

상악골 침범으로 나타난 거짓림프종양 IgG4 연관병증 1예

김민정, 배승일, 김훈태, 홍영훈, 김현제, 이충기, 구미진¹

영남대학교 의과대학 내과학교실, ¹병리학교실

A Case of Pseudolymphomatous IgG4-Related Disease Involving the Maxilla

Min-Jung Kim, Seung-Il Bae, Hoon-Tae Kim, Young-Hoon Hong, Hyun-Je Kim,
Choong-Ki Lee, Mi Jin Gu¹

Departments of Internal Medicine, ¹Pathology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related disease is an inflammatory condition characterized by IgG4 positive plasma cell infiltration. It can affect any organ in the body and mainly involves the pancreas, liver, biliary tracts, orbits, salivary glands and lymph nodes. It can manifest as an inflammatory pseudotumor. Pseudolymphoma as an inflammatory pseudotumor is a group of benign tumors that exhibit histological and clinical features suggestive of malignant lymphoma. Studies on IgG4-related disease are rarely reported, and no case of the disease that involved the maxillary bone and adjacent soft tissue, except for the skin, has been reported. Therefore, we report herein a case of pseudolymphomatous IgG4-related disease that involved the maxilla, with a literature review.

Key Words: IgG4-related disease, Pseudolymphoma, Maxillary bone

서 론

IgG4 (Immunoglobulin G4) 연관병증은 조직에 IgG4 양성 림프 형질세포가 다량으로 침윤되고, 혈중 IgG4가 증가되는 것을 특징으로 하는 전신질환이다. IgG4 연관병증은 침범 장기 조직의 섬유화로 췌장염, 담관염, 이하선염, 유선염, 유전요세관간질신장염 등의 형태로 나타나거나, 종괴를 형성하여 침범 장기의 비대 형태로 나타난다. 신체 어느 곳이나 침범 가능하지만, 가장 흔히 침범되는 장기는 췌장이고, 두경부에 발생한 IgG4 연관병증은 주로 침샘, 눈물샘, 눈꺼풀에 나타나며, 다른 부위의 침범은 매우 드물다. 염증성 가성종양은 병소와 연관된 증상이나 발열 등의 전신 증상을 보이는

질환으로 다양한 염증세포의 침윤과 섬유성 조직으로 구성된 만성 염증성 병변을 보이며, 연부조직종양이나 육종 등과의 감별이 필요하다. 거짓림프종은 임상 경과와 조직 소견이 악성림프종과 유사하나 양성의 경과를 취하는 질환군으로 피부에 나타난 IgG4 연관병증 중 일부에서 거짓림프종의 형태를 보였다는 보고가 있다.¹ 저자들은 좌측 상악골과 주위 연조직을 침범한 거짓림프종양 IgG4 연관병증을 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

49세 남자 환자가 좌측 볼의 종물을 주소로 내원하였다. 내원 3개월 전부터 좌측 볼이 부풀어 보이고 점차 커졌으나, 체중 감소, 입마름, 코막힘 등의 다른 증상은 없었다. 두경부 전산화단층촬영에서 상악골을 침범하는 연부조직 종괴가 관찰되었으며(Fig. 1A), 자기공명영상에서는 양측 별집굴, 이마굴, 나비굴의 부비동염 소견과 3 cm 크기의 연부조직 종괴가 좌측 볼의 심부 점막하층에서 상악골, 상악동, 안와 하부를

Received: May 27, 2013, Revised: July 3, 2013,
Accepted: July 10, 2013

Corresponding Author: Young-Hoon Hong, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, 170, Hyeonchung-ro, Namgu, Daegu 705-703, Korea
Tel: 82-53-620-3820, Fax: 82-53-620-3849
E-mail: yhhongdr@yahoo.co.kr

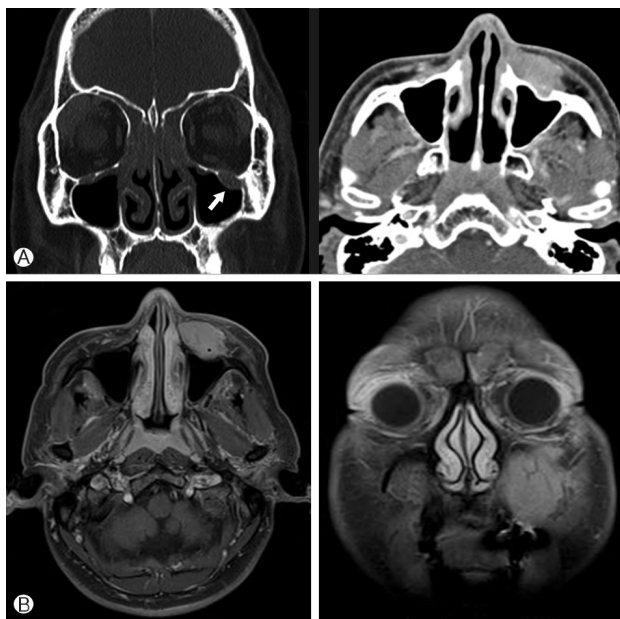


Fig. 1. Head and neck CT (A) and MRI (B) images. A well defined, soft tissue mass is located at left cheek and invaded to the maxillary sinus (arrow).

침범하고 있음이 관찰되었다(Fig. 1B). 검사실 소견은 백혈구 4,720/ μ L, 혈색소 15.5 g/ μ L, 혈소판 220,000/ μ L, 적혈구 침강 속도 68 mm/H, 아스파르테이트아미노전이효소 35 IU/L, 알라닌아미노전달효소 35 IU/L, 총 빌리루빈 0.53 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.4 mg/dL, 혈청단백 8.55 g/dL, 알부민 4.25 g/dL, 혈청요소질소 10.16 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.98 mg/dL로 적혈구 침강속도의 상승 외에는 특이적인 소견은 관찰되지 않았다. 종괴의 세침흡인 검사에서 악성세포는 관찰되지 않았으나, Caldwell-Luc 접근법으로 실시한 절개 생검에서는 현미경 소견상 림프절처럼 보일 정도의 심한 림프형질세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 2A). 다형성 림프구와 형질세포로 구성된 종괴로서 이들 세포가 균등하게 침윤되어 있었으며, 주변에 섬유화나 폐쇄성 정맥염은 관찰되지 않았다. 조직의 악성 여부를 감별하기 위하여 시행한 면역조직화학염색에서 Ki-67 양성 세포는 20% 이하로 관찰되었으며, 형질세포와 림프세포로 균등하게 구성되어 있었다(Fig. 2B). 면역글로불린 염색에서 생검조직에 침윤된 림프구와 형질세포는 IgG에 강한 양성을 보였으며(Fig. 3A), IgG의 주된 아류형은 IgG4 였다(Fig. 3B). IgG4/IgG 비율은 약 80%이고 B림프구와 T림프구가 균등하게 분포되어 있어 거짓림프종 형태의 IgG4 연관병증에 부합한 소견을 보였다. 환자는 조직검사 후 퇴원하였으며, 추가적 치료 위하여 류마티스내과로 의뢰되었다. 내원 당시에 좌측 볼의 잔여종괴가 관찰되었으며, 종괴의 증가

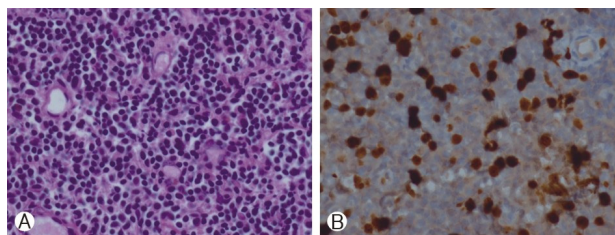


Fig. 2. Histological findings. (A) The mass shows dense lymphoplasmacytic infiltration (H&E stain, $\times 200$). (B) Ki-67 positive cells are less than 20% (Immunohistochemical stain, $\times 400$).

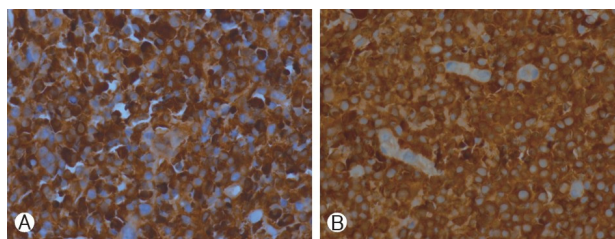


Fig. 3. Immunohistochemical findings. (A) IgG-positive plasma cells are present (Immunohistochemical stain, $\times 400$). (B) IgG4-positive plasma cells are present (Immunohistochemical stain, $\times 400$).

Table 1. Serumprotein fractions in an electrophoresis

Fraction	Result (% [g/dL])	Reference range (%)
Albumin	50.5 (4.2)	55.8-66.1
Alpha 1	2.5 (0.2)	2.9-4.9
Alpha 2	6.2 (0.5)	7.1-11.8
Beta 1	4.2 (0.4)	4.7-7.2
Beta 2	8.3 (0.7)	3.2-6.5
Gamma	28.3 (2.4)	11.1-18.8
Total protein	8.4 g/dL	6.5-8.2 g/dL

는 관찰되지 않았다. 추가적으로 시행한 혈청 IgG, IgG4 검사에서 IgG 2,956 mg/dL (참고치 700-1,600 mg/dL), IgG4 29.6 mg/dL (참고치 6.1-121.4 mg/dL)였다. 말초혈액도말 검사에서 백혈구, 적혈구, 혈소판의 수는 정상이었으나 염주상 적혈구 응집(rouleaux formation) 소견과 비정상 림프구가 관찰되었다. 혈청 ANA, ANCA, dsDNA IgG, anti-RNP, antismith antibody, cryoglobulin은 음성이었다. 혈청단백전기영동 (protein electrophoresis) 검사에서 β_2 -글로불린, 감마글로불린 분획이 8.3%, 28.3%로 높게 측정되었으며, M-돌기는 관찰되지 않았다(Table 1). 상악골을 침범한 두경부 연부조직의 거짓림프종양 IgG4 연관병증으로 진단하고, 프레드니솔론 (40 mg/day)을 경구 투여하였다. 투여 후 수 일 후부터 종괴의 크기는 급격히 감소하였고, 30일 후에는 재발없이 거의 소실되어 프레드니솔론 5 mg/day로 감량하여 외래에서 경과 관찰 중이다.

고 찰

IgG4 연관병증은 2003년 Kamisawa 등²이 자가면역 췌장염의 다양한 조직검사 결과에서 특징적인 조직의 섬유경화와 IgG4 양성 림프형질 세포침윤을 발견하여 보고한 질환군으로서, 조직의 섬유경화 및 폐색성 정맥염이 동반된 염증 반응을 특징으로 한다. 남성에게 더 많이 발생하며 호발 연령대는 50대 이상이다. 가장 흔히 침범되는 장기는 췌장 및 간담도계이며, 이 외에도 침샘, 눈물샘, 폐, 신장, 후복막, 입파선, 대동맥 등에서도 발생하는 것으로 알려져 있다. 우연히 영상학적으로나 조직학적으로 진단되는 경우가 종종 있으며, 침범장기에 따라 다양한 증상을 나타낸다. 발병 기전은 환자의 자가면역성과 주위의 감염원에 의한 면역반응으로 2형 도움 T세포(Th2 Cell)와 조절 T세포(Treg cell)가 활성화되어 Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10, IL-13, transforming growth factor (TGF)- β 이 과발현 되고, IgG4의 생산이 증가하여 세포침윤 및 조직의 섬유화가 발생하는 것으로 알려져 있다.³

하나 또는 그 이상의 장기에 부종 또는 종괴 등의 병변이 있으면서 이와 관련되어 혈청 IgG4가 135 mg/dL 이상 상승되어 있으면 진단할 수 있다. 연령대가 낮거나, 혈청 IgG4가 정상인 비 전형적인 임상양상을 보일 경우에는 조직학적 확인이 필요하며, 림프구와 형질세포의 침윤, 면역형광염색에서 IgG4/IgG의 비율이 40% 이상이면서 고배율 시야에서 IgG4 양성 형질 세포가 10개 이상일 경우 진단할 수 있다. 침범장기, 임상양상, 조직의 섬유화 정도에 따라 경과 관찰만으로 충분할 수도 있으나,^{4,5} 주요장기에 침범되면 심각한 장기 기능 부전을 초래할 수 있으므로 적극적인 치료가 필요하다.^{2,3,6} 글루코코르티코이드가 주된 치료이며, 투약 후 약 4-6주 내에 치료 효과가 나타나는 것으로 알려져 있으나 재발이 흔하다. 글루코코르티코이드와의 병합요법이나 관해 후 유지요법으로 azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate 등이 사용되기도 한다.³ 재발이 반복되거나, 기존 약제에 반응하지 않는 경우에는 rituximab을 투여하여 효과를 얻었다는 보고도 있다.^{3,7}

염증성 가성종양은 섬유아세포(fibroblast), 다클론림파구(polyclonal lymphocyte), 형질세포 등으로 구성된 염증성 종물로 다양한 장기에 결절 또는 종괴의 형태로 나타나 악성종양과 감별을 요하는 질환이다. 조직학적 특징에 따라 섬유조직구형(fibrohistiocytic type), 황색육아종형(xanthogranulomatous type), 방추상세포형(spindle cell type), 형질세포형

(plasma cell type)으로 분류하기도 한다.^{8,9} 거짓림프종은 염증성 가성종양의 한 형태로 림프세포가 증식된 질환으로 임상 양상이 악성림프종과 유사하지만, 양성의 경과를 보이는 경우를 일컫는다. 염증성 가성종양의 아형으로 IgG4 관련염증성 가성종양이 폐, 요관, 간, 복강, 유방에서 나타나 보고되고 있다.^{10,11} 피부의 거짓림프종이 일부 IgG4 연관병증으로 보고된 경우는 있으나,¹ 그 외 조직의 거짓림프종양 IgG4 연관병증의 발생은 확인되지 않은 상태이다. IgG4 연관병증 환자에서 림프종의 발병이 보고되었다.^{12,13}

기술한 바와 같이 거짓림프종의 진단은 악성림프종과의 구분이 필수적이며, 비록 그 결과가 양성의 거짓림프종이라 할지라도 IgG4 연관병증과 관련된 경우 경과 관찰 시 악성림프종에 대한 고려가 필요하다. 본 증례는 상악골과 주위 연조직을 침범한 IgG4 연관병증으로 프레드니솔론 치료에 호전을 보인 경우로, 현재 저용량 프레드니솔론(2.5 mg/day)과 메토티렉세이트(7.5 mg/week)로 경과 관찰 중이다. 특히, 악성림프종 발생과 연관성이 있는 질환이므로 거짓림프종의 악성림프종 전환 가능성을 염두해 두고 재발시 반복적인 조직검사를 고려하고 있다.

IgG4 연관병증은 IgG4 양성 형질세포가 광범위하게 침범하는 전신질환으로 신체 여러 장기를 침범할 수 있다. 하지만 거짓림프종 형태로 발현한 거짓림프종양 IgG4 연관병증은 드물며, 특히 피부 외 다른 장기나 조직에서의 발생이 보고된 경우는 없어 상악골과 주위 연조직을 침범한 거짓림프종양 IgG4 연관병증 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Cheuk W, Lee KC, Chong LY, Yuen ST, Chan JK. IgG4-related Sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1713-9.
2. 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.
3. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
4. Guma M, Firestein GS. IgG4-related diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:425-38.
5. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-7.
6. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol* 2012;2012:259408.
7. 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.
8. Zen Y, Fujii T, Sato Y, Masuda S, Nakanuma Y. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007;20:884-94.
 9. Narla LD, Newman B, Spottswood SS, Narla S, Kolli R. Inflammatory pseudotumor. *Radiographics* 2003;23:719-29.
 10. Kim SA, Lee SR, Huh J, Shen SS, Ro JY. IgG4-associated inflammatory pseudotumor of ureter: clinicopathologic and immunohistochemical study of 3 cases. *Hum Pathol* 2011;42:1178-84.
 11. Moh IH, Kim JB, Shin SR, Jung SW, Park SH, Kim JW, et al. A case of intraperitoneal immunoglobulin G4-related inflammatory pseudotumor. *Korean J Gastroenterol* 2012;60:258-61.
 12. Takahashi N, Ghazale AH, Smyrk TC, Mandrekar JN, Chari ST. Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* 2009;38:523-6.
 13. 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;32:1159-67.