

망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종에서 유리체강내 베바시주맵 주입 후 발생한 혈소판감소 1예

이수한 · 주락현 · 염정훈 · 김진형 · 이도형 · 이종현

인제대학교 의과대학 일산백병원 안과학교실

목적: 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종 환자에게 유리체강내 베바시주맵 주입 후 발생한 가역적 혈소판감소 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 52세 여자 환자가 2개월 전부터 시작된 우안 시력저하를 주소로 내원하였다. 4년 전부터 만성 신부전으로 주 3회 혈액투석을 받고 있었다. 안저검사 및 빛간섭단층촬영검사에서 우안의 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종 소견이 관찰되어 유리체강내 베바시주맵(1.25 mg/0.05 ml)을 주입하였다. 4주 간격으로 유리체강내 베바시주맵을 2회 주입하고 4주 후 혈액검사에서 혈소판감소가 확인되었고, 그 이후로 8주간 유리체강내 베바시주맵 주입을 하지 않고 경과 관찰하였을 때 혈소판 수가 증가하였다. 이후 다시 4주 간격으로 2회 주입 후 혈소판감소가 확인되었다. 8주간 주입하지 않고 특별한 치료 없이 경과 관찰하면서 다시 혈소판 숫자의 증가를 확인할 수 있었다.

결론: 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종 환자에서 유리체강내 베바시주맵 주입 후 혈소판감소 발생 시 유리체강내 베바시주맵 주입이 원인이 될 수 있음을 고려해야 한다.

〈대한안과학회지 2013;54(11):1788-1793〉

혈관내피세포성장 억제제 중 하나인 베바시주맵(Bevacizumab; AVASTIN[®], Genentech Inc., San Francisco, CA, USA)은 혈관내피성장인자의 인간단클론 항체로서 신생혈관 생성을 억제하는 기능이 있으며,¹ 진행성 결장직장암(advanced colorectal cancer), 비소세포폐암(non-small-cell lung cancer), 콩팥세포암종(renal cell carcinoma) 등의 질환에서 치료 효과가 입증되었다.²⁻⁴ 그리고 안과 영역에서는 유리체강내 주입으로 연령관련황반변성, 근시에 동반된 맥락막 신생혈관, 당뇨병망막병증에서 발생한 황반부종, 황반부종을 동반한 망막분지정맥폐쇄 및 망막중심정맥폐쇄 등의 질환에서 효과가 보고되고 있다.⁵⁻⁹ 전신적으로 베바시주맵을 사용하였을 때 알려져 있는 부작용으로는 고혈압, 혈전증(arterial-venous thrombosis), 출혈, 위장관 천공, 단백뇨 등이 있고,¹⁰ 드물지만 혈소판 감소증이 있다는 보고가 있다.¹¹⁻¹³ 유리체강내 베바시주맵 주입 후 알려져 있는 부작용으로는 안내염, 유리체출혈, 망막열공, 망막박리 등이 있으나,¹⁴ 전신적인 부작용의 발생 빈도는 매우 낮고 특히 혈소판감소에 대해서는 보고된 바가 없다. 본 저자들은 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종 환자에게 유리체강내 베바시주맵 주입 후 무증상의 가역적 혈소판감소가 발생한 사례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

52세 여자 환자가 2개월 전부터 시작된 우안 시력 저하 및 시야 호림 증상으로 내원하였다. 7년 전 고혈압을 진단 받은 병력이 있었고, 4년 전부터 만성 신부전으로 주 3회, 1회당 4시간 내외로 일정하게 혈액투석을 받고 있었다. 이외 다른 전신 질환 및 안과적 질환의 병력은 없었다. 혈액투석 시 체외순환을 위한 항응고제로 헤파린을 사용하고 있었고 평소에 아스피린을 복용하고 있었다. 혈액투석을 받으면서 4주마다 정기적으로 전혈검사(complete blood count, CBC)를 포함한 혈액검사를 시행하고 있었다. 안과 내원 전 마지막으로 시행한 혈액검사 소견은 혈색소 10.6 g/dL (정상 12.0-16.0 g/dL), 백혈구 $3.02 \times 10^3/\mu\text{L}$ (정상 $4-10 \times 10^3/\mu\text{L}$), 혈소판 $146 \times 10^3/\mu\text{L}$ (정상 150-450 $\times 10^3/\mu\text{L}$), 혈액요소질소(blood urea nitrogen) 67.4 mg/dl (정상 8-22 mg/dl), 크레아틴(creatinine) 9.03 mg/dl (정상

■ Received: 2013. 5. 4. ■ Revised: 2013. 6. 13.

■ Accepted: 2013. 9. 8.

■ Address reprint requests to Jong Hyun Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Inje University Ilsan Paik
Hospital, #170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-760, Korea
Tel: 82-31-910-7240, Fax: 82-31-911-7241
E-mail: ophtha@naver.com

* This study was supported by the research fund of Inje University.

0.5–1.2 mg/dl), 칼륨 5.6 mEq/L (정상 3.5–5.1 mEq/L)이었다. 4년간 혈액투석을 받으면서 정기적으로 시행했던 혈액검사 결과들은 항상 이와 큰 차이가 없었다. 환자는 내원 전까지 내과에만 정기적으로 경과 관찰하였고 타과 진료는 받지 않았다. 내원 당시 나안 시력은 우안 0.08, 좌안 0.9였으며 최대교정시력은 우안 0.2, 좌안 1.0 이었고, 비접촉안압계로 측정된 안압은 정상이었다. 전안부 세극등현미경 검사에서 관찰되는 특이 소견은 없었다. 안저검사서 우안 상부의 화염상 망막출혈과 황반부종 소견이 관찰되었고, 빛간섭단층촬영검사서 우안 황반부종을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 이에 우안의 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종으로 진단하였다. 황반부종 및 시력 호전을 위해 유리체강내 베바시주입(1.25 mg/0.05 ml)을 시행하였고, 주입 직후 망막정맥폐쇄와 관련하여 일반적인 혈액검사를 포함한 심혈관계질환 및 혈액질환 관련 전신적 검사를 시행하였다. 검사 소견은 혈색소 11.1 g/dL, 백혈구 $2.82 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈소판 $145 \times 10^3/\mu\text{L}$, 프로트롬빈시간(prothrombin time) 12.9초(정상 10–14초), 활성화부분트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time) 34.7초(정상 25–40초), 항트롬빈 III (antithrombin III) 112% (정상 75–125%), 제VII 인자 활성도(Factor VII activity) 160% (정

상 70–130%), 혈액요소질소 65 mg/dl, 크레아틴 8.96 mg/dl, 칼륨 5.2 mEq/L, 호모시스테인(homocysteine) 15.83 $\mu\text{mol/L}$ (정상 5.08–15.39 $\mu\text{mol/L}$)이었다. 4주 후 내원시 시행한 혈액검사서 혈소판 $142 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 이전과 큰 차이 없었고 다른 검사 소견도 이전과 비슷하였다. 황반부종이 완전히 호전되지 않아 유리체강내 베바시주입 주입을 1회 추가적으로 시행하였다.

4주 후 내원시 교정시력 우안 0.8, 안저검사 및 빛간섭단층촬영검사서 황반부종 호전 소견을 보였으나(Fig. 1), 혈액검사서 혈소판이 $112 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 감소되었다. 다른 혈액검사 결과는 이전과 큰 차이가 없었고 비출혈, 자반증 등의 증상 및 징후는 없었다. 안과적으로는 혈액검사 결과에 대해 큰 의미를 두지 않았으나, 내과에서는 이전부터 지속적으로 있던 정도의 혈소판 감소증에서 보다 더욱 의미 있게 혈소판감소가 발생한 것으로 판단하고 원인 규명 및 주의깊은 경과관찰을 위해 좀 더 짧은 간격으로 혈액검사를 실시하였다. 환자의 안과적 증상 및 징후가 개선되었기 때문에 안과적으로는 이후 8주간 유리체강내 베바시주입 주입을 시행하지 않으면서 경과 관찰하였다. 3주 간격으로 시행한 혈액검사서 혈소판 $95 \times 10^3/\mu\text{L}$, $86 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 계속 감소되었으며, 경과 관찰 도중 내과 판단에 따라 혈액

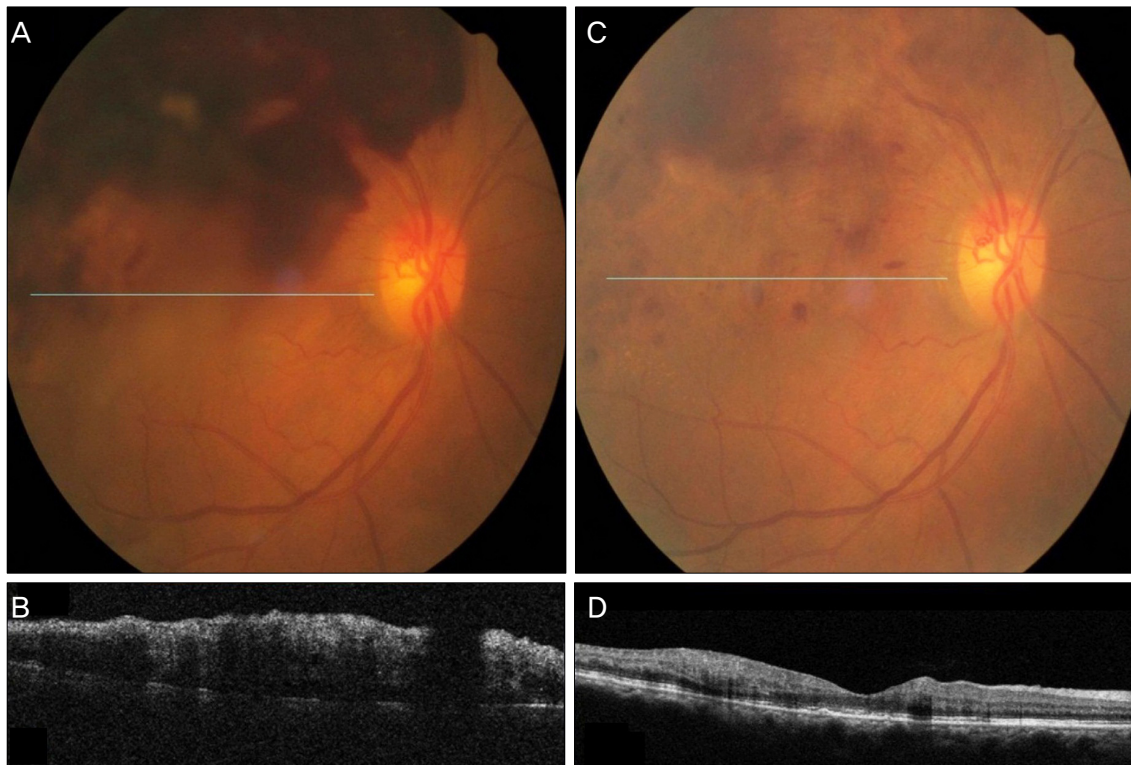


Figure 1. Fundus photography (A) and optical coherence tomography (OCT) (B) of the right eye show flame-shaped hemorrhage and macular edema in branch retinal vein occlusion (BRVO) at the initial visit. Fundus photography (C) and OCT (D) show improving state of macular edema in BRVO after the second intravitreal bevacizumab injection (IVBI).

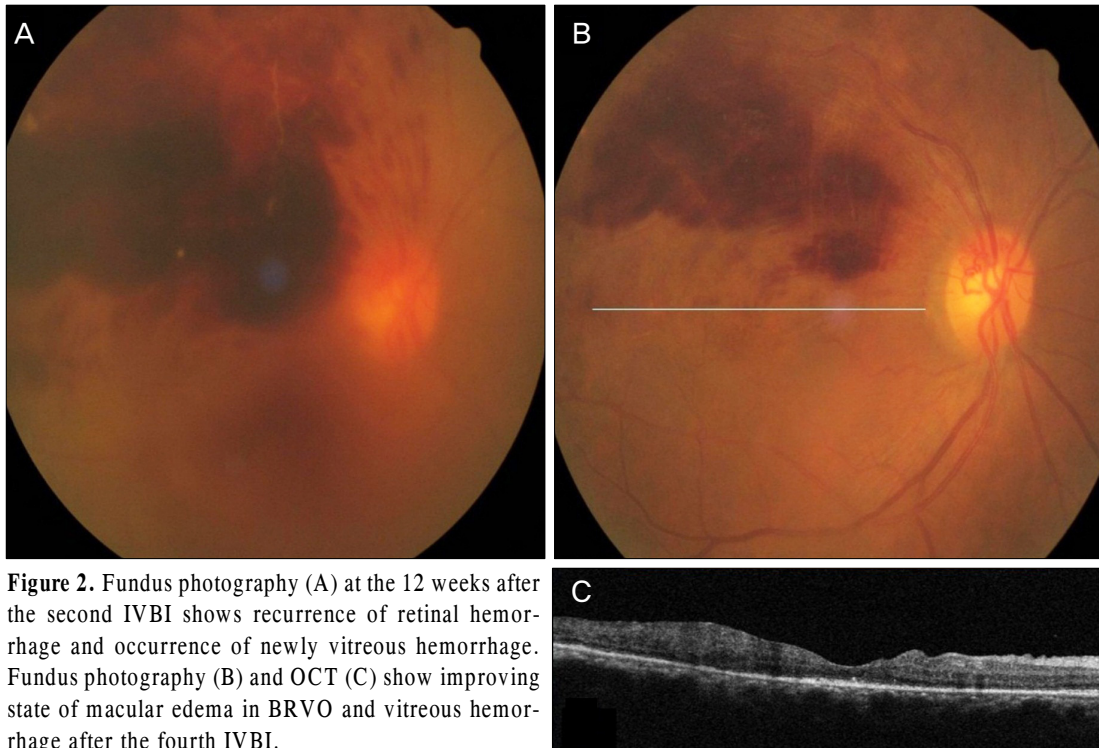


Figure 2. Fundus photography (A) at the 12 weeks after the second IVBI shows recurrence of retinal hemorrhage and occurrence of newly vitreous hemorrhage. Fundus photography (B) and OCT (C) show improving state of macular edema in BRVO and vitreous hemorrhage after the fourth IVBI.

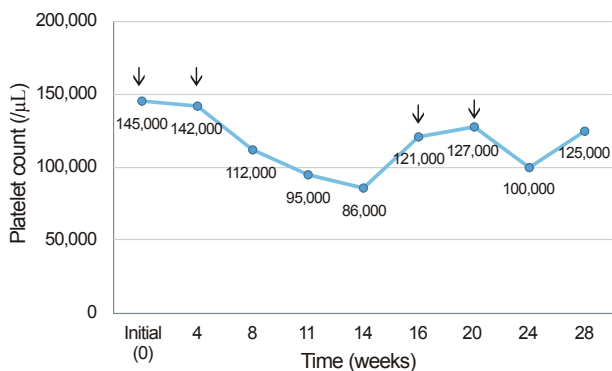


Figure 3. Changes in platelet count in relation to treatment with bevacizumab. Arrows indicate IVBI (1.25 mg/0.05 ml).

투석은 유지하면서 지속적으로 복용 중이던 아스피린을 중단하였다. 내과에서는 혈소판감소가 의미있는 것으로 판단하였으나 특별한 내과적 원인을 규명할 수 없었기에 안과적으로 유리체강내 베바시주맵 주입이 혈소판감소의 원인으로 가능한 지에 대하여 문의하였다. 이에 안과적으로 불 명확하지만 유리체강내 베바시주맵 주입이 원인일 수도 있음을 고려하면서 환자를 계속 경과 관찰하였다.

2회째 유리체강내 베바시주맵 주입 12주 후 내원시 시행한 혈액검사에서 혈소판 $121 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 증가되었으나, 교정시력 우안 0.02로 저하되었고 안저검사에서 우안의 망막 재출혈 및 유리체출혈이 발생하였다(Fig. 2). 출혈을 호전시키기 위해 유리체강내 주입을 계획하였다. 베바시주맵

주입이 혈소판감소의 원인일 가능성을 배제할 수 없었기 때문에 베바시주맵 대신 유리체강내 덱사메타손 삽입물(Dexamethasone intravitreal implant; Ozurdex®, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA)을 주입하려 하였으나, 고가의 비용 문제로 환자가 거부하였다. 이에 환자에게 베바시주맵에 의한 혈소판감소가 재발할 수 있음을 인지시킨 후 환자 동의 하에 다시 베바시주맵을 주입하였다. 4주 후 내원시 시행한 혈액검사에서 혈소판 $127 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었고 안저검사에서 이전보다 호전되었으나 여전히 황반부종 소견 보여 유리체강내 베바시주맵을 재주입하였다. 4주 후 교정시력 우안 0.4, 안저검사에서 유리체출혈 호전되었고 빛간섭단층촬영검사에서 황반부종 호전되었으나(Fig. 2), 혈액검사에서 혈소판 $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ 으로 또 다시 감소되었다. 환자는 계속 혈액투석을 받으면서 아스피린은 중단한 상태였다. 내과에서는 다시 의미있게 발생한 혈소판감소에 대한 내과적 원인을 찾을 수 없어 안과적으로 문의하였다. 이에 다시 유리체강내 베바시주맵 주입을 중단하고 8주동안 경과 관찰하고 시행한 혈액검사에서 혈소판 $125 \times 10^3/\mu\text{L}$ 로 다시 증가되었다(Fig. 3).

고 찰

혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 결합하여 작용을 억제하는 인간단클론 항체인

베바시주입은 원래 전이성 결장암에서 5-플루오로우라실 (Fluorouracil, FU)과 함께 전신적 항암치료의 보조 요법으로 개발되었다.^{15,16} 전신 투여 때 주요 부작용은 약제와 관련되어 고혈압과 혈전 색전 위험이 증가된다는 점이다. 이 밖에도 심혈관, 뇌혈관 질환 등 전신 부작용들은 많지만 혈소판감소 사례는 보고된 바가 드물다. Leal and Robins¹¹는 재발성 고악성도 교종(recurrent high-grade glioma) 환자에서 베바시주입으로 인한 가역적인 혈소판 감소증(reversible thrombocytopenia)이 무증상으로 발생한 사례를 보고하였고, Kumar et al¹²은 결장 선암증(adenocarcinoma of colon) 환자에서 베바시주입으로 인한 혈소판 감소증이 발생하여 흑색변, 비출혈 증상이 나타난 사례를 보고하였다. 그리고 Dior et al¹³은 결장직장암 환자에서 베바시주입으로 인한 심한 혈소판 감소증(severe thrombocytopenia)이 발생한 사례를 보고하였다. 이와 같이 혈소판감소가 보고된 사례들은 모두 베바시주입을 5 mg/kg 이상의 용량으로 2주 간격, 10주기(cycle) 이상 전신 투여하였을 때 발생하였으나, 본 증례의 경우에는 일반적으로 안과 영역에서 사용하는 용량(1.25 mg/0.05 ml)을 유리체강내 주입하였을 때 혈소판감소가 발생한 사례로 전신 주사 용량과 비교하여 약 400배나 적고, 4주 간격으로 2회 주입하였을 때 발생하였으므로 전신 주사에 비해 치료 간격도 길었다.

유리체강내 베바시주입 주입 후 발생하는 부작용의 대부분은 안내염, 포도막염, 유리체출혈, 망막열공, 망막박리 등으로 눈에 국한된 소견이고 전신 부작용은 드물게 발생하는 것으로 알려졌다. Fung et al¹⁷이 12개국 70군데 기관으로부터 5,228명 환자를 대상으로 7,113회 주사를 시행한 결과를 인터넷을 통해 조사한 결과, 혈압상승, 뇌졸중, 심근경색, 사망 등 전신 부작용이 있었으나 모두 0.21%를 넘지 않아 그 빈도가 매우 낮았고 혈소판감소 사례는 없었다. 이와 같이 유리체강내 베바시주입 주입 후 발생한 혈소판감소는 아직 보고된 바가 없다.

만성신부전 환자에서 장기간의 혈액투석은 저혈압, 근경련, 투석불균형증후군, 간질발작 등 여러 가지 합병증을 야기할 수 있다.¹⁸ 혈액투석 환자는 투석 시 체외순환을 위해 항응고요법을 필요로 하며 항응고제로 헤파린이 가장 많이 사용되고 있는데 이로 인해 유발되는 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia)이 발생할 수 있는 것으로 알려졌다. 이는 헤파린의 직접적인 작용에 의한 1형이나 면역 매개에 의한 2형 모두 헤파린 투여 2주 이내에 발생하는 것으로,^{19,20} 본 증례의 경우와는 무관하다고 판단된다.

아스피린은 가장 널리 쓰이는 항혈소판제제로 혈소판의 응집을 방해하지만 일반적으로 혈소판 숫자에는 영향을 미

치지 않는 것으로 알려졌다. 아스피린을 복용하였을 때 혈소판 감소증이 발생한 사례가 아주 드물게 보고된 바 있으나,²¹ 이는 또 다른 항혈소판제인 클로피도그렐(clopidogrel)도 복용하였던 사례이고 게다가 본 증례의 경우에는 아스피린을 중단한 이후에도 혈소판감소가 재발하였으므로 이와 무관하다고 생각한다.

유리체강내로 베바시주입이 주입되면 1일만에 전신 혈류로 투과되어 혈관내피성장인자와 결합하여 혈중 혈관내피성장인자 농도가 낮아지고 적어도 1개월동안은 주입 전에 비해 혈관내피성장인자 혈중 농도가 낮게 지속된다.²² 이와 같이 베바시주입과 결합하는 혈관내피성장인자는 혈액 성분 중 혈소판에 대부분 집중되어 있다.²³ 그리고 Verheul et al²⁴은 7명의 암 환자를 대상으로 베바시주입을 전신 투여하였을 때, 투여 8시간 후 혈소판에 흡수된 베바시주입이 혈소판 혈관내피성장인자를 완전히 중화(complete neutralization)시킨다는 것을 보고하였다.

혈소판감소를 일으키는 기전에 대해서 몇 가지가 보고된 바 있다. Meyer et al²⁵은 쥐 모델을 통해 베바시주입 면역 복합체가 직접적으로 혈소판 응집 및 탈과립을 유발하여 혈소판감소를 일으키거나, 베바시주입-혈관내피성장인자 결합체가 헤파린의 존재 하에 면역 매개 반응을 일으켜 2형 헤파린 유발 혈소판 감소증과 유사한 기전으로 혈소판감소를 일으킬 것이라고 보고하였다. 본 증례의 환자의 경우 혈액투석을 받고 있었기 때문에 2가지 기전 모두 가능할 수 있는 상태였다. 그리고 Kumar et al¹²은 베바시주입이 혈소판의 기능 장애(dysfunction) 및 소모(consumption)를 야기해 혈소판 반감기를 단축시켜 혈소판감소가 일어날 것이라고 보고하였다. Kumar et al¹²이 보고한 환자의 경우 골수에서의 보상기전을 넘어서 혈소판 감소증이 있어 스테로이드 등의 여러 가지 치료가 필요하였으나, 본 증례의 경우에는 특별한 치료 없이 혈소판감소가 회복되었다. 또한 골수억제나 골수 침범에 의해 이차적으로 혈소판감소가 발생할 수 있으나,²⁶ 이러한 경우에는 매우 심한 혈소판 감소증이 나타나기 때문에 본 증례의 경우에는 면역 매개성 혈류내 혈소판 파괴(immune-mediated peripheral destruction of platelets)에 의한 혈소판감소 가능성이 높다고 생각할 수 있다.

유리체강내 베바시주입 주입은 보통 4-6주, 길게는 8주 간격으로 시행한다. 본 증례에서는 출혈 및 황반부종의 정도가 심하여 빠른 호전을 위해 비교적 짧은 4주 간격으로 주입하였다. 그렇기 때문에 1회 주입 효과가 전부 없어지기 전에 다음 주입 효과가 누적되어 단순히 1회 주입 효과 이상의 영향을 주었을 것으로 생각할 수 있고, 2차례 발생한 혈소판감소 모두 유리체강내 베바시주입 2회 주입 이후 발

생한 것으로 미루어볼 때 최소한 1회 용량 이상의 누적 용량이 필요하다고 판단할 수 있다. 또는 2차례 혈소판감소 모두 1회 주입 이후 4주째 시행한 혈액검사에서 발견되지 않다가 8주째 시행한 검사에서 확인되었으므로, 1회 주입 이후 일정 기간이 지난 다음 발생한 부작용으로 생각할 수도 있다. 그리고 전신 투여 용량에 비해 매우 적은 용량으로 발생한 혈소판감소이었기 때문에 정도의 혈소판감소가 나타난 것으로 생각되고, 이에 따라 무증상이면서 별다른 치료 없이 혈소판 숫자가 증가되었을 것이다. Kumar et al¹²과 Dior et al¹³이 보고한 혈소판감소에서는 베바시주맙 투여 이후 1-2개월 안에 혈소판 숫자가 회복되었으나 본 증례의 경우에는 혈소판 숫자 회복까지 2-3개월이 소요되었다. 이는 Kumar et al¹²과 Dior et al¹³의 증례와는 다르게 본 증례의 환자는 만성 신부전이 있기 때문에 여과율 (clearance)이 낮아 베바시주맙의 체내 잔존 기간이 연장되어 회복기간이 더 길어졌을 것으로 추정된다. 그러나 이와 같이 소량의 베바시주맙 주입이 혈소판감을 일으키는 사례들에 대한 더 많은 수의 연구가 향후 필요할 것으로 생각한다.

본 증례의 경우 안과 영역에서 관심을 갖지 않고 지나칠 수도 있었던 환자였다. 이전부터 정도의 혈소판 감소증이 있었지만 그동안 혈소판 숫자는 큰 변화 없이 유지되었고 비출혈, 자반증 등의 혈소판감소 관련 증상도 나타나지 않았기 때문에 이에 대해 안과적으로는 특별히 주의를 기울이지 않았다. 그러나 내과에서 급변에 발생한 혈소판감을 의미있다고 판단하였고 이에 대한 내과적 원인을 찾을 수 없어 안과적 문의를 하였다. 내과 영역에서도 베바시주맙 투여로 인한 혈소판감소 사례는 드물지만 희박한 가능성을 배제하지 않고 안과적 문의를 하였기에 본 저자들이 유리체강내 베바시주맙 주입과 혈소판감소의 관련성에 대해 관심을 가질 수 있었다. 그러므로 유리체강내 베바시주맙 주입을 시행받는 내과 환자들에서 전신적 문제점이 발견되고 이에 대한 내과적 원인을 찾을 수 없는 경우, 내과 의사가 안과적 처치와 전신적 문제의 연관성에 대해 의심하고 안과적 문의를 할 필요가 있을 것으로 생각한다. 안과 의사 역시 유리체강내 베바시주맙 주입 이후 새로이 발생한 전신적 문제가 안과적 원인일 수도 있음을 배제하지 않고 내과 의사와 긴밀히 협력하여 관찰할 필요가 있을 것으로 생각한다.

결론적으로 베바시주맙 전신 투여 이후 발생한 혈소판감소에 대한 보고는 이전에도 있었으나 망막분지정맥폐쇄에 합병된 황반부종 환자에게 유리체강내 베바시주맙 주입 후 발생한 가역적 혈소판감을 경험한 예는 이전의 보고가 없었기에 의미가 있을 것으로 생각하며, 앞으로 유리체강내

베바시주맙 주입 후 혈소판감소가 발생한 경우 유리체강내 베바시주맙 주입이 원인이 될 수 있음을 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400.
- 2) Schutz FA, Jardim DL, Je Y, Choueiri TK. Haematologic toxicities associated with the addition of bevacizumab in cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47:1161-74.
- 3) Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. *Oncologist* 2010;15:819-25.
- 4) Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:487-94.
- 5) Astam N, Batioğlu F, Ozmert E. Short-term efficacy of intravitreal bevacizumab for the treatment of macular edema due to diabetic retinopathy and retinal vein occlusion. *Int Ophthalmol* 2009;29:543-8.
- 6) Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695.e1-15.
- 7) Funk M, Kriechbaum K, Prager F, et al. Intraocular concentrations of growth factors and cytokines in retinal vein occlusion and the effect of therapy with bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1025-32.
- 8) Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2008;92:351-5.
- 9) Mandal S, Venkatesh P, Sampangi R, Garg S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) as primary treatment for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol* 2007;17:620-6.
- 10) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- 11) Leal T, Robins HI. Bevacizumab induced reversible thrombocytopenia in a patient with recurrent high-grade glioma: a case report. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:399-401.
- 12) Kumar J, Bhargava M, Aggarwal S. Bevacizumab-induced reversible thrombocytopenia in a patient with adenocarcinoma of colon: rare adverse effect of bevacizumab. *Case Rep Oncol Med* 2012;2012:695430.
- 13) Dior M, Coriat R, Mir O, et al. A rare hematological adverse event induced by bevacizumab: severe thrombocytopenia. *Am J Med* 2012;125:828-30.
- 14) Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, et al. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2011;152:266-72.
- 15) Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bava-cizumab combination therapy. *Oncology* 2005;69 Suppl 3:25-33.
- 16) Skillings JR, Johnson DH, Miller K, et al. Arterial thromboembolic events (ATEs) is a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:3019.

- 17) Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.
- 18) Comstock TJ. Renal dialysis. In: Young LY, Koda-Kimble MA, eds. *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs*, 6th ed. Vancouver: WA, 1995; v. 31. chap. 1-15.
- 19) Warkentin TE, Kelton JG. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med* 1996;101:502-7.
- 20) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J* 1995;332:1330-5.
- 21) Hu Y, Yuan M, Lu X. Thrombocytopenia induced by both aspirin and clopidogrel in the same patient. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51:228-31.
- 22) Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2010;94:1215-8.
- 23) Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS. Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer* 2007;97:978-85.
- 24) Verheul HM, Lolkema MP, Qian DZ, et al. Platelets take up the monoclonal antibody bevacizumab. *Clin Can Res* 2007;13:5341-7.
- 25) Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mice. *J Thromb Haemost* 2009;7:171-81.
- 26) Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, et al. Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 2006;81:193-8.

=ABSTRACT=

Thrombocytopenia after Intravitreal Bevacizumab Injection for Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion

Soo Han Lee, MD, Lock Hyun Ju, MD, Jung Hoon Yum, MD, Jin Hyoung Kim, MD, PhD,
Doh Hyung Lee, MD, PhD, Jong Hyun Lee, MD, PhD

Department of Ophthalmology, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Ilsan, Korea

Purpose: To report a rare case of thrombocytopenia after intravitreal bevacizumab injection (IVBI) in a patient with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO).

Case summary: A 52-year-old female presented to our clinic with complaints of visual disturbance in her right eye for 2 months. She was receiving hemodialysis therapy 3 times a week for 4 years due to chronic renal failure. Unilateral macular edema secondary to BRVO was observed on fundus examination and was confirmed with optical coherence tomography (OCT). The first IVBI was performed, and an additional injection was given 4 weeks later. Four weeks after the second injection, thrombocytopenia was present. The patient was followed up in our clinic without IVBI for 8 weeks and the platelet count recovered. Thrombocytopenia was reconfirmed after 2 additional monthly injections. After she revisited our clinic without IVBI for 8 weeks, the platelet count recovered without any treatment.

Conclusions: When a patient presents with thrombocytopenia after IVBI with macular edema in BRVO, thrombocytopenia due to IVBI should be considered as a possible diagnosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(11):1788-1793

Key Words: Branch retinal vein occlusion, Intravitreal bevacizumab, Macular edema, Thrombocytopenia

Address reprint requests to **Jong Hyun Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Inje University Ilsan Paik Hospital
#170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 411-760, Korea
Tel: 82-31-910-7240, Fax: 82-31-911-7241, E-mail: ophtha@naver.com