

A Case of Immunoglobulin G4-Related Sialadenitis and Dacryoadenitis

Kyoung Kyu Lee, Hun Po Cho, Young Min Lee and Jun Ho Park

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

면역글로불린 G4 연관 타액선 및 눈물샘염(Mikulicz 병) 1예

이경규 · 조현포 · 이영민 · 박준호

대구파티마병원 이비인후과

Received September 17, 2012

Revised November 30, 2012

Accepted January 3, 2013

Address for correspondence

Jun Ho Park, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Daegu Fatima Hospital,

576-31 Sinam-dong, Dong-gu,

Daegu 701-600, Korea

Tel +82-53-940-7258

Fax +82-53-954-7417

E-mail jhpark@fatima.or.kr

Hypertrophy of salivary gland was developed by sialadenitis, sialolithiasis, autoimmune disease and other tumorous conditions. Mikulicz's disease has been used to describe symptomless hypertrophy of the salivary gland and lacrimal gland. In the past, it was thought that Mikulicz's disease is included within the diagnosis of Sjögren's syndrome. However, Mikulicz's disease represents Immunoglobulin G4 (IgG4)-related hypertrophy of salivary gland and lacrimal gland by an elevated level of IgG4 in the serum of the patient and good responsiveness to glucocorticoid, eventually leading to recovery of gland function. We have experienced a case of IgG4-related sialadenitis and dacryoadenitis with bilateral hypertrophy of parotid, submandibular and lacrimal glands. We report this case with a brief review of the literature.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:444-7

Key Words Immunoglobulin G · Mikulicz's disease · Sialadenitis.

서 론

타액선의 종대는 비교적 흔한 질환인 타액선염, 타석증, 비교적 드문 Küttner 종양, Mikulicz 병 등의 자가면역질환 및 종양에 의해 발생한다. 이 중 Mikulicz 병은 성비의 차이가 많지는 않으나 중년여성에서 호발한다는 보고와,^{1,2)} 중년 남성에서 호발한다는 보고도 있으며,³⁾ 대부분 무증상인 양측성의 타액선 및 눈물샘의 비대를 보인다.^{1,2)} 1888년 Mikulicz가 양측의 무통성으로 대칭적인 이하선, 악하선 및 눈물샘의 비대를 보인 환자를 기술한 이래로⁴⁾ Mikulicz 병은 Sjögren 증후군의 한 형태로 분류되기도 하였으나,⁵⁾ 자가면역성 쥐장염과의 연관성이 보고되면서 Küttner 종양과 함께 Immunoglobulin G4(IgG4) 연관 질환의 한 종류로 분류되었다.^{2,3)} 현재까지 IgG4와 연관된 타액선 질환에 대하여 비교적 연구가 많이 진행되었고 Mikulicz 병과 Sjögren 증후군의 감별점에 대하여도 여러 문헌에서 보고가 있으며 국내 문헌고찰에서는 Bae 등⁶⁾

에 의한 IgG4 연관 만성 경화성 타액선염의 첫 보고가 있지만 최근에야 명칭에 관한 동의가 형성되었기에⁷⁾ 국내 문헌고찰에서 Mikulicz 병과 IgG4 연관 타액선 질환의 관련성에 대한 고찰은 많지 않다. 저자들은 약 2년 간의 양측 악하선 종대를 주소로 내원한 환자에서 시간이 경과하면서 양측성의 이하선 및 눈물샘의 종대가 같이 발생하여 진단된 면역글로불린 G4 (IgG4) 연관 타액선 및 눈물샘염인 Mikulicz 병을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 록

62세 남자 환자가 내원 2년 전부터 서서히 커지는 양측 턱 밑 종괴를 주소로 내원하였다. 경부진찰에서 양측 악하선 부위의 무통성 종괴가 관찰되었고 구강 건조증 및 식후 통증은 없었으며 과거력상 자가면역질환이나 방사선 조사 등의 특이 소견은 없었다. 세침흡인세포검사 및 경부 전산화단층촬영을

시행한 결과 단층촬영에서 양측의 대칭적인 미만성 악하선 종대가 있었고(Fig. 1), 세침흡인세포검사에서 만성 타액선염의 소견이 나와서 경과를 관찰하기로 하였다.

약 2개월 후 우측 악하선의 종대가 증가되는 양상으로 내원하였으며 추가적인 조직검사를 계획하고 환자의 의견을 참고해서 전신마취 하에 우측 악하선 절제생검을 시행하였다. 조직검사는 림프구 침윤이 있는 만성 악하선염 소견으로, 면역조직화학검사(CD3, CD20)에서 음성 반응을 보여서 악성 종양(MALT Lymphoma)을 배제할 수 있었다. Antinuclear an-

tibody(ANA), anti Ro(SS-A)/La(SS-B) antibody가 음성으로 자가면역질환에 대한 검사에서도 특이한 소견이 없었으며 만성 악하선염 상태로 판단하고 경과 관찰을 하였다.

다시 2개월 경과 후 환자는 양측 윗눈꺼풀 외측 부위의 종물과 양측 이하선 종창을 주소로 내원하였고(Fig. 2), 안과 진료에서 시행한 안와 전산화단층촬영상에서 양측 눈물샘 비대가 관찰되었다(Fig. 3). 류마티스 내과에서 시행한 혈청검사에서는 총 Immunoglobulin G(IgG)가 1470 mg/dL로 증가한 상태였으며, subclass 검사에서는 IgG4가 3000 mg/L 이상으로 증가하였기에 IgG4 연관 타액선염을 고려하고 진단을 위해서 이전에 절제생검 한 우측 악하선 조직을 다시 이용하여 새로이 면역



Fig. 1. Axial neck CT scan shows diffuse symmetric bilateral submandibular glands enlargement (white arrows).



Fig. 3. Coronal orbital CT shows symmetric both lacrimal glands enlargement (black arrows).



Fig. 2. Gross facial finding shows bilateral upper eyelids swelling (white arrows) and parotid glands enlargement (black arrows).

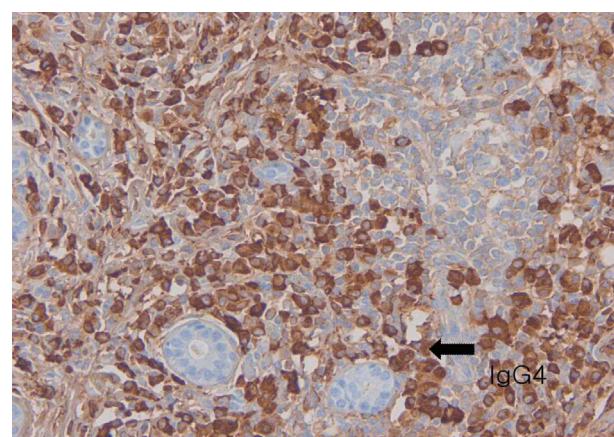


Fig. 4. Immunohistochemical staining of submandibular gland shows large number of IgG4-positive plasma cell (black arrow indicates a plasma cell)(IgG4 immunoperoxidase stain, $\times 400$).

조직화학검사를 시행하였다.

면역조직화학검사 결과에서 IgG4 양성인 형질세포의 조직침착소견이 보여 면역글로불린 G4 연관 타액선 및 눈물샘염인 Mikulicz 병으로 진단하였다(Fig. 4). 치료로는 고용량 스테로이드(prednisolone 1 mg/kg)를 7일간 사용한 후 감량했으며 양측 윗눈꺼풀 외측 부위의 종물과 이하선 및 악하선 종대 소견이 감소하였고 현재까지 약 10개월간 호전된 상태로 경과를 관찰 중이다.

고 찰

타액선의 종대는 크게 염증성 요인과 종양성 요인으로 나누어 볼 수 있다. 그 중에서 종양성 종대는 양성종양 및 악성종양으로 구분할 수 있으며 염증성 종대로는 급성 화농성 타액선염, 만성 타액선염, 자가면역성 타액선염 등으로 구분할 수 있다. 염증을 일으키는 요인 중에서 특히 타액선염을 유발하는 원인으로 타석증이 있을 수 있으며 Wharton관의 타석에 기인한 악하선의 비대에서 생기는 Küttner 종양이 발생할 수 있다.⁸⁾ 또한 염증성 타액선 종대는 급성 화농성 타액선염을 제외하면 만성적인 경우가 많은데 이 중에서 만성 타액선염과 자가면역성 타액선염은 임상적으로 구분하기에 어려움이 따른다. 특히 Küttner 종양으로 불리는 만성 경화성 타액선염과 Mikulicz 병 및 Sjögren 증후군은 서로 비슷하지만 구분이 필요하다. Mikulicz 병은 1888년 Mikulicz에 의해서 처음으로 림프절병증의 동반 없이 백혈구 증가 및 이하선, 악하선 및 눈물샘의 무증상 종대를 보이는 질환으로 기술되었으며,⁴⁾ 1927년 Schaffer와 Jacobson¹⁰⁾이 Mikulicz 증후군은 백혈병, 림프종, 사르코이드증, 결핵, 매독 등과 같은 전신질환의 다양한 조건에서 발생할 수 있다고 하였다. 1953년 Morgan과 Castleman⁹⁾은 Sjögren 증후군의 한 형태로 분류하기도 하였지만, 이후 Mikulicz 병의 IgG4 연관 체장염과의 관련성이 제기되었으며 지난 10년간 일본학자들에 의해서 Mikulicz 병을 IgG4 연관 타액선염으로 분류하는 방향으로 가고 있다.³⁾ 최근에 들어서야 IgG4 연관 질환으로 알려진 다장기 질환에 대한 인식이 발전하게 되었으며 국내 문헌 고찰에서도 Bae 등⁶⁾에 의한 양측의 악하선 종대 환자들에서 악하선 절제술 후에 진단된 IgG4 연관 경화성 타액선염의 첫 증례보고가 있다. IgG4 연관 질환은 조직 소견이 섬유-염증화된 상태로, IgG4 양성인 형질세포에 풍부한 림프형질세포의 침착이 있고 나선형의 섬유화, 혈청 IgG4의 흐한 증가가 있으며 글루코코르티코이드를 사용했을 때 신속한 초기반응으로 인해서 조직의 섬유화가 지연된다.⁷⁾ 많은 반론 속에서도, Organizing Committee for the 2011 International IgG4-RD Symposium에서 명칭에

관한 동의가 형성되었다.⁷⁾ 명칭은 IgG4-related를 접두사로 했고, 예를 들면 Küttner 종양으로 불리는 만성 경화성 타액선염은 IgG4 연관 타액선염(IgG4-related sialadenitis)이라고 명명되었다. 이 Küttner 종양은 섬유화 병변이 경하고 일축성이다. IgG4 연관 질환은 최근 특별성 안질환의 주요한 원인으로도 인식되고 있다.⁹⁾ 특히 눈물샘을 침범한 경우에 IgG4 연관 눈물샘염이라 칭한다. IgG4 연관 질환은 일차성 Sjögren 증후군에서 특징적인 혈액검사인 ANA, Ro/SS-A 또는 La/SS-B 항원에 대한 항체와 관련이 없고, 혈청 IgG4가 증가된 소견을 보인다.^{3,10)} Mikulicz 병은 중년여성에서 호발한다는 보고와,^{1,2)} 중년 남성에서 호발한다는 보고도 있으며,³⁾ 지속적인 타액선 및 눈물샘의 비대를 보이지만 타액선 및 눈물샘의 기능을 저하시키지는 않으며, 경부 컴퓨터단층촬영상에서 대칭적인 타액선 및 눈물샘의 비대를 보인다.³⁾ 타액선 및 눈물샘 중에서는 림프절과 림프구의 축적이 일어나는 악하선의 비대가 가장 많이 발견된다.¹¹⁾ 진단은 3개월 이상 지속되는 2쌍 이상의 대칭적인 눈물샘, 악하선, 이하선의 종대와 더불어 높은 농도의 혈청 IgG4 농도($\geq 135 \text{ mg/L}$) 혹은 조직 섬유화 또는 경화증을 동반한 IgG4 양성 형질세포 침윤이 있는 조직학적 소견으로 가능하다.¹²⁾ MALT 림프종과 같은 악성종양이 동반될 수 있으며 Sjögren 증후군과 같은 다른 자가면역성 질환과 감별하는 것이 중요하다.¹³⁾

진단적 목적으로 시행하는 세침흡인세포검사에서는 만성 타액선염과 자가면역성 타액선염의 세포검사의 차이는 없어 보이며 만약 IgG4 연관 타액선염이 고려된다면 진단을 위해서는 더 많은 조직이 필요하므로 절제생검이 유용할 것이다. 하지만 IgG4 연관 타액선 질환은 전신질환의 병리학으로 이 점을 미리 고려할 수 있다면 IgG4 연관 질환을 진단하기 위한 불필요한 수술은 피할 수 있다고 한다.⁶⁾

자연적인 관해를 보이는 경우도 보고되고 있지만, 치료로 사용하는 고용량의 스테로이드에 잘 반응한다. 고용량 스테로이드 치료 후 30~40% 정도의 재발률이 있으므로 저용량의 스테로이드를 지속적으로 사용할 수도 있다.¹²⁾ 2주간의 스테로이드 치료 이후 충분한 반응을 보이지 않는다면 악성종양과 같은 다른 질환에 대한 감별을 위한 추가적인 검사가 필요하다.^{12,13)}

본 증례는 양측의 무통성인 대칭적 악하선 종대를 보인 환자에서 추적관찰 중에 양측 눈물샘 및 이하선의 종대가 발견되었으며 이후 시행한 혈청검사 및 면역조직화학 검사에 의해서 면역글로불린 G4 연관 타액선 및 눈물샘염인 Mikulicz 병으로 진단된 경우다. 저자들은 점진적으로 진행하는 양상의 면역글로불린 G4 연관 타액선 및 눈물샘염 환자를 경험하였기에 최근의 분류 및 명칭에 관한 변화를 포함하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Schaffer A, Jacobsen A. Mikulicz's syndrome: a report of ten cases. *Am J Dis Child* 1927;34:327-46.
- 2) 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(1):9-17.
- 3) Geyer JT, Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):95-101.
- 4) Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Thränen und Mundspeicheldrüsen. In: Beiträge zur Chirurgie, editor. Festschrift gewidmet Theodor Billroth. Stuttgart: Ferdinand Enke; 1892. p.610-30.
- 5) Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 1953;29(3):471-503.
- 6) Bae JS, Kim JY, Han SH, Choi SH, Cho KJ. IgG4-related sclerosing sialadenitis: report of three cases. *Korean J Pathol* 2011;45(Suppl 1): S36-40.
- 7) 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(10):3061-7.
- 8) Küttner H. Über entzündliche Tumoren der submaxillär-speicheldrüse. *Beitr Klin Chir* 1896;15:815-34.
- 9) Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008;58(8):465-70.
- 10) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16(6):335-40.
- 11) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(2): 227-34.
- 12) Masaki Y, Kurose N, Umehara H. IgG4-related disease: a novel lymphoproliferative disorder discovered and established in Japan in the 21st century. *J Clin Exp Hematop* 2011;51(1):13-20.
- 13) Ryu JY, Choi HY, Shin C, Lee DH. A case of MALT lymphoma showing Mikulicz syndrome. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2004;47(9):923-7.