



혈중 호산구와 면역글로불린 E 증가를 동반한 면역글로불린 G4 관련안질환

Immunoglobulin G4-related Ophthalmic Disease with Peripheral Eosinophilia and Elevated Immunoglobulin E Levels

임연주 · 이수정

Yeon Ju Lim, MD, Soo Jung Lee, MD, PhD

인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: To report a case with peripheral eosinophilia and elevated immunoglobulin (Ig) E levels, subsequently diagnosed as IgG4-related ophthalmic disease involving the extraocular muscles.

Case summary: A 56-year-old male visited the allergy department presenting with systemic urticaria and bilateral eyelid swelling that began 5 months prior. Laboratory examinations showed elevated levels of serum eosinophil and IgE, 1,309 IU/uL and 1,793 IU/mL, respectively. Orbital computed tomography revealed that all extraocular muscles and the bilateral exophthalmos were enlarged, and the patient was referred to the ophthalmology department. Eye alignment was orthophoric for all gaze directions, and limited abduction (-1) was noted in both eyes. An incisional biopsy of the extraocular muscles was conducted. Histopathological findings showed lymphoid aggregates, diffuse fibrosis, and an increased IgG4+/IgG+ plasma cell ratio of 40%, which led to the diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease. An elevated IgG4 serum level (1,710 mg/dL) was also noted. The patient received high-dose intravenous steroids and eyelid swelling improved after two months. Levels of serum eosinophil, IgE, and IgG4 all decreased after three months.

Conclusions: IgG4-related ophthalmic disease may be accompanied by eosinophilia and elevated IgE. These findings may facilitate future diagnoses of this disease.

Ann Optom Contact Lens 2021;20(3):124-128

Key Words: Eosinophil; Immunoglobulin E; Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease

면역글로불린(immunoglobulin, Ig)G4 관련질환은 IgG4 양성 형질세포와 림프구의 침윤 및 조직의 섬유화를 특징

으로 하는 염증성 질환이며 전신 장기를 다발성으로 침범할 수 있다.¹ 자가면역질환이 가장 대표적이며, 그 외에도 턱밑샘, 림프절, 폐, 신장, 눈부속기 등을 침범한다. 눈부속기를 침범하는 경우 눈물샘, 삼차신경, 외안근, 안와지방, 눈꺼풀의 침범이 보고되고 있다.²

- Received: 2021. 5. 12. ■ Revised: 2021. 6. 8.
- Accepted: 2021. 6. 14.
- Address reprint requests to **Soo Jung Lee, MD, PhD**
 Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, #875
 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
 Tel: 82-51-797-2310, Fax: 82-51-797-2030
 E-mail: kris9352@hanmail.net

IgG4관련질환에서 혈청 호산구 및 IgE 증가 소견을 동반하는 경우가 11-38%로 보고되는데³⁻⁶ 아직 국내에서는 혈청 호산구와 IgE 증가로 알게 된 안와를 침범한 IgG4관련안질환은 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 호산구와 IgE 증가로 외안근 비대를 동반한 IgG4관련안질환을 진단한 증

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

Copyright © 2021, The Korean Optometry Society
 The Korean Contact Lens Study Society

© Annals of Optometry and Contact Lens is an Open Access Journal. All articles are 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.

례를 경험하였고 IgG4관련질환과 호산구 및 IgE의 관련성을 문헌고찰을 통해 보고하고자 한다.

증 례

56세 남자 환자가 5개월 전부터 발생한 전신두드러기 및 양안 눈꺼풀부종을 주소로 내원하였다. 상기 증상에 대하여 알레르기 내과 진료를 먼저 보았고, 혈액검사에서 호산구 및 IgE가 각각 1,309/uL, 1,793 IU/mL로 증가된 소견과 함께 안와 컴퓨터단층촬영에서 건(tendon)을 포함한 양안 모든 외안근의 비대와 양안의 경한 안구돌출이 관찰되어 안과로 의뢰되었다(Fig. 1). 양측의 눈물샘 비대도 관찰되었고 안와하신경의 침범은 보이지 않았다. 교정시력은 우안 1.0, 좌안 1.0, 안구돌출계측사에서 우안 20 mm, 좌안 22 mm로 측정되었다. 양안의 눈꺼풀부종과 함께 황색종이 관찰되었다(Fig. 2). 복시는 없었으며 정렬은 모든 방향에서 정위였고, 눈운동검사서 양안 외전 -1을 보였다(Fig. 3). 세극등현미경검사와 안저검사에서는 이상 소견이 없었고, 갑상샘눈병증 감별을 위해 시행한 갑상선기능검사 및 갑상샘자가항체검사에서도 특이 소견은 보이지 않았다. 전신마취 후 아래 내측 및 외측 결막구석을 열고 가장 비대가 심한 좌안 외직근과 내직근의 부착부(insertion)에서 12 mm 떨어진 배부위에 해당하는 부위와 주위 태눈낭 및 지방조직에서 생검을 시행하였다. 조직검사 결과에서 호산구가 20/high power field (HPF), 림프구 침윤, 섬유화 소견이 관찰되었다. 면역화학염색에서 IgG4+/IgG+ 형질세포의 비율이 40% 이상, IgG4+ 형질세포가 40/HPF로 확인되어 IgG4관련안질환으로 진단하였다(Fig. 4). 혈청 IgG4도 1,710 mg/dL로 증

가된 소견을 보였다. 전신 평가에서 다른 장기 침범은 확인되지 않았다. 고용량 스테로이드 정맥주사(methylprednisolone 1g/일)를 3일간 투여하였고, 이후 14주 동안 감량하였다. 스테로이드 투여 10일 후 호산구 수치는 변화가 없었으나 IgE는 1,343 IU/mL로 감소하였고, 2개월 후 눈꺼풀부종은 호전된 모습을 보였다. 스테로이드 투여 3개월 후 혈액검사에서 호산구 952/uL, IgE 1,090 IU/mL, IgG4 754 mg/dL로 모두 감소되었다. 스테로이드치료 종결 1개월 후에 눈꺼풀부종은 비슷하게 유지되었고 추적 안와 컴퓨터단층촬영에서 외안근의 비대와 안구돌출 정도는 변화가 없었다.

고 찰

IgG4관련질환은 조직의 섬유화를 동반하는 전신 염증성 질환으로 거의 모든 장기를 침범할 수 있다.¹ 안와를 침범하는 IgG4관련안질환은 특발성 안와염, 림프구중식성 질환 등과 임상양상과 영상검사 소견이 비슷하여 감별이 필요한 질환이다.

2015년 Goto et al⁷은 IgG4관련안질환의 진단 기준을 제

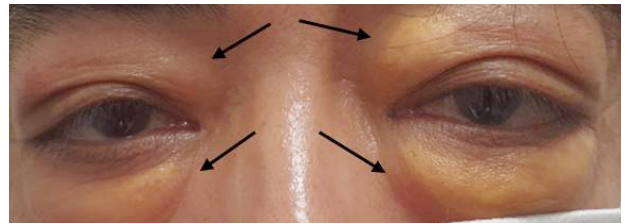


Figure 2. Picture of the patient. Yellowish patches on upper and lower eyelids are seen (black arrows).

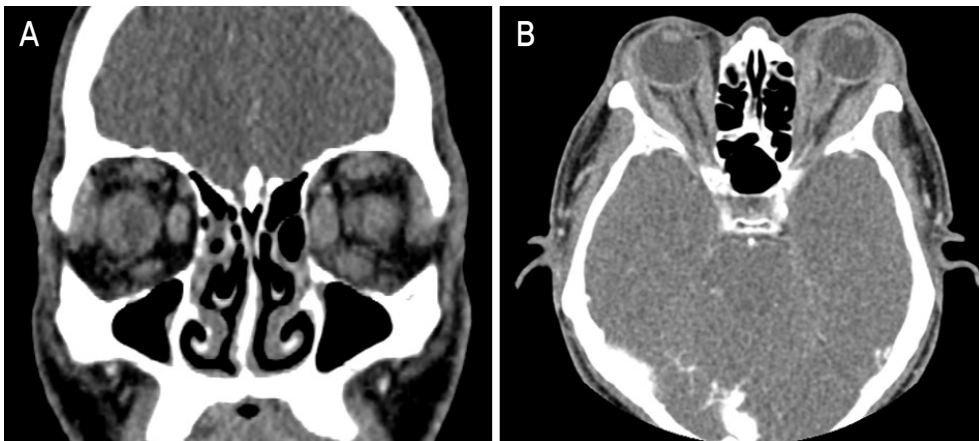


Figure 1. Orbit computed tomography of the patient. (A) Coronal scan shows enlargement of all extraocular muscles and bilateral lacrimal glands. (B) Axial scan shows mild bilateral proptosis and enlargement of extraocular muscles accompanied by tendon involvement.



Figure 3. Nine cardinal photographs of the patient. Limitation of abduction is noted in both eyes.

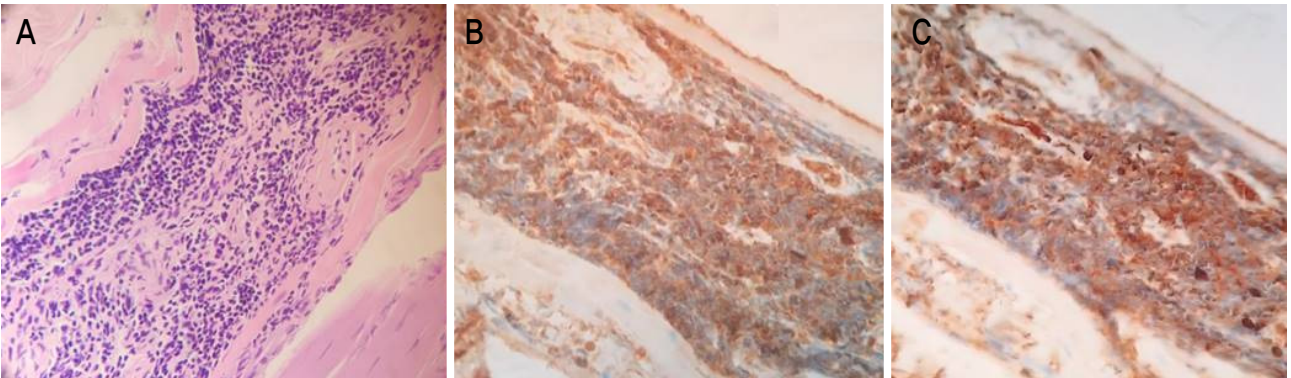


Figure 4. Histopathologic findings of extraocular muscles. (A) Hematoxylin-eosin-stained histologic section shows lymphoid aggregates and diffuse fibrosis (x200). (B) Immunohistochemistry of immunoglobulin (Ig)G shows abundant IgG+ plasma cells (x400). (C) Immunohistochemistry of IgG4 shows ratio of IgG4+ plasma cells to IgG+ cells of 40% or above, and 40 IgG4+ cells per high power field (x400).

시하였다. 첫 번째 진단 기준은 영상검사에서 눈물샘, 삼차 신경, 외안근을 포함한 안와조직의 침범 소견이 보이는 것이고, 두 번째는 병리조직학적 검사에서 저명한 림프구와 형질세포의 침윤을 보이고 IgG4+/IgG+ 형질세포의 비율이 40% 이상 또는 고배율현미경 관찰 시 IgG4+ 세포가 50개 이상 관찰되는 것이다. 세 번째는 혈청 IgG4가 135 mg/dL 이상일 때이다. 세 가지 기준 중 만족하는 개수에 따라 의심(possible), 추정(probable), 확진(definite)으로 나누었다. 본 증례의 환자는 안와 컴퓨터단층촬영에서 외안근과 눈물샘의 침범이 확인되었고 조직검사에서 림프구와 형질세포의 침윤 및 IgG4+/IgG+ 형질세포의 비율이 40% 이상이었으며, 혈청 IgG4 증가의 조건도 모두 만족하여 IgG4관련안질환으로 확진할 수 있었다.

IgG4관련질환은 정확한 병의 기전이 알려져 있지 않아 호산구와 IgE의 증가와의 연관성에 관해서도 정확히 밝혀진 바는 없다. T helper type 2 (Th2) 세포의 활성 증가가 IgG4관련질환의 병인에 중요한 부분을 차지하는 것으로 추정되며, Th2가 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 등을 분비하여 형질세포의 발현을 촉진하는 과정에서 호산구의 발현도 함께 자극하게 됨에 따라 혈청 내 호산구 및 IgE와 IgG4가

상승되고 경우에 따라 알레르기질환의 발현으로 나타나기도 한다.¹ 따라서 호산구와 IgE도 IgG4관련질환의 발생에 관여하는 것으로 생각된다.

IgG4관련질환에서 혈청 호산구 및 IgE 증가 소견을 동반하는 경우는 각각 11-38%, 35%로 보고되었고, 혈청 IgG4 상승과 동반되어 있을 때 진단에 도움이 될 수 있다.³⁻⁶ Della Torre et al⁴은 IgG4관련안질환으로 확진된 70명의 환자군을 대상으로 알레르기 비염, 아토피 피부염, 천식 등을 포함한 아토피관련질환이 있는 군과 없는 군으로 나누어서 호산구와 IgE 수치를 비교하였는데 두 군 간의 유의한 차이는 없었으며, 따라서 호산구와 IgE 수치 증가는 동반된 아토피관련질환에 의한 것이라기 보다 IgG4관련질환의 고유 특성에 의한 것으로 생각하였다. Zhang et al⁸은 IgG4관련질환 환자를 호산구증가증 동반 유무에 따라 2군으로 나누어 비교하였을 때 호산구증가증이 있는 군에서 혈청 IgG와 IgG4 증가, 더 많은 장기의 침범, 질병 활성도 및 재발률의 증가가 관찰되었다고 하였다. 또한 알레르기는 호산구증가증의 흔한 원인으로 알려져 있지만, 2군에서 알레르기질환의 유병률에 차이가 없었다는 사실이 IgG4관련질환에서 호산구증가증은 알레르기와는 무관하다는 것을 뒷받침

해준다고 하였다. Mohapatra et al³은 정상 수치보다 2배 이상 증가된 혈청 IgG4과 동반된 호산구증가증은 IgG4관련 질환을 진단하는 데 도움이 되고, 호산구증가증은 복강내 장기를 침범한 경우에 비하여 횡격막보다 위쪽 장기를 침범한 경우에서 유의하게 더 흔하며 그중 안와 침범이 71%로 가장 흔하고, 폐 침범이 45%를 차지한다고 하였다.

IgG4관련질환에서 IgE의 임상적 중요성에 관하여 Zhou et al⁹은 초기 IgE가 60 IU/mL 이상 상승된 환자에서 알레르기질환을 갖고 있는 경우가 더 흔하고, 더 많은 장기의 침범, 질병 활성도 증가 및 관해될 확률이 낮고 재발률이 높으며, 특히 초기 IgE이 125 IU/mL 이상일 때가 재발에 대한 위험인자라고 하였다. 초기 IgE는 특히 치료 첫 3개월 동안 질병 활성도를 잘 반영하여 스테로이드치료를 시작하면 주로 급격한 하강을 보인다.⁵ 한편 다른 아토피관련질환에서의 IgE 수치는 스테로이드치료를 했을 때 변화가 없고 질병 활성도도 반영하지 않는다.⁵ 본 증례에서도 치료 후 호산구와 IgE의 감소를 볼 수 있었다.

호산구는 transforming growth factor- β 의 생성을 유발하고 이로 인하여 섬유화가 촉진된다고 한다. IgG4관련질환에서 혈청 호산구 수치는 치료 없이 지낸 기간과 양의 상관관계를 보이고, 더 긴 유병 기간을 보여서 호산구증가증은 질환이 많이 진행된 단계에서 나타나고 침범된 장기의 섬유화와 연관이 있다.⁸ 본 증례도 혈청 호산구 증가와 함께 조직의 섬유화가 관찰되어 이미 진행된 단계에서 내원하여 스테로이드치료에도 외안근 비대와 안구돌출이 호전이 없었다고 생각된다. 갑상샘눈병증이나 특발성 안와염과는 달리 IgG4관련안질환에서는 영상검사에서 나타나는 외안근 침범의 정도에 비해 눈운동장애가 미미하여 증상이 늦게 나타나 진단이 간과될 수 있다.² 본 증례에서도 혈중 호산구와 IgE 증가로 우연히 외안근비대를 알 수 있었고, 정위가 유지되고 복시를 호소하지 않아 경과 관찰 중이다. 황색종으로 보이는 눈꺼풀병변에 대한 조직검사에서 IgG4관련 질환으로 확진된 경우도 있기 때문에 본 증례에서도 황색

종에 대한 조직검사가 필요하다고 생각된다.¹⁰

저자들은 두드러기로 생각했던 눈꺼풀부종 환자에서 혈중 호산구와 IgE 증가로 외안근비대를 동반한 IgG4관련안 질환을 진단할 수 있었다. IgG4관련안질환에서 호산구와 IgE 상승은 IgG4관련안질환을 진단하는 데 도움이 될 수 있고 초기 높은 호산구와 IgE 수치는 더 많은 장기의 침범, 높은 질병 활성도와 재발률을 시사하므로 예후 평가에 이용될 수 있고, 지속적인 경과 관찰이 필요할 것으로 생각된다.^{3,5,8,9}

REFERENCES

- 1) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- 2) Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, et al. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:531-8.
- 3) Mohapatra S, Charilaou P, Sharma A, et al. Significance of peripheral eosinophilia for diagnosis of IgG4-related disease in subjects with elevated serum IgG4 levels. *Pancreatology* 2020;20:74-8.
- 4) Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy* 2014;69:269-72.
- 5) Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1444-52.e6.
- 6) Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1136-9.
- 7) Goto H, Takahira M, Azumi A. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol* 2015;59:1-7.
- 8) Zhang X, Zhang P, Li J, et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. *Sci Rep* 2019;9:16483.
- 9) Zhou J, Peng Y, Peng L, et al. Serum IgE in the clinical features and disease outcomes of IgG4-related disease: a large retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2020;22:225.
- 10) Bentivegna R, Espinoza GM. IgG4-related ophthalmic disease. *Adv Ophthalmol Optom* 2020;5:255-63.

= 국문초록 =

혈중 호산구와 면역글로불린 E 증가를 동반한 면역글로불린 G4 관련안질환

목적: 혈중 호산구와 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) E 증가를 보인 환자에서 외안근비대를 동반한 IgG4관련안질환이 진단된 증례를 보고하고자 한다.

증례요약: 56세 남자 환자가 5개월 전부터 발생한 전신 두드러기와 양안 눈꺼풀부종을 주소로 알레르기 내과에 내원하였다. 혈액검사에서 호산구 및 IgE가 1,309/uL, 1,793 IU/mL로 증가된 소견과 안와 컴퓨터단층촬영에서 양안 모든 외안근의 비대와 양안의 경한 안구돌출이 관찰되어 안과로 의뢰되었다. 정렬은 모든 방향에서 정위였고, 양안 외전 -1이었다. 외안근의 조직검사서 림프구 침윤과 섬유화를 보였고, IgG4+/IgG+ 형질세포의 비율이 40% 이상이어서 IgG4관련안질환으로 진단하였다. 혈청 IgG4도 1,710 mg/dL로 증가된 소견을 보였다. 고용량 스테로이드 정맥주사를 시행하였고 2개월 후 눈꺼풀부종은 호전된 모습을 보였다. 3개월 후 호산구 및 IgE와 IgG4는 모두 감소되었다.

결론: IgG4관련안질환은 호산구와 IgE 상승을 동반할 수 있으며 이러한 소견은 IgG4관련안질환을 진단하는 데 도움이 될 수 있다. <검안 및 콘택트렌즈학회지 2021;20(3):124-128>