

# 안면 마비와 난청으로 진단된 면역글로블린 G4 연관질환 동반 육아종성 다발 혈관염 1예

경희대학교 의과대학 · 의학전문대학원 이비인후과학교실

김형식 · 두전강 · 여승근 · 김상훈

## A Case of Granulomatosis with Polyangiitis with IgG<sub>4</sub>-Related Disease Expressed by Facial Paralysis and Hearing Loss

Hyung-sik Kim, MD, Jeon Gang Doo, MD, Seung Geun Yeo, MD, PhD and Sang Hoon Kim, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

### – ABSTRACT –

Granulomatosis with polyangiitis (GPA) and Immunoglobulin (Ig) G<sub>4</sub>-related disease (IgG<sub>4</sub>-RD) are rare diseases and early diagnosis and proper management are imperative to prevent multi-organ damage. The authors present a case of a 60 years old woman who had facial paralysis and hearing loss. Lt intact canal wall tympanomastoidectomy, Lt facial nerve decompression and ossiculoplasty with partial ossicular replacement prosthesis (PORP) was done. During operation, middle ear tissue was biopsied and GPA with IgG<sub>4</sub>-RD was diagnosed. After methyl prednisolone (MPD) pulse therapy and azathioprine therapy, the severity of paralysis was improved. We present this case because common otologic symptoms like facial palsy and hearing loss could be initial symptoms of rare systemic disease. (J Clinical Otolaryngol 2018;29:240-244)

**KEY WORDS** : Granulomatosis with polyangiitis · Immunoglobulin G · Facial nerve palsy.

## 서 론

육아종성 다발 혈관염(Granulomatosis with polyangiitis, GPA)은 과거 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)으로 알려져 있었으나 2011년 American College

of Rheumatology, the American Society of Nephrology, and the European League Against Rheumatism에 의해 육아종성 다발 혈관염으로 명칭이 변경되었으며,<sup>1)</sup> 작은 크기 또는 중간 크기의 괴사 혈관염에 의한 기도의 육아종성 염증과 사구체 신염을 특징으로 하는 매우 드문 자가면역성 질환이다. 진단과 치료가 늦어져 전신적인 경과를 보이는 경우 여러 장기를 침범하여 치명적인 결과를 초래할 수 있으므로 조기 진단 및 치료가 매우 중요하다.<sup>2)</sup> 신경계에 대한 합병증은 대략 50%의 예에서 동반되며 그 중 말초신경병증이 가장 높은 비율을 차지하고 이 질환의 첫 증상이거나 유일한 증상으로 발현되는 경우도 있는 것으로 알려져 있다. 또한 뇌신경병

논문접수일 : 2018년 8월 3일

논문수정일 : 2018년 9월 27일

심사완료일 : 2018년 11월 28일

교신저자 : 김상훈, 02447 서울 동대문구 경희대로 26

경희대학교 의과대학 · 의학전문대학원 이비인후과학교실

전화 : (02) 958-8474 · 전송 : (02) 958-8470

E-mail : hoon0700@naver.com

증을 포함한 중추신경계 침범도 일어날 수 있지만 그 빈도가 약 10% 정도로 상대적으로 흔하지 않다.<sup>3)</sup>

면역글로불린 G<sub>4</sub> 연관질환(IgG<sub>4</sub>-related disease, IgG<sub>4</sub>-RD)은 림프구 및 IgG<sub>4</sub>를 분비하는 혈장 세포의 조직 침윤, 다양한 정도의 섬유화 염증 및 경구 스테로이드 치료법에 좋은 경과를 보이는 만성 염증 질환이다.<sup>4)</sup> 한 환자에서 두 개 이상의 분류기준에 각각 합당한 경우를 중복 증후군(overlap syndrome)이라고 하며, IgG<sub>4</sub>-RD와 GPA 두 가지 다른 질환의 중복 증후군은 흔하지 않다고 알려져 있다. 이에 저자들은 안면마비와 난청을 동반한 희귀 전신 질환인 면역글로불린 G<sub>4</sub> 연관질환 동반 육아종성 다발 혈관염(GPA with IgG<sub>4</sub>-RD) 환자 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

## 증 례

60세 여자 환자는 3년 전부터 양측 이루, 이명으로 타 병원에서 약물치료 및 환기관 튜브 삽입술 시행 받았던 과거력이 있는 환자로 1년 전 좌측 안면마비 발생으로 고용량 경구 스테로이드 복용 후 호전 양상을 보였다. 이후 8개월 뒤 다시 좌측 안면마비가 재발하여 경희의료원 한방병원에서 입원치료 하던 중 양측 하지 저린 감각으로 시행한 신경생리검사 결과 상 후경골 신경(Rt. Posterior tibial nerve)의 mononeuropathy(axonal type) 및 호중구 세포질 항체(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 정량검사 상 양성소견으로 류마티스 내과로 전과되었으며 본과 진료 의뢰되었다. 시행한 혈액 검사 결과에서 Erythrocyte Sedimentation Rate(ESR), C-Reactive Protein(CRP), Rheumatoid Factor(RF), Anti-β2 glycoprotein I(GPI) IgM 상승 소견, Myeloperoxidase(MPO) Ab, Proteinase III(PrIII) Ab, 양성 소견을 보였다(Table 1). 진료 의뢰 당시 환자의 우측 고막에는 환기관이 삽입되어 있었고, 좌측 고막은 팽윤되어 있는 상태였으며 좌측 안면마비의 정도는 House-Brackmann grade V였다(Fig. 1A). 환자는 안면마비 발생과 함께 좌측 청력저하를 호소하였으며, 순음청력검사를 시행한 결과 우측 67 dBHL, 좌측 95 dBHL로 확인되었다(Fig. 2A). 안면마비와 청력저하 평가를 위해 촬영한 측두골 전산화단층촬영에서는 좌측 만성 유양

**Table 1.** Serologic test results

Serology	Results
MPO Ab.	Positive
Pr III Ab.	Positive
Anti-β 2 GP1 IgG	Normal
Anti-β 2 GP1 IgM	Elevated
Anti cardio IgG	Normal
Anti cardio IgM	Normal
Lupus anticoagulant	Negative
C3 (mg/dL)	217
C4 (mg/dL)	28.4
IgG (mg/dL)	1,440
IgM	72.1
IgE	154
IgA	448
ANA	-
Anti-DNA(S)	4.7
pANCA	-
cANCA	-
RF	48.1

MPO : Myeloperoxidase, Ab : antibody, Pr III : proteinase III, GP : glycoprotein, Ig : Immunoglobulin, C3 : complement component 3, C4 : complement component 4, ANA : Anti-nuclear antibody, DNA : deoxyribonucleic acid, ANCA : anti-neutrophil cytoplasmic antibody, RF : rheumatoid factor

돌기염과 범부비동염 소견을 보였으며(Fig. 3A), 측두골 자기공명영상에서 좌측 만성 유양돌기염 인접 부위 경막 및 대추체신경 침범, 안면신경염 소견이 관찰되었다(Fig. 3B). 본과에서는 조직 검사 및 근치적 치료 위해 좌측 공동보존 유양돌기절제술 및 안면신경 감압술, 이소골 성형술 과 비강 및 유양동내 육아종에 대한 조직검사를 시행하였다. 수술 당시 시행한 조직검사 결과 좌측 비강, 비중격 점막, 좌측 중이강 조직에서 IgG<sub>4</sub>-RD, overlapping spectrum with ANCA+ diseases like GPA 가 확인되었다(Fig. 4A). 환자는 메칠프레드니솔론 펄스 요법과 azathioprine 치료를 받기 시작하였으며 추가 확진을 위해 입원 당시 시행한 복부 CT에서 관찰되는 신낭종에서 초음파 유도 하 신장 조직검사를 시행하였으며, 조직검사 결과 GPA with IgG+, IgG<sub>4</sub>+, IgG<sub>4</sub>/IgG=50%로, 면역글로불린 G<sub>4</sub> 연관질환 동반 육아종성 다발 혈관염으로 최종 진단되었다(Fig. 4B, C). 환자는 2주간 8번의 cyclophosphamide 12.5 mg/kg IV 치료 후 퇴

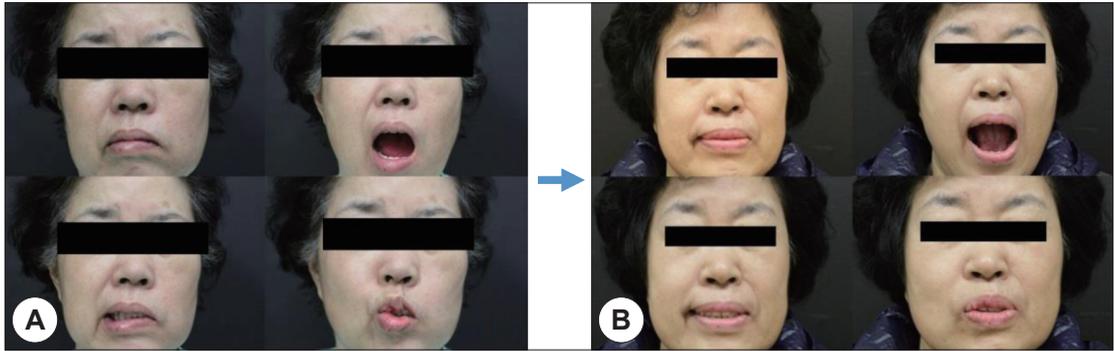


Fig. 1. Facial paralysis was improved from House-Brackmann grade V to II (A : Before surgery, B : 9 months after surgery).

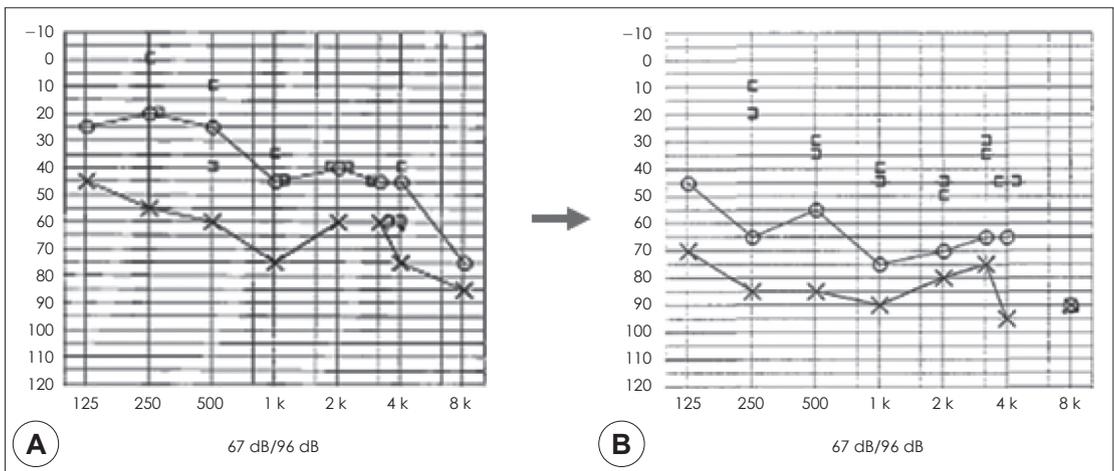


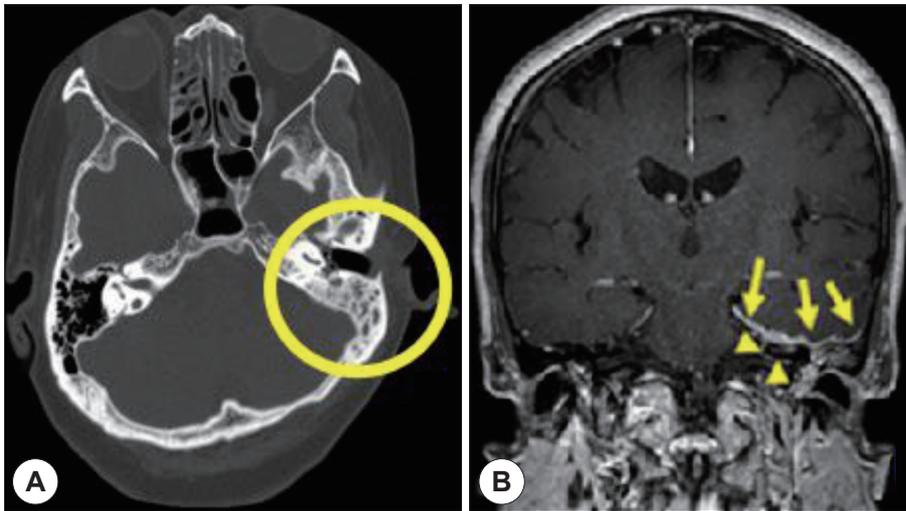
Fig. 2. Pure tone audiometry results (A : Before surgery, B : 3 months after surgery).

원하였다. 이후 환자는 정기적으로 이비인후과와 류마티스 내과 외래를 내원하였다. 환자의 좌측 안면마비는 House-Brackmann grade II로 호전된 양상을 보였으나(Fig. 1B), 좌측 청력은 회복하지 못하여(Fig. 2B) 좌측 귀는 보청기를 착용하였다. 이후 환자는 추가적인 증상 호소 및 특이 소견 없이 면역억제제를 복용하며 외래 추적관찰 중이다.

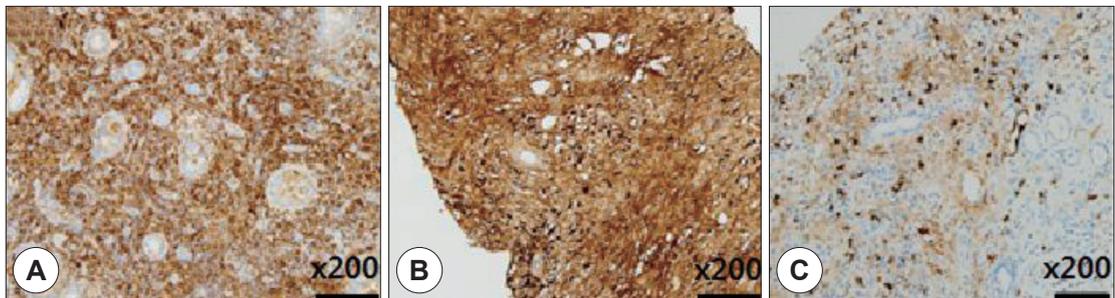
## 고찰

IgG<sub>4</sub>-RD는 특정 조직학적, 혈청학적, 임상적 특징(침범된 기관의 중양성 중창), IgG<sub>4</sub><sup>+</sup> 플라즈마 세포 내 림프형질세포성 침윤, storiform 양상의 섬유화, 60~70% 환자에서 IgG<sub>4</sub> 혈중 농도 증가)을 공유하는 면역 매개

질환으로 최근 알려지고 있으며, 임파선염, 자가면역성 췌장염, 침샘 및 눈물샘, 후복막 섬유증, 대동맥염, 대동맥주위염, 갑상선염, 폐 및 늑막 침윤, 신장 침윤 등의 양상으로 하나 이상의 장기를 침범한다. 이 환자의 경우는 IgG<sub>4</sub>-RD의 임상적 특징으로 신낭종의 특징을 보였다.<sup>5)</sup> IgG<sub>4</sub>-RD는 최근까지 IgG<sub>4</sub> 연관 경화성 질환, IgG<sub>4</sub> 연관 자가면역 질환 등 다양한 명칭으로 통용되었으나 2010년 Second meeting of the Ministry of Health, Labor and Welfare에서 IgG<sub>4</sub>-RD로 표준화하였다.<sup>6)</sup> 현재까지 IgG<sub>4</sub>-RD에서 확립된 최적의 치료법은 없으나 대다수의 환자에게서 glucocorticoids 반응이 좋으며 rituximab을 이용한 B 세포 억제요법이 최근 논문들에서 보고된바 있다.<sup>7)</sup> 최근의 경향은 초기 치료로 glucocorticoids 요법을 시도하고 반응이 없거나 금기인 경우 rituximab을 사용한



**Fig. 3.** Temporal bone CT shows left chronic otomastoiditis (round circle) and nearly pansinusitis (A). Temporal bone MRI shows adjacent dural involvement of chronic mastoiditis (arrow), facial neuritis at canalicular, labyrinthine, tympanic, mastoid segment and greater superficial petrosal nerve (arrowhead) (B).



**Fig. 4.** Biopsied tissue from left middle ear cavity shows dense diffuse infiltration of lymphocytes including numerous plasma cells in fibrotic stroma. Immunohistochemical (IHC) staining revealed most of the plasma cells positive for IgG (A). Biopsied tissue from kidney shows infiltrated heavy plasma cells. IHC stains revealed most of the plasma cells positive for IgG (B) and in about 35 plasma cells positive for IgG4 in a high power field (C). Scale bars=100  $\mu$ m.

다. Rituximab에도 효과가 없다면 azathioprine이나 mycophenolate mofetil을 투약한다.<sup>8)</sup>

반면, GPA 환자의 약 90%에서는 이비인후과적 증상(비루, 화농성/혈성 비루, 부비동염, 구강 궤양, 중이염, 이통, 이루, 전음성/감각신경성 난청 등)이 나타날 수 있다. GPA의 치료로는 cyclophosphamide나 rituximab을 glucocorticoid와 병행하거나 일부 심한 증상의 환자의 경우에는 혈장교환술(plasma exchange)을 시행한다. 주기관(폐, 신장, 뇌, 중추신경 등)의 침범 소견이 없는 non-organ threatening이나 non-life threatening의 경우에는 methotrexate를 사용한다.<sup>9)</sup> GPA와 IgG<sub>4</sub>-RD는 형태학적, 임상적 특징에서 유사한 양상을 보이는 경우가

많아 감별진단에 어려움이 있으며, 최근 IgG<sub>4</sub>-RD 동반 ANCA-연관 혈관염(ANCA-associated vasculitis, 주로 GPA)이 새로운 중복지후군(overlap syndrome)으로 보고되고 있다.<sup>10)</sup>

이 환자의 경우 반복적인 이루와 청력저하, 만성 부비동염 진단 하 타병원에서 고막 내 환기관 삽입술과 항생제 치료를 지속하였으며 재발하는 안면마비로 침 치료를 병행하였다. 이 환자의 예에서 이비인후과 질환으로만 국한하여 만성 중이염 진단 하 수술적 치료 및 안면마비에 준하여 스테로이드 치료만 하였다면 면역억제제 등의 장기 치료가 필요한 전신 질환을 놓쳤을 가능성이 있다. 또한 GPA나 IgG<sub>4</sub>-RD의 경우 진단과 치료가

늦어지면 다양한 장기로 파급되어 치명적인 결과를 보일 수 있으며 초기 치료 시점에 따라 질환의 관해와 예후에서 분명한 차이를 보이게 된다. 따라서 흔히 볼 수 있는 이비인후과 증상이 드문 전신질환의 초기 증상이 될 수 있다는 점에서 이 증례를 보고하였다.

중심 단어 : 육아종증 · 면역글로불린 G · 얼굴마비.

### REFERENCES

- 1) Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, Hoffman G, Jayne DR, Jennette JC, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):587-8.
- 2) Gottschlich S, Ambrosch P, Gross WL, Hellmich B. Wegener's granulomatosis in the head and neck region. *HNO* 2004; 52(10):935-45.
- 3) De Groot K, Schmidt DK, Arlt AC, Gross WL, Reinhold-Keller E. Standardized neurologic evaluation of 128 patients with Wegener granulomatosis. *Arch Neurol* 2001;58:1215-21.
- 4) Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(9):2466-75.
- 5) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease, 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
- 6) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1-14.
- 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* 2012;91:57.
- 8) Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigoulet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017;12(9):e0183844.
- 9) Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583.
- 10) Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D, Emmi G, Kronbichler A, Durupt S et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: a new overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16(10):1036-43.