

비출혈을 주소로 내원한 환자에서 확인된 비부비동 IgG4-연관 질환 1예

양산부산대학교병원 이비인후과,¹ 한양대학교 한마음창원병원 병리과,² 부천성모병원 류마티스내과³
문수진¹ · 신나리² · 고정희³ · 노환중¹

A Case of IgG4 Related Disease in the Nasal Cavity and Paranasal Sinus : A Rare Cause of Nasal Bleeding

Sue Jean Mun, MD¹, Na Ri Shin, MD², Jung Hee Koh, MD, PhD³ and Hwan-Jung Roh, MD, PhD¹

¹Department of Otorhinolaryngology, Pusan National University Hospital Yangsan Hospital, Yangsan; and

²Department of Pathology, Hanmaeum Changwon Hospital, Changwon; and ³Division of Rheumatology,
Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, the Catholic University of Korea, Bucheon, Korea

– ABSTRACT –

Immunoglobulin (Ig) G4-related disease is a systemic chronic inflammatory disease characterized by sclerosing lesions by IgG4 positive plasma cells and T lymphocytes. It is rarely described in the sinonasal cavity and the paranasal sinus. Here we report a case involving a 69-year-old woman whose chief complaint was recurrent nasal bleeding for 2 years. Her nasal cavity showed erosion of nasal septum as well as the synechia in between the nasal septum and the lateral nasal wall with severe edematous change in the left inferior turbinate. Imaging finding showed bilateral soft tissue density in the maxillary and ethmoid sinuses and mucosal swelling of left nasal cavity. Her IgG4 level was elevated and proteinase-3 Ab was positive. Histopathological examination from the left inferior turbinate showed dense lymphoplasma cell infiltration and storiform fibrosis. Immunostaining for IgG4 and IgG revealed numerous plasma cells positive for IgG4 (more than 90 cells per high power field) and IgG4/IgG ratio of 0.7. Otorhinolaryngologist should consider IgG4 related disease as one of the differential diagnosis in case of bloody rhinorrhea with mucosal erosion or synechia inside the nasal cavity. (*J Clinical Otolaryngol* 2019;30:116-121)

KEY WORDS : IgG4-related disease · Plasma cell · Nasal cavity · Paranasal sinus

서 론

IgG4-연관 질환은 만성 염증성 전신 질환으로서 높은

논문접수일 : 2019년 3월 29일

논문수정일 : 2019년 4월 29일

심사완료일 : 2019년 5월 31일

교신저자 : 노환중, 50612 경남 양산시 물금읍 금오로 20

양산부산대학교병원 이비인후과

전화 : (055) 360-2132 · 전송 : (055) 360-2930

E-mail : rohhj@pusan.ac.kr

혈중 IgG4 수치와 조직학적으로 IgG4-양성 형질세포의 침윤과 섬유화가 특징적이며, 육안적으로 종양이나 결절 같은 비후된 병변 혹은 주위조직의 미만 소견을 보인다. 주로 췌장, 간, 폐 등의 장기에 발생한다. 이비인후과 영역에서는 침샘과 눈물샘에 드물지 않게 발생한다고 보고 되어 있으며¹⁾ 이런 증례들의 경우 IgG4-연관 침샘염이나 누낭염 혹은 IgG4-연관 Mikulicz 질환이라는 병명으로 진단 기준도 비교적 확립되어 있다.^{2,3)} 그러나 비부비동에 발생하는 경우는 비교적 희귀하여 진단 기준이 아직

확립되어 있지 않다.

저자들은 양측 비강 비출혈을 주소로 내원한 69세 여자 환자에서 비강 내시경, 전산화 단층 촬영, 혈청 IgG4, 조직검사 등을 통하여 IgG4-연관 질환을 진단하고 스테로이드와 보존적 요법으로 치료하였기에 문헌과 함께 보고하는 바이다.

증 례

69세 여자 환자가 내원 2년 전부터 반복적으로 발생한 양측 점액농성 비루가 섞인 비출혈을 주소로 내원하였다. 고혈압이 있었으나, 약물 복용하고 있지 않았으며, 좌안 각막궤양으로 안과에서 점안 안약(cyclosporine, hyaluronate, fluorometholone eye solution)으로 치료 중이었다. 5년 전 중국에서 폐결핵을 진단받았고, 한약 치료 후 완치되었다고 하였다. 음주나 흡연 경력은 없었고, 가족력 상 아버지 뇌졸중, 어머니 뇌출혈 병력이 있었다.

비강 내시경에서 양측 비강 특히 비중격과 하비갑개 내측 점막의 전반적인 미란을 보였고, 좌측 하비갑개의 비후 및 일부 비중격과 유착된 소견이 보였다. 비강 내 점액농성 비루와 후비루도 관찰되나(Fig. 1), 안장코

같은 외비 기형은 없었다. 부비동 전산화 단층 촬영에서 상악동과 사골동은 연부조직음영으로 채워져 있었고, 중비갑개, 하비갑개를 포함한 골성 조직에 미란성 병변(mottled appearance)을 보였다(Fig. 2).

혈중 검사에서 헤모글로빈 수치 감소(11.1 g/dL, 정상 범위 12.5~15.0) 및 eGFR(estimated glomerular filtration rate) 27.7 L/min/1.73m²로 4단계 중증 신기능 저하가 확인되었다. 그 외 칼륨 수치(6.3 mmol/L, 정상 범위 3.5~5.1) 증가 및 hsCRP 수치(0.76 mg/dL, 정상 범위 0~0.5) 경한 증가 소견 보였다. 소변 검사에서 spot urine Protein/Creatinine ratio 720.3 mg/g, 요 침사 현미경에서 적혈구 6~10/HPF였다. 혈청 면역형광법으로 검사한 c-ANCA(cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies) 1 : 20 양성 및 혈청 항 proteinase 3(PR3) 항체 21.1 IU/mL(참고치 < 5 IU/mL)였고, 혈중 IgG(1487.7 mg/dL, 정상 범위 700~1600)는 정상범위이나 IgG4(102.8 mg/dL, 정상 범위 3.9~86.4)는 경한 증가 소견을 보여 육아종증 다발혈관염 등의 전신성 염증질환, 결핵, 침습성 진균 부비동염과 같은 감염성 질환 및 NK-T 세포 림프종 같은 악성종양 등의 가능성도 의심하여 부비동 내시경 수술을 시행하였다.

수술 당시 농성 비루에 대한 배양검사 결과 표피포도

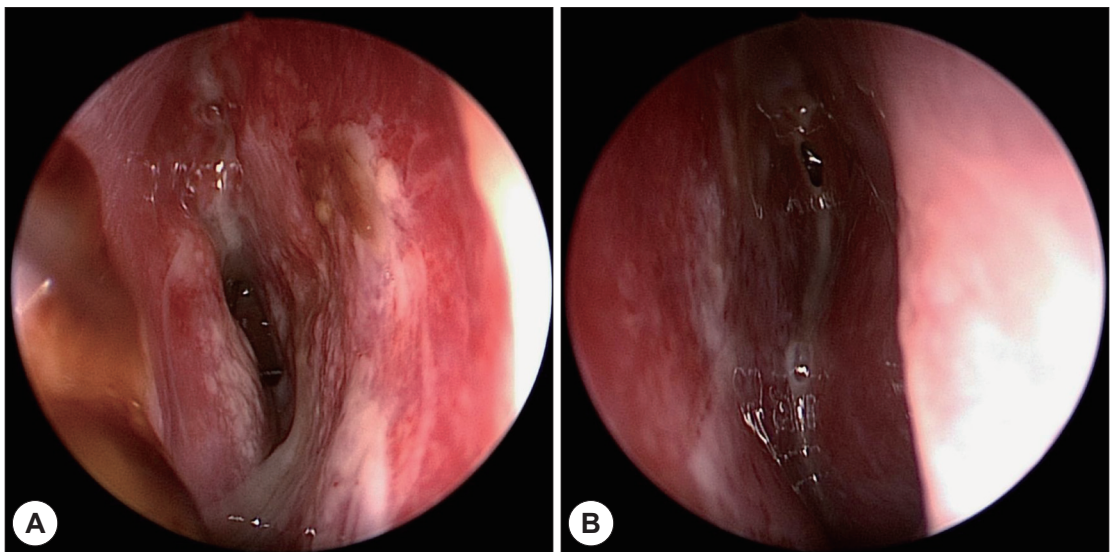


Fig. 1. Preoperative endoscopic image of nasal cavity. A : Right nasal cavity shows erosion of the nasal mucosa and purulent discharge inside. B : Left nasal cavity shows erosion of the nasal mucosa, hypertrophy of the inferior turbinate, purulent discharge, and synechia in between nasal septum and upper lateral wall.



Fig. 2. Preoperative contrast enhanced paranasal CT image. A : Axial view shows left side dominant maxillary sinus soft tissue density. B : coronal view shows bilateral soft tissue density in the maxillary and ethmoid sinuses and left side dominant mucosal swelling of left nasal cavity. Left inferior turbinate mucosa is slightly enhanced.

구균(*Staphylococcus epidermidis*)과 폐렴간균(*Klebsiella pneumoniae*)이 소수 있으나 진균이나 항산균은 음성이었다. 병리조직검사 결과 우측 사골동, 중비갑개에서는 만성 염증, 좌측 중비갑개에서는 소동맥 주위에 조직구와 호산구의 침윤을 보여 호산구성 혈관염이 의심되었고 좌측 상악동에서 괴사성 염증 소견을 보였다. 특히 좌측 하비갑개 조직에서 밀집된 림프형질세포의 침윤, 고배율 시야에서 IgG4-양성 형질세포가 90개 이상, IgG4/IgG 비율 0.7, 소용돌이형 섬유화 소견을 보여 IgG4-연관 질환을 강력히 시사하였다(Fig. 3).

일 주간 경구 스테로이드제(prednisolone) 40 mg을 투여하고, 2주 동안 20 mg으로 감량하였으며, 이후 10 mg까지 6개월 정도 감량 유지하였다. 비강 세척, 스테로이드 비강 분무제를 사용하면서 술 후 한 달 쯤 비강 내시경 검사에서 비강 점막은 호전되었다. 비강 상태는 수술 후 6개월까지 경과 관찰하였으며(Fig. 4), 이후 스테로이드제는 필요에 따라 간헐적으로 복용하였다.

환자는 술 전 발견된 만성 신부전으로 신장내과에서 losartan 50 mg과 Atorvastatin 10 mg을 복용하며 경과 관찰 하던 중, 술 후 3개월 쯤 갑자기 발생한 우측 하지의 위약감으로 응급실에서 시행한 영상 검사 상 좌측 뇌교의 급성 뇌경색이 진단되었고, 이후 Clopidogrel 75 mg

을 추가 처방 받았다. 이후 연고지인 중국으로 돌아가서 그로부터 약 1년 뒤 사망하였으며, 사망 원인은 뇌경색과 관련된 것으로 추정된다.

고 찰

IgG4-연관 질환은 전신에 분포하는 다양한 외분비샘에 IgG4-양성 형질세포와 T 림파구가 특징적으로 많이 침윤되는 자가면역질환이다.³⁾ 정확한 발병 기전은 아직 알려져 있지 않으나 자가면역성 췌장염의 연구과정에서 Th2 세포와 사이토카인의 과분비와 관련되어 있다고 처음 보고되었다.⁴⁾ 대부분의 병변이 췌장, 담관, 침샘, 눈물샘 등 외분비 기관에 국한되어 나타나기 때문에 주로 이런 외분비 기관에 공통적으로 존재하는 자가면역 표적 항원에 대한 자가항체에 의하여 발생한다고 보고되었다.³⁾ 두경부 영역에서는 IgG4-양성 형질세포 침윤이 주로 침샘, 눈물샘, 뇌하수체 등에서 발생하여 만성 경화성 침샘염이나 경화성 눈물샘염 등이 국내에 보고되었다.⁵⁾ 본 증례와 같이 비강이나 부비동에 발생하는 경우는 드물 뿐 아니라 대부분 초기에 코막힘, 점액농성 비루 같은 일반적인 코 증상을 보인다. 질병이 진행되어 혈성 비루 혹은 비출혈 증상이 발생하고, 비강 내시경 검사에서 비강

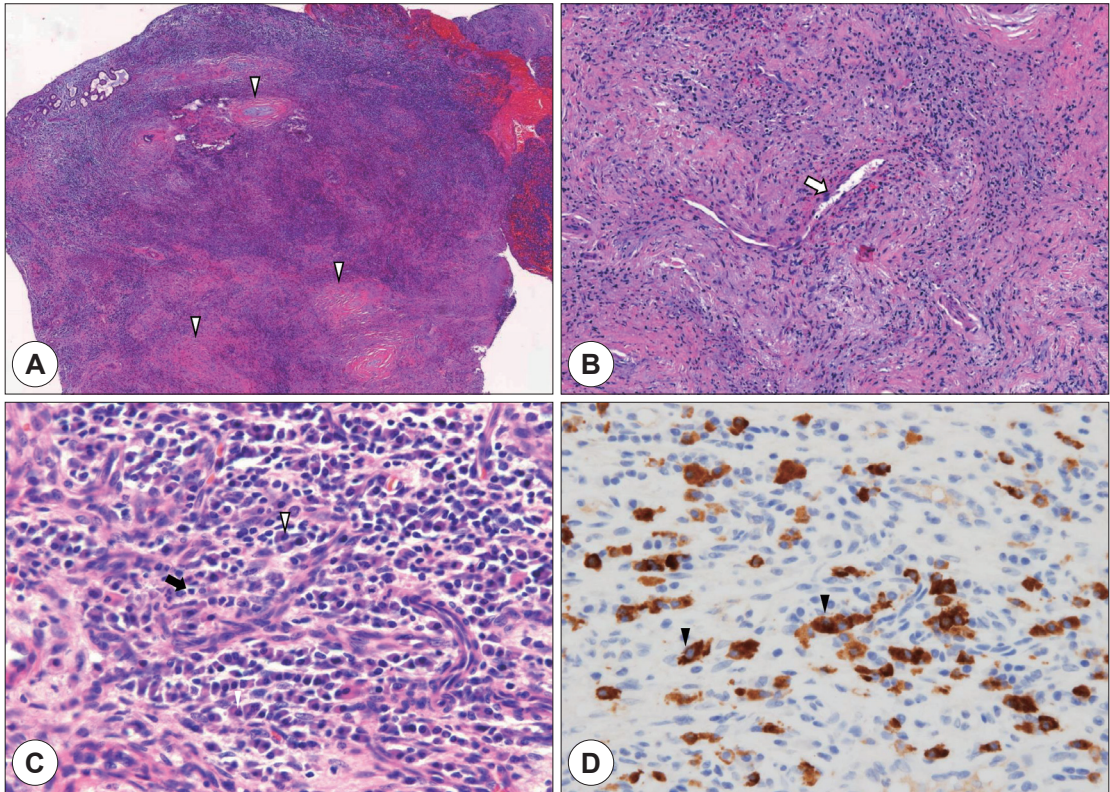


Fig. 3. Pathologic findings. A : Low power view of left maxillary sinus shows dense infiltration of inflammatory cells on subepithelial stroma and multifocal fibrosis (white arrowhead) (HE stain, $\times 20$). B : On the higher magnification, the fibrotic focus show whirling-patterned fibroblastic proliferation. Infiltrating cells are mixed eosinophils and mononuclear cells. One of the fibrotic focus reveals obliterative phlebitis (white arrow). The perivascular infiltrates are also mixed eosinophils and mononuclear cells (HE stain, $\times 100$). C : Left inferior turbinate shows early stage of inflammation and is the hot spot of plasm cell infiltration. There are dense infiltration of mononuclear cells ; lymphocytes (black arrow) and plasma cells (white arrowhead) without fibrosis (HE stain, $\times 400$). D : IgG4 immunohistochemistry of left inferior turbinate reveals IgG4 positive plasma cells (black arrowhead) (IgG4 IHC, $\times 400$).

점막의 미란, 전산화 단층 촬영에서 연부조직 음영과 정도의 골파괴 양상을 보이더라도, 악성종양이나 육아종성 질환 혹은 침습성 진균 부비동염의 가능성을 먼저 의심하지 IgG4-연관 질환 같은 자가면역질환의 가능성을 의심하기는 쉽지 않다.⁶⁻¹⁰⁾ 본 증례도 비부동염의 단순 염증성 질환과 함께 NK-T 세포 림프종 같은 악성종양, 결핵이나 육아종증 다발혈관염, 침습성 진균 부비동염의 가능성을 먼저 의심하였고, 수술 후 조직검사와 혈청 검사를 통하여 최종 진단되었다.

IgG4-연관 질환이 외분비 샘에 주로 나타나기 때문에 최근에 다음과 같은 진단 기준이 제시되었다. 1) 단일 혹은 다발 장기에서 미만성이거나 국한된 부종, 종물, 결절

또는 비후된 병변 2) 혈중 IgG4 농도 135 mg/dL 이상 3) 뚜렷한 림프구와 형질세포의 침윤과 섬유화 소견, IgG4 양성 세포와 IgG 양성세포의 비율이 40% 이상, 고배율 현미경 시야에서 IgG4-양성 형질세포가 10개 이상 등의 소견이 두 가지 이상 연합되었을 경우이다.⁴⁾ 비부비동에서는 드물게 발생하므로 이런 진단 기준은 확립되어 있지 않지만, 조직학적으로 뚜렷한 림프형질세포의 침윤, 소용돌이형 섬유화, 폐쇄성 정맥염 등의 소견이 있으면 강력히 의심하고, 여기에 앞에서 언급된 진단 기준에 부합하는 소견이 한 개 이상 있으면 IgG4-연관 질환을 진단한다.¹¹⁾

IgG4-연관 질환은 발생 빈도가 드물어서 처음부터 의

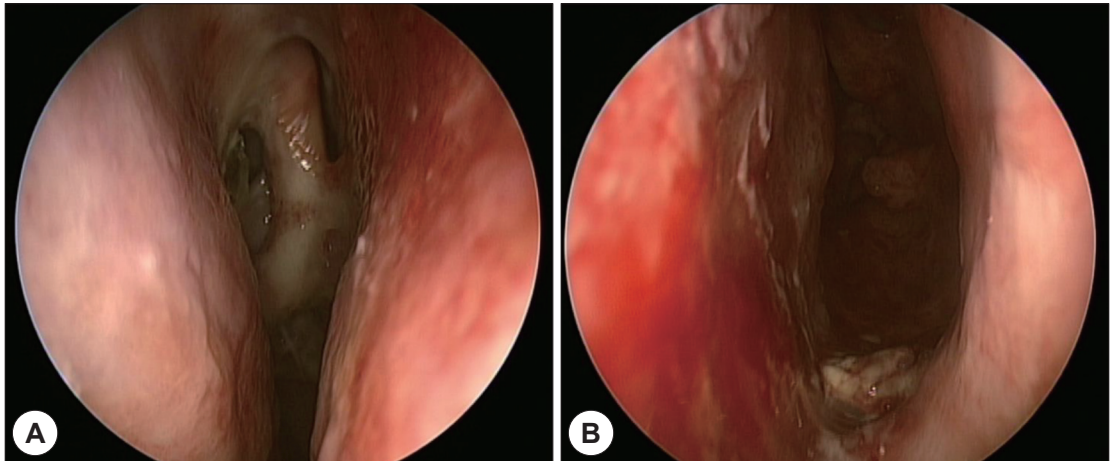


Fig. 4. Post steroid treatment 6 month endoscopic image of nasal cavity. A : Right nasal cavity shows improved erosion and swelling of the nasal mucosa. B : Left nasal cavity shows resected inferior turbinate stump and improved erosion and swelling of the nasal mucosa.

심하는 경우는 거의 없다. 본 증례에서 진균과 항산균, 결핵균 PCR 검사 음성으로서 진균 질환이나 결핵은 배제하였다. 혈중 c-ANCA와 PR3 항체에 대한 양성 소견을 보여 ANCA 연관 혈관염(ANCA-associated vasculitis) 질환의 가능성도 배제할 수 없었다. 혈중 IgG4는 102.8 mg/dL으로서 진단기준인 135 mg/dL 보다는 낮지만 정상 범위보다는 증가되어 있었으며, 좌측 하비갑개의 조직검사에서 뚜렷한 형질세포의 침윤, 소용돌이형 섬유화, 이물육아종 및 고배율 현미경시야에서 IgG4-양성 형질세포가 90개 이상, IgG4/IgG 70% 등의 소견을 보여 IgG4-연관 질환을 확진할 수 있었다.

ANCA는 호중구와 단핵구의 세포질 과립에 존재하는 특정 단백질에 대한 항체로, c-ANCA의 가장 중요한 항원은 호중구의 아주르 친화과립(azurophilic granule)에 존재하는 PR3이며, 항 PR3 항체의 존재는 ANCA 연관 혈관염의 진단에 도움이 된다.¹²⁾ 항 PR3 항체는 일차적으로 IgG이며, IgG1과 IgG3 키메라 항 PR3 항체는 호중구를 활성화시켜, 세포의 부착, superoxide 분비, 탈과립화 및 Interleukin-8(IL-8)의 분비에 기여한다. 반면에, IgG4 항 PR3 항체는 IL-8의 분비를 증가시키지 않지만, Superoxide를 분비하고 탈과립화와 세포부착에 관여함으로써, 염증성 반응을 증가시켜 혈관염의 병인에 중요한 역할을 한다. IgG4-연관 질환 환자에서 ANCA 연관 혈관염이 병발하는 경우가 드물게 보고된 바 있으나,^{13,14)}

ANCA의 존재가 IgG4-연관 질환 환자에서 추후 ANCA 연관혈관염의 발병을 예측할 수 있는지에 대해서는 밝혀진 바 없다. 본 증례와 마찬가지로 기존 증례 보고에서도 IgG4-연관 질환 환자가 ANCA 양성을 보이는 경우 그 병변이 주로 두경부에 한정되어 있고, 후복막이나 폐, 췌장 등 흔히 침범되는 장기는 침범하지 않았다.¹⁴⁾ 즉, ANCA가 양성이고, 병변이 두경부에 국한된 경우, IgG4 연관 질환을 배제할 수 없겠다.

IgG4-연관 질환이 비강과 부비동에 발생하는 경우는 드물지만, 발생하면 스테로이드 치료에는 비교적 잘 반응하는 것으로 알려져 있다.⁶⁻⁹⁾ 스테로이드는 임상 증상을 호전시킬 뿐 아니라 혈청 내 IgG4 농도와 IgG4 양성 형질세포 수를 감소시키며 섬유화 혹은 경화성 같은 비가역적 병변도 호전시킬 수 있다고 보고되었다.⁹⁾ 비교적 많이 연구된 IgG4-연관 질환인 자가면역성 췌장염의 경우 일반적으로 경구 프레드니솔론 40 mg/day로 2~4주간 치료 시작 후, 2~6개월에 걸쳐서 감량할 것을 권고한다.¹⁵⁾ 스테로이드 치료 중단 후 재발 가능성 때문에 저용량 스테로이드 5~10 mg/day로 몇 년간 유지할 것을 권고하기도 하는데, 유지 기간에 대해서는 아직 의견이 분분하다.¹¹⁾ 상대적으로 드문 비부비동의 IgG4-연관 질환의 경우 치료의 프로토콜이 정해진 바는 없으나, 자가면역성 췌장염과 비슷하게 적용할 수 있겠고, 본 증례의 경우, 환자의 만성 신부전으로 인하여 일반적인 시작 용량

40 mg을 좀 더 짧은 기간인 일 주 정도 유지 후 감량하였다. 이후 10 mg의 스테로이드를 유지하며 외래로 6개월 간 추적 관찰했으나, 출국 후 1년 뒤 사망하여 IgG4-연관 질환과 관련한 경과를 알 수 없었다.

스테로이드 치료에 반응을 보이지 않을 경우에는 methotrexate, Azathioprine, Cyclophosphamide와 같은 면역억제제의 장기 투약³⁾이나 rituximab와 dexamethasone의 병용 요법으로 조절하기도 한다.¹⁰⁾

이비인후과 의사는 비출혈을 주소로 환자가 내원 시, 비강 내시경에서 경화성 종물이 없다 하더라도 비강 점막의 미란과 유착이 있을 경우 그 원인 질환으로 육아종성질환, 악성종양 외에도 드물지만 IgG4-연관 질환을 포함한 자가면역질환의 가능성을 고려해야 할 것으로 보인다. 또한, IgG4-연관 질환이 의심될 때에는 병리조직 검사뿐만 아니라 연관된 다양한 혈청 검사를 시행하여 감별진단을 뒷받침해 줄 필요가 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : IgG4-연관질환 · 형질세포 · 비강 · 부비동.

This work was supported by a 2-year Research Grant of Pusan National University.

REFERENCES

- 1) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366(6):539-51.
- 2) Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(3):148-59.
- 3) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30
- 4) Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased

- in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45(6):1538-46.
- 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) 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.
- 7) Ikeda R, Awataguchi T, Shoji F, Oshima T. A case of paranasal sinus lesions in IgG4-related sclerosing disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(3):458-9.
- 8) Pace C, Ward S. A rare case of IgG4-related sclerosing disease of the maxillary sinus associated with bone destruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(10):2591-3.
- 9) Lindau RH, Su YB, Kobayashi R, Smith RB. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus. *Head Neck* 2013;35(10):E321-4.
- 10) Ko SH, Yoon HJ, Zheng T, Jeong JH. A case of immunoglobulin G4-Related sclerosing disease not responded to steroid in nasal cavity. *J Rhinol* 2017;24(2):138-42.
- 11) Inoue A, Wada K, Matsuura K, Osafune H, Ida Y, Kosakai A, et al. IgG4-related disease in the sinonasal cavity accompanied by intranasal structure loss. *Auris Nasus Larynx* 2016; 43(1):100-4.
- 12) Chung S, Monach PA. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10 ed. Elsevier;2017. p.1541-58.
- 13) Hanioka Y, Yamagami K, Yoshioka K, Nakamura T, Kishida M, Nakamura T, et al. Churg-Strauss syndrome concomitant with chronic symmetrical dacryoadenitis suggesting Mikulicz's disease. *Intern Med* 2012;51(17):2457-61.
- 14) Della-Torre E, Lanzillotta M, Campochiaro C, Bozzalla E, Bozzolo E, Bandiera A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in IgG4-related disease: a case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(34): e4633.
- 15) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. Second international symposium on IgG4-Related disease: international consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-Related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(7):1688-99.