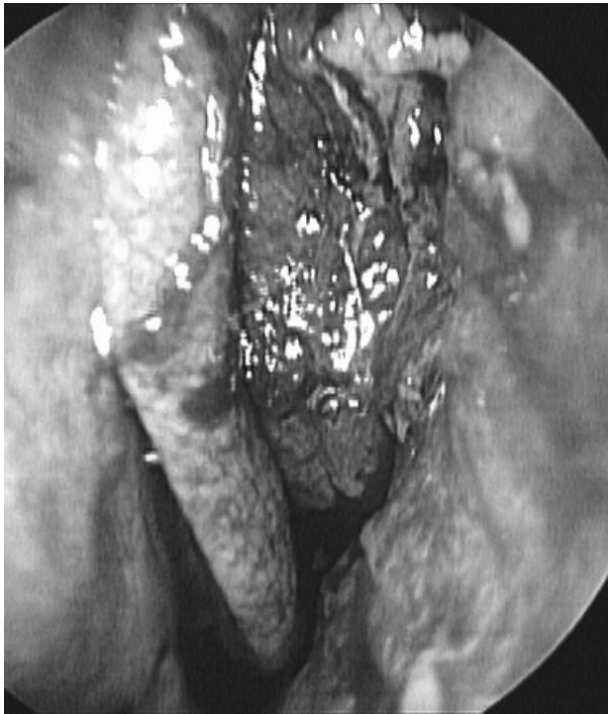


Fig. 1. Endoscopic examination shows a polypoid mass that involve the left ethmoid sinus.

되었던 안구침범 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 3).

외래에서 조직검사는 비중격 미부의 만곡이 심해서 시행하지 못했고, 사골동내 악성종물 의심하에 조직검사를 계획하였다. 전신마취하에 우선 비중격 교정술을 시행한 후, 비내시경을 이용하여 좌측 전사골동에서 기원한 종물을 제거하고 조직검사를 시행하였다. 이때 지양판을 파괴한 사골동 종물을 제거 시 안와 손상을 피하기 위해 네비게이션을 사용하였으며, CT 소견과 마찬가지로 안와의 내측 골벽이 파괴되어 결손된 소견이 보여 조심스럽게 조직 검사를 시행하였다. 상악동 자연공에서 농이 배출되어 중경비도 상악동개방술(middle meatal antrostomy)을 같이 시행하였고, 전두동 입구도 개방하였는데 역시 농성 분비물이 배출되었다. 병리 조직학적 검사상 섬유성 경화를 보이는 기질내에 림프구와 형질세포가 침착된 소견이 관찰되었으며(Fig. 4A), 면역조직화학 검사에서 IgG4(HP6025, Invitrogen, Carlsbad, California, USA) 양성 형질세포가 60/HPF 이상 관찰되었다(Fig. 4B).

혈청검사상 총 IgG는 1695 (참고값: 700~1600 g/L)로 증가

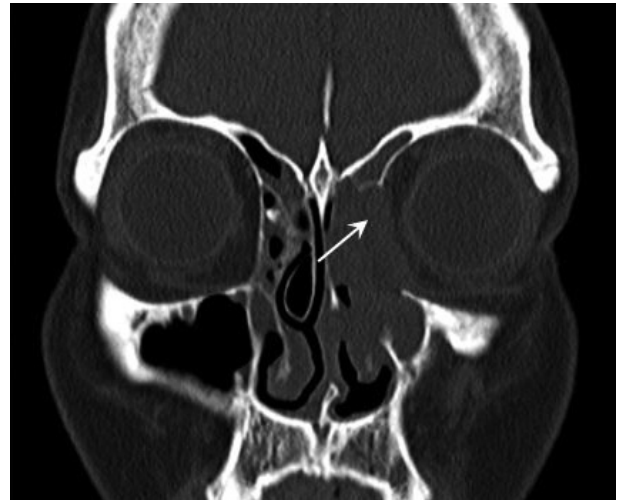


Fig. 2. Paranasal CT scans shows an expansive mass of the left ethmoid sinus with erosion of the lamina papyracea.

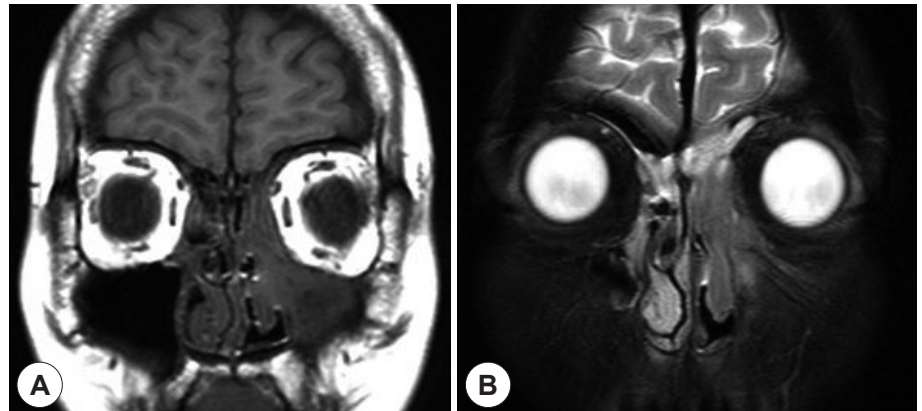


Fig. 3. Paranasal MRI scans shows mass-like lesion of the left ethmoid sinus with isosignal intensity on T1-weighted (A) and T2-weighted MR image (B).

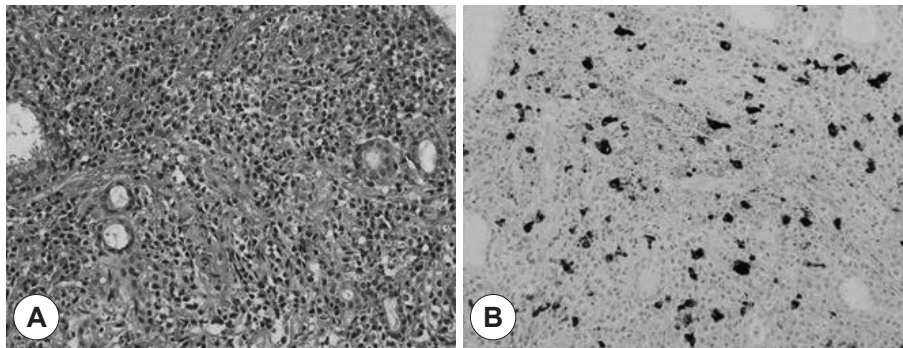


Fig. 4. A: Hematoxylin-eosin staining revealed diffuse fibrosis with infiltration of lymphocytes and plasma cells (HE stain, $\times 400$). B: Immunostain for immunoglobulin G4 (IgG4) shows many plasma cells that contain the IgG4 subclass, measuring up to 60/HPF (anti-IgG4 immunostain, original magnification $\times 400$).

된 소견을, IgG4는 3000 mg/L(참고값: 30~2010 mg/L)의 소견을 보였고, 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate)는 52 mm/hr, C 반응성 단백질(C-reactive protein)은 48.6 mg/L, IgE는 186.7 IU/mL로 증가되어 있었다. 이상의 소견을 종합하여 부비동의 IgG4-RSD로 진단하였다.

환자는 고용량 스테로이드(prednisolone 0.6 mg/kg)를 4주간 사용하고 감량하였으며, 현재 10 mg/day 을 유지용량으로 2개월간 특별한 부작용 없이 사용하였다. 스테로이드 치료 3개월 시행 후, 환자는 좌측 안면부 통증 및 코막힘 증상이 호전되고, 비내시경상에서도 병변이 제거된 사골동 부위의 비점막이 잘 치유되고 있는 상태이며, 혈청 IgG4는 159 mg/L로 정상 범위 내로 감소하였다. 환자는 술 후 6개월째 재발 없이 주기적으로 추적관찰 중이다.

고 찰

IgG4-RSD 개념은 2001년 처음으로 자가면역성 췌장염에 관련된 연구에서 보고되었다.¹⁾ 많은 IgG4 양성 형질세포의 침윤을 특징으로 하는 유사한 염증소견이 담관, 담낭, 후복막강, 신장, 폐 그리고 전립선 등에서 보고되었고,²⁻⁴⁾ 이비인후과 영역에서는 Küttner 종양과 Mikulicz 병과 같은 타액선 병변이 있지만,^{5,6)} IgG4-RSD 가 부비동을 침범한 경우는 매우 드물다. 현재까지 전 세계적으로 오직 14예만이 보고되고 있으며,⁷⁾ 국내에서는 부비동을 침범한 IgG4-RSD 은 2016년 Lee 등⁸⁾의 보고가 처음이며, 보고된 3예중 1예는 비강, 2예는 부비동을 침범한 경우였다. 3예 모두 병리학적으로만 진단되었으며 혈청 IgG4는 정상 수치이거나 검사되지 않았다.

2011년 Moteki 등⁹⁾은 만성 부비동염으로 임상양상을 보이는 부비동을 침범한 IgG4-RSD은 혈청 내 높은 IgG4 수치를 보이면서 스테로이드 치료에 효과적인 새로운 형태의 코질환으로 분류해야 한다고 보고하고 있다. 부비동의 IgG4-RSD

은 2009년 Ishida 등¹⁰⁾에 의해 최초로 보고되었고, 14예의 보고를 살펴보면 여자보다 남자에서 흔하며(5:9), 전연령대에 다 나타날 수 있고 평균연령은 54.8세이다.⁷⁾ 코막힘, 코피, 안면부 통증 등의 증상을 호소하는 국소 침습적 질환을 특징으로 한다. 상악동 침범이 가장 흔했고, 그 다음 사골동과 비중격 순이었다. Alt 등¹¹⁾은 지속적인 전두골 두통을 호소하는 고립된 점형동 병변을 보고하였고, 우측 상악동 및 비중격과 이하선에 동시에 발생한 경우도 있었지만,¹⁰⁾ 대부분의 경우는 부비강내에서만 발생하였다. 대부분의 IgG4-RSD 의 경우 전신적인 양상을 보이지만, 부비동을 침범한 경우는 주로 부비동에만 국한되어, 국소적으로 파괴적인 질환의 특징을 가진다고 할 수 있다.

IgG4-RSD 진단은 임상적 영상소견, 혈청검사, 그리고 조직병리 소견의 3가지 기준에 의해 부합되어야 한다. 첫째, 하나 혹은 여러 장기에 광범위한 혹은 국소적인 종창 혹은 종물의 소견, 둘째, 혈청내 IgG4 수치의 증가, 셋째, 많은 수의 IgG4 양성 형질세포에 의한 조직 침윤 소견, 즉

IgG4 양성 세포와 IgG 양성 세포의 비율이 40% 이상이고 고배율 현미경 시야에서 10개 이상의 IgG4+ cell 등이 관찰되는 것이다.¹²⁾ 이 세가지 조건을 모두 만족시킬 경우, 확진(definite) 할 수 있으며, 첫번째와 세번째 조건을 만족 시, 추정(probable)을, 첫번째와 두번째 조건 만족 시 의심(possible) 할 수 있다. 본 증례의 경우는 위의 세가지 조건을 모두 만족시키므로 부비동을 침범한 IgG4-RSD 을 확진 할 수 있었다.

비록 IgG4-RSD 환자의 대부분이 높은 혈청 IgG4 수치를 보이지만, 이런 혈청학적 소견이 진단에 필요충분 조건은 아니며, 특히 단일 기관을 침범한 경우에는 IgG4-RSD 환자의 3~30%에서는 정상 혈청 IgG4 수치를 보인다고 한다.¹³⁾ 즉, 혈청 IgG4 수치가 높을수록 많은 수의 기관침범과 관련된다. 따라서, 혈청 IgG4 수치는 스크리닝의 목적으로 사용될 수 있지만, 진단을 위한 단일 마커로는 쓰일 수 없다. 대부분의 IgG4-RSD 환자는 높은 혈청 IgG4 수치를 통해 처음

확인되고, 영상학적 소견과 조직학적 소견을 종합해서 진단하게 된다.

경화가 동반된, 다수의 IgG4 양성 형질세포를 가진 림프형질세포의 조직 내 침윤을 특징으로 하는 조직학적 소견이 IgG4-RSD 진단에서 가장 특징적인 소견이다.¹⁴⁾ 따라서 침범된 기관의 조직검사가 IgG4-RSD 진단의 표준이며, 특히 악성 종양에서는 감별진단을 위해 조직학적 검사가 필수적이다. 그러나 다수의 IgG4 양성 형질세포의 조직 침윤 소견은 다른 염증성 질환이나 악성 종양에서도 나타날 수 있으므로,¹⁴⁾ 이 소견만으로 IgG4-RSD 진단할 수는 없다. IgG4-related chronic rhinosinusitis(CRS) 환자와 일반적인 CRS 환자를 비교했을 때, 비강 점막에서 IgG4 양성 형질 세포의 침윤에 있어 큰 차이가 없었다는 보고도 있다.⁹⁾ 즉, IgG4 양성 염색을 보이는 비강 점막 소견만으로는 IgG4-RSD를 진단할 수 없고, 결국 확진에 있어 혈청 IgG4 수치의 결과가 필수적으로 필요한 요소가 된다.

이 질환은 CT상 침범기관의 비대나 가성종양 형태로 보이고, 부비동을 침범한 경우 폴립양 종물 형태로 안와판 같은 주변 골을 침범한 형태의 국소적으로 침습적인 병변으로 나타나기도 하고,¹²⁾ T2 강조 MRI 영상에서는 저신호 강도를 보이나, 진단에 있어 특이적인 영상학적 소견은 없는 것으로 알려져 있다. 또한 다기관 침범 여부에 대한 전신적 검사로 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)/CT를 시행할 수 있다.¹²⁾ ¹⁸F-FDG-PET/CT은 IgG4-RSD를 가진 환자에서 전신의 다른 기관의 침범여부를 staging 하는데 유용하며, 또한 ¹⁸F-FDG uptake 정도에 따라 치료의 반응여부를 판정하기 위해서도 쓰일 수 있고, 마지막으로 특정한 조직검사 부위를 targeting 하기 위한 목적으로도 시행할 수 있다.¹²⁾

감별진단에 있어서는, 특히 악성종양과 감별이 중요하다. IgG4-RSD로 오인할 수 있는 이비인후과 질환에는 두경부암, 전이암, 악성 림프종, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), Churg-Strauss syndrome, Castleman's disease 등이 있으며, 이들은 모두 광범위한 IgG4 양성 형질세포의 침윤을 특징으로 한다.¹²⁾ 물론 이런 질환들은 IgG4-RSD에서 보이는 소용돌이형의 섬유화(storiform fibrosis)나 폐쇄성 정맥염 등의 특징적인 조직학적 소견은 보이지 않는다. 본 증례의 경우도 국소 침습적인 종물 소견으로 인해 비강내 악성종양으로 오인했다가 조직검사 및 혈청검사로 IgG4-RSD가 진단된 경우로, 확진에 있어 가능한 질환들의 감별진단 과정이 중요할 것이다.

치료는 고용량의 경구 스테로이드를 시행하는 것이나 용

량, 치료 기간 등의 가이드라인이 아직 정립되지 못한 상태이다. 침범의 경우 점진적인 경화와 관련된 합병증을 막기 위한 초기 스테로이드 치료가 권유되고 있다. Takano 등은 초기치료용량으로, 단일 기관 침범의 경우에는 0.6 mg/kg/day의 프레드니솔론을, 다기관 침범의 경우에는 1 mg/kg/day의 프레드니솔론을 사용하며, 2~4주간의 초기용량 시행 이후 2주 간격으로 10%씩 테이퍼링 한다고 보고하고 있다.¹²⁾ 50%에 달하는 높은 재발률 때문에 5~10 mg/day의 유지용량이 추천된다. 치료로 인해 혈청 IgG와 IgG4 수치가 감소하고, 콧물, 코막힘 등의 증상이 호전되었으며, 내시경 소견 및 CT에서도 부비동 혼탁 소견의 호전을 보였다. 즉, IgG4 관련 CRS 경우 스테로이드의 치료 후 7예 중 6예, 즉 86%에서 증상 및 CT 소견의 호전을 보였고, 혈청 IgG4의 감소를 보였다.⁹⁾ 스테로이드의 치료 효과는 비교적 양호하다고 알려져 있으며, 본 증례의 경우에도 3개월 동안 경구 스테로이드 치료 후 증상, 내시경적 소견에서 모두 호전된 양상을 보였다. 또한 스테로이드 치료 후에 현저한 혈청 IgG4의 감소 소견을 보였다. 따라서 스테로이드의 효과를 모니터링 하는데 혈청 IgG4 수치가 좋은 지표가 될 것으로 사료된다. 스테로이드 치료의 예후는 임상적 관해율이 73.8%, 연 재발율은 11.5%이며, 초기 치료의 7년 이내에 50%에서 재발한다고 보고하고 있다. 재발한 경우는 스테로이드 용량을 높이거나 다른 면역억제제를 투여해야 한다.

스테로이드 치료 후에도 효과가 없거나 재발의 경우 rituximab(RTX)라는 anti-CD20 antibody를 사용할 수 있다. 이 약물은 관해를 유도할 수 있고 스테로이드 용량을 줄일 수 있는 효과적인 약물로 보고되고 있다.¹⁵⁾ RTX는 IgG4-RSD가 조직학적으로 확진되고 어린 나이거나 합병증으로 인해 스테로이드 용량을 높일 수 없는 경우에 적응증이 된다.¹²⁾ 일반적으로 IgG4-RSD는 예후가 좋지만 3년 안에 악성종양의 발생은 일반인에 비해 높은 편이며,¹²⁾ 특히 림프종과 같은 악성종양과의 관련성이 보고되고 있다. IgG4 연관 눈물샘염으로 진단받은 환자에서 림프종이 발생한 3예의 보고에서 만성 염증성 자극에 의해 림프종이 유발될 수 있다고 보고하고 있다.¹⁶⁾

본 예는 병리학적 소견으로만 진단된 Lee 등⁸⁾의 보고와 달리 병리학적 소견과 혈청검사를 종합하여 부비동을 침범한 IgG4-RSD로 진단되었고 스테로이드 치료 후에 증상 호전과 현저한 혈청 IgG4의 감소소견을 보였다.

결론적으로, 부비동을 침범한 IgG4-RSD는 임상적 영상 소견, 혈청검사, 그리고 병리학적 소견에 의해 종합적으로 진단한다. 따라서 내과적 치료나 수술적 치료에 반응하지 않

는 부비동염의 경우 IgG4-RSD 가능성을 고려하여 조직검사와 및 혈청 IgG4 수치를 측정하여 IgG4-RSD를 진단한다면 불필요한 수술이나 약물 복용을 막고, 스테로이드에 잘 반응하므로 치료를 용이하게 할 수 있을 것이다.

중심 단어 : 면역글로불린 G4 · 경화성 질환 · 부비동.

REFERENCES

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001;344:732-8.
- 2) Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004;28(9):1193-203.
- 3) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359(9315):1403-4.
- 4) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005;36(7):710-7.
- 5) Lee KK, Cho HP, Lee YM, Park JH. A case of immunoglobulin G4-related sialadenitis and dacryoadenitis. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(7):444-7.
- 6) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):783-91.
- 7) Vandjelovic ND, Humphreys IM. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinuses: A case report and literature review. *Allergy Rhinol* 2016;7(2):85-9.
- 8) Lee JR, Lee BJ, Chung YS. Three Cases of IgG4-Related Sclerosing Disease in Nasal Cavity. *J Rhinol* 2016;23(1):44-48.
- 9) Moteki H, Yasuo M, Hamano H, Uehara T, Usami S. IgG4 related chronic rhinosinusitis: a new clinical entity of nasal disease. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(5):518-26.
- 10) Ishida M, Hotta M, Kushima R, Shibayama M, Shimizu T, Okabe H. Multiple IgG4-related sclerosing lesions in the maxillary sinus, parotid gland and nasal septum. *Pathol Int* 2009;59(9):670-5.
- 11) Alt JA, Whitaker GT, Allan RW, Vaysberg M. Locally destructive skull base lesion: IgG4-related sclerosing disease. *Allergy Rhinol (Providence)* 2012;3(1):e41-5.
- 12) Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx* 2017;44(1):7-17.
- 13) Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2015;74:14-8.
- 14) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
- 15) Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, 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.
- 16) Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, Shih LY, Kuo TT, Ma MW, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32(8):1159-67.