

급성 림프구성 백혈병 환자에서 황반부종을 동반한 망막중심정맥폐쇄에 대한 방사선치료 1예

Radiation Therapy for Central Retinal Vein Occlusion with Macular Edema in Acute Lymphocytic Leukemia

이주연¹ · 임도훈² · 정철원³ · 김상진¹

Ju Yeon Lee, MD¹, Do Hoon Lim, MD, PhD², Chul Won Jung, MD, PhD³, Sang Jin Kim, MD, PhD¹

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 안과학교실¹, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학교실², 성균관대학교 의과대학
삼성서울병원 내과학교실 혈액종양내과분과³

Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine², Seoul, Korea

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine³, Seoul, Korea

Purpose: Central retinal vein occlusion (CRVO) as a complication of acute leukemia has rarely been reported. Here, we report a favorable outcome of radiation therapy for CRVO with severe macular edema in a patient with acute lymphocytic leukemia (ALL).

Case summary: A 21-year-old female presented with acute visual loss in the left eye and headache. Best-corrected visual acuity in the left eye was 0.3. Fundus examination showed some hemorrhagic spots in the right eye and flame-shaped retinal hemorrhage, tortuous retinal vessels, and a retinal infiltrative lesion in the left eye. Fluorescein angiography revealed CRVO in the left eye and severe central macular edema was observed by optical coherence tomography. Hematologic study revealed ALL. Even after leukapheresis and commencement of systemic chemotherapy, fundus findings showed no remarkable change. She was given low dose (400 cGy) ocular external beam radiation therapy (EBRT). Three days after EBRT, macular edema, fundus infiltration, and visual acuity improved dramatically. Visual acuity improved to 0.4 and to 0.8 at 1 month and 1 year after EBRT respectively.

Conclusions: Early start of EBRT after diagnosis could lead to good visual prognosis. EBRT showed rapid resolution of macular edema associated with CRVO in a patient with ALL. Low dose EBRT may be considered as a suitable treatment option for CRVO associated with leukemia.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(1):134-137

Key Words: Acute lymphocytic leukemia, Central retinal vein occlusion, Radiation therapy

■ Received: 2014. 6. 27. ■ Revised: 2014. 8. 29.

■ Accepted: 2014. 12. 20.

■ Address reprint requests to **Sang Jin Kim, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Samsung Medical Center,
#81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-6775, Fax: 82-2-3410-0074
E-mail: sangjinkim@skku.edu

* This study was presented as a poster at the 106th Annual Meeting
of the Korean Ophthalmological Society 2011.

백혈병은 백혈구의 비정상적 증식을 보이는 신생물성 혈액질환으로 다양한 종류의 백혈병에서 안구의 여러 조직이 침범될 수 있다고 알려졌다. 백혈병 환자에서 안구를 침범하는 소견은 만성 골수성 백혈병보다 급성 골수성 백혈병 환자에서 유의하게 높게 관찰되었고,¹ 최대 66%까지 보고된 바 있다.² 안저의 변화로는 망막내출혈, 정맥의 확장과 구불거림, 면화반 등이 가장 흔하게 보고되고 있으며 유리체출혈, 시신경 침윤, 망막중심정맥폐쇄 등도 드물게 발생

© 2015 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article 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.

한다고 알려졌다.¹ 이 중 망막중심정맥폐쇄는 매우 드물게 보고되고 있으며 한 연구에서는 백혈병 환자의 1%만이 이러한 합병증을 보였다고 보고하였다.¹ 그렇지만 백혈병에 동반된 망막중심정맥폐쇄 및 그로 인한 황반부종의 치료 방법에 대해서는 현재까지 보고된 바 없다. 본 논문에서는 급성 백혈병 초기에 심한 황반부종을 동반한 망막중심정맥

폐쇄 소견을 보인 환자에서 저용량 방사선치료로 빠르게 호전된 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

특이 병력 없는 21세 여성 환자가 10일 전 시작된 좌안의

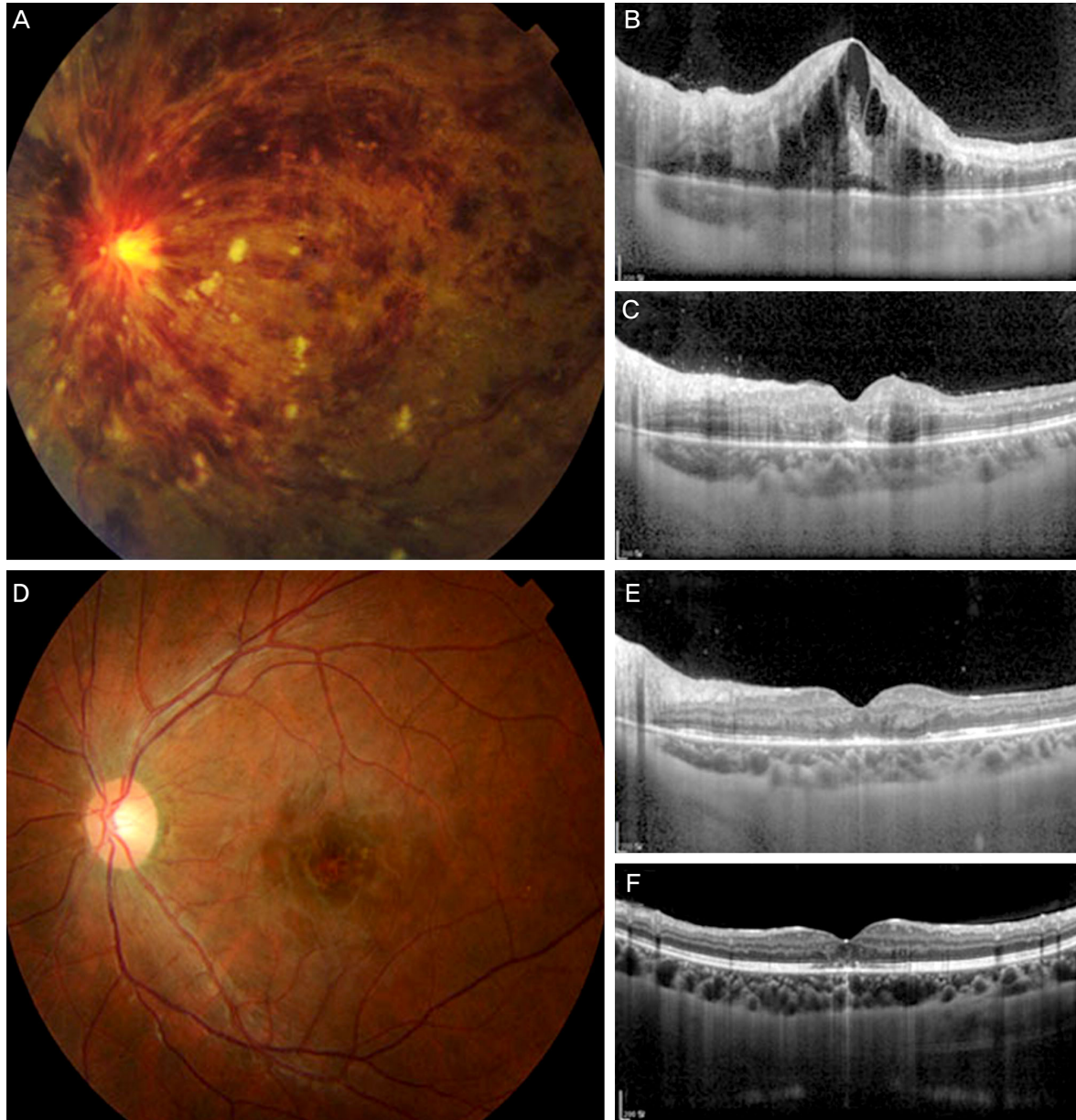


Figure 1. 21-year-old female patient presented with acute visual loss of left eye. Best corrected visual acuity in the left eye was 0.3. (A) Fundus photo showed a few hemorrhagic spots in the right eye and flame-shaped retinal hemorrhage, dilated and tortuous retinal vessels, retinal infiltrative lesion in the left eye. (B) Central macular thickness was over 1000 μm measured by optical coherence tomography (OCT). (C) Three days after ocular external beam radiation therapy (EBRT), prompt resolution of macular edema was observed on OCT. (E) One month after EBRT, nearly complete resolution of macular edema was observed on OCT. (F) At the last visit (one year after EBRT), macular edema was totally resolved except photoreceptor inner and outer segment defect. (D) At the last visit, fundus photo showed disappearance of retinal hemorrhage and retinal infiltrative lesion.

시력저하로 내원하였다. 환자는 경미한 두통 이외 별다른 전신 증상을 호소하지 않았다. 초진 시 측정한 나안시력은 우안 0.8, 좌안 안전수지 50 cm, 교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.3이었고, 전안부 검사상 특이 소견은 보이지 않았다. 그러나 우안 안저 검사상 경미한 출혈반이 관찰되었고, 좌안은 심한 망막 부종과 함께 망막 혈관의 확장과 구불거림, 다발성의 화염상 망막출혈, 망막의 침윤성 병변이 관찰되었다. 형광안저촬영에서 망막 및 전망막 출혈로 인한 일부 조영제 가림 소견이 관찰되었고 동정맥 통과시간의 연장이 관찰되었다. 빛간섭단층촬영에서 중심망막의 두께가 1000 μm 가 넘는 심한 황반부종이 관찰되었다(Fig. 1). 혈액검사에서 백혈구 수치는 16400/uL, 헤모글로빈 수치는 7.6 g/dL, 혈소판 수치는 22,000/uL로 측정되었고, 혈액도말검사에서 72%의 모세포와 1%의 비전형적 림프구 소견이 관찰되었다. 이에 골수생검을 시행하였고, 골수생검 결과에서 t(9;22); (q34;q11.2);BCR-ABL1 유전자 양성 소견으로 B세포 급성 림프구성 백혈병으로 진단받았다. 진단 후 즉시 응급으로 백혈구성분채집술을 시행하였고, daunorubicin 160 mg, vincristine 2 mg를 포함한 전신 항암치료 및 methylprednisolone 80 mg 정맥 주사를 시작하였다.

그러나 초기 전신 항암치료를 시작한 지 일주일 뒤에도 환자의 시력과 황반부종은 전혀 호전되지 않았고, 안저 소견 또한 큰 변화를 보이지 않았다. 따라서 초기 전신 항암치료에 반응하지 않는다고 판단 후, 첫 내원 8일 후 환자는 저 용량(400 cGy)의 안구외부방사선치료(ocular external beam radiation therapy)를 시행하였다. 상기 치료 3일 후 빛간섭단층촬영에서 중심망막의 두께가 413 μm 로 감소하였고, 치료 1개월 후에는 망막 출혈과 망막의 침윤성 병변이 현저하게 줄어들었으며, 빛간섭단층촬영상 황반부종도 뚜렷한 호전을 보였다(Fig. 1). 안구외부방사선치료 1개월 후 환자의 좌안 나안시력은 0.4로 측정되었고, 2개월 후에는 0.6으로 호전되었다. 안구외부방사선치료 1년 후 내원 시에 좌안 나안시력은 0.8로 초진 당시에 비해 유의하게 호전되었으며, 빛간섭단층촬영에서 황반하 외절시세포 및 내절시세포의 경미한 손상이 관찰된 것 외에는 다른 안저 이상소견도 관찰되지 않았다.

고 찰

급성 백혈병 환자의 안구 소견으로는 망막출혈, 망막혈관폐쇄, 삼출성 변화 및 이와 연관된 망막박리, 안와내 조직의 침윤 및 시신경 침윤, 시신경 유두부종과 6번 신경마비 등 다양하게 보고되었다.¹ 이 중 망막중심정맥폐쇄는 드물게 보고되었는데, 백혈병 환자 288명을 대상으로 조사한

이전 논문에서는 288명 중 오직 3명에서만 망막중심정맥폐쇄 소견이 관찰되었다고 언급하였다.¹ 이 환자들에서 망막중심정맥이 혈전으로 인해 폐쇄되는 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 일부 이전 연구에서는 백혈병 환자에서 망막중심정맥폐쇄는 혈관 내 비정상 백혈구 세포의 과다점도에 의한 것이라고 언급하였는데,³ 이러한 혈관 내 비정상 세포의 과점성(hyperviscosity)이 망막 순환을 방해하여 허혈성 변화를 야기시키고 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor)의 생산을 자극하여, 증가한 혈관내피성장인자로 인한 모세혈관 누출의 결과 황반 부종이 발생한 것이라는 의견도 있다.⁴

백혈병으로 인한 망막병증에 대한 치료법은 이미 여러 연구에서 언급되었다. 한 연구에서는 백혈병과 연관된 안질환은 항암치료에 반응하거나, 방사선치료에 반응하거나, 또는 두 가지 치료 모두에 잘 반응하기 때문에 치료 가능하다고 하였다.⁵ 이렇게 항암치료가 백혈병으로 인한 망막병증의 소견을 호전시키는 데 유용하다고 알려졌지만, 혈액-망막장벽이 항암치료제가 안구 내로 이동하는 것을 방해할 수 있기 때문에 효과가 적을 수 있다. 그에 반해 안구외부 방사선치료는 백혈구 세포가 침범한 부위에 직접적인 영향을 줄 수 있기 때문에 항암치료의 한계를 극복할 수 있다. 실제로 급성 골수성 백혈병 환자에서 망막 출혈과 황반부 침윤을 동반한 망막병증이 있는 환자에게 안구외부방사선 치료를 시행했을 경우 시력이 급격히 호전되었다는 증례가 보고된 바 있다.⁵ 그러나 백혈병과 관련된 망막중심정맥폐쇄의 치료에 관해서는 아직 보고된 바 없다.

본 증례는 백혈병과 관련된 망막중심정맥폐쇄 환자에서 전신 항암치료 후에도 호전이 없어 안구외부방사선치료를 시행한 증례로서, 망막중심정맥폐쇄 당시 유리체강내 주입술은 시행하지 않았다. 일반적으로 망막중심정맥폐쇄에 동반된 황반부종의 경우 혈관내피성장인자 억제제 또는 스테로이드를 유리체강내 주사하지만, 백혈병에 합병된 망막중심정맥폐쇄의 경우 이러한 약제의 효과나 안전성에 대해 알려진 바가 없다. 혈관내피성장인자 억제제의 경우 혈전증 등 전신적 합병증의 위험성이 제기되고 있고,⁶ 스테로이드 제제는 면역 저하 상태의 환자에게 투여 시 거대세포바이러스에 의한 망막염 등의 기회 감염의 합병증이 발생할 수 있어 본 환자에서는 1차 치료로서 고려되지 않았다.⁷ 본 증례에서 시행한 안구외부방사선치료는 심한 황반부종이 동반된 망막중심정맥폐쇄에서 황반부종을 빠르게 호전시켰고, 400 cGy의 저 용량 방사선치료를 시행했음에도 치료 후 3일 이내 빠르게 황반부종이 호전되기 시작한 것을 볼 수 있었다. 이는 안구외부방사선치료로 인해 폐쇄된 망막중심정맥 내의 비정상 백혈구 세포들이 해소되면서 망막

혈관의 순환이 회복되었기 때문으로 추정할 수 있다. 또한 환자의 병력상 망막중심정맥폐쇄가 진단된 후 비교적 이른 8일째 안구외부방사선치료가 시행되었다는 점도 빠른 시력 호전에 도움이 되었을 것이라 생각한다. 만약 안구외부방사선치료의 시작 시점이 늦어졌을 경우, 시력이나 황반부종의 빠른 호전을 기대하기 어려웠을 것이다. 이러한 안구외부방사선치료의 용량에 관해서 시행된 대조연구는 아직 없으며, 단지 백혈병망막병증의 치료를 위해 1950 cGy의 용량으로 안구외부방사선치료를 시행하였을 때 좋은 결과를 보였다는 증례 보고가 있다. 그러나 이렇게 고 용량으로 방사선치료를 시행하는 경우 백내장 및 방사선으로 인한 망막병증 등의 합병증이 발생할 확률이 높아진다. 따라서 항암치료에 반응이 없는 경우 안구외부방사선치료를 시작하고 치료 반응을 보면서 용량이 과도하게 증가하지 않도록 치료 방법과 용량을 결정하는 것이 중요하다고 생각한다. 본 증례는 앞서 발표되었던 것보다 방사선치료 후 합병증을 최소로 할 수 있는 저 용량(400 cGy)의 방사선치료로 성공적인 결과를 보였다는 데 의의를 가진다.

그러므로 본 증례를 바탕으로 볼 때, 저 용량 안구외부방사선치료는 백혈병 환자에서 심한 황반부종을 동반한 망막중심정맥폐쇄 환자에서 가능한 치료법의 한 가지로 고려될 수 있으며, 망막중심정맥폐쇄에 대한 안구외부방사선치료

의 정확한 용량과 효과를 평가하기 위해 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

- 1) Reddy SC, Jackson N, Menon BS. Ocular involvement in leukemia--a study of 288 cases. *Ophthalmologica* 2003;217:441-5.
- 2) Tseng MY, Chen YC, Lin YY, et al. Simultaneous bilateral central retinal vein occlusion as the initial presentation of acute myeloid leukemia. *Am J Med Sci* 2010;339:387-9.
- 3) Williamson TH. Central retinal vein occlusion: what's the story? *Br J Ophthalmol* 1997;81:698-704.
- 4) Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2002;120:1644-50.
- 5) Finger PT, Pro MJ, Schneider S, et al. Visual recovery after radiation therapy for bilateral subfoveal acute myelogenous leukemia (AML). *Am J Ophthalmol* 2004;138:659-62.
- 6) Semeraro F, Morescalchi F, Duse S, et al. Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration: an overview. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:785-802.
- 7) Vertes D, Snyers B, De Potter P. Cytomegalovirus retinitis after low-dose intravitreal triamcinolone acetonide in an immunocompetent patient: a warning for the widespread use of intravitreal corticosteroids. *Int Ophthalmol* 2010;30:595-7.

= 국문초록 =

급성 림프구성 백혈병 환자에서 황반부종을 동반한 망막중심정맥폐쇄에 대한 방사선치료 1예

목적: 급성 백혈병의 안구 합병증으로서 망막중심정맥폐쇄는 드물게 보고되었다. 본 증례는 급성 림프구성 백혈병 환자에서 심한 황반부종이 동반된 망막중심정맥폐쇄에 대해 저용량 방사선치료를 시행하여 좋은 결과를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 21세 여자 환자가 좌안의 급격한 시력저하와 두통을 주소로 내원하였다. 초진 당시 교정시력은 우안 1.0 좌안 0.3으로 감소되어 있었다. 안저 검사상 좌안의 망막중심정맥폐쇄 소견 및 빛간섭단층촬영상 심한 황반부종이 관찰되었다. 혈액검사에서 급성 림프구성 백혈병 진단하에 백혈구성분채집술과 항암치료를 병행했으나, 환자의 안저 소견은 호전되지 않았다. 이후 환자는 저 용량의(400 cGy) 안구외부방사선치료를 시행하였고 치료 직후 황반부종과 안저소견 및 시력은 빠르게 호전되었다. 치료 1개월 및 1년 후 좌안의 교정시력은 각각 0.4, 0.8로 회복되었다.

결론: 본 증례는 안구외부방사선치료의 빠른 치료 시작시점이 시력 호전에 영향을 주었던 증례로, 안구외부방사선치료는 백혈병에 동반된 망막중심정맥폐쇄와 황반부종에 대해 효과적인 치료법으로 고려될 수 있으며, 추후 용량 및 방사선치료의 효과에 대해 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2015;56(1):134-137〉
