

바이러스뇌수막염과 연관된 급성망막괴사 증례보고 2예

Two Cases of Acute Retinal Necrosis after Viral Meningitis

박우경 · 백지원 · 나 호

Woo Kyung Park, MD, Ji Won Baek, MD, Ho Ra, MD

가톨릭대학교 의과대학 부천성모병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Bucheon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea

Purpose: To report two cases of acute retinal necrosis following viral meningitis.

Case summary: A 52-year-old woman who has had viral meningitis presented with visual loss of right eye. Slit-lamp examination showed conjunctival injection and inflammatory cells (2+) in the anterior chamber of the right eye. Funduscopy examination showed multiple yellow-whitish spots in the peripheral retina. Fluorescein fundus angiography showed early hypofluorescence and the late vascular leak in the peripheral retina. After the patient was diagnosed with Acute retinal necrosis (ARN), intravenous acyclovir (2,100 mg/m²/day) was administered. During the treatment period, the retinal detachment of the right eye was found, so the authors performed pars plana vitrectomy. After the surgery, new retinal lesions weren't observed in both eyes during follow-up. A 57-year-old man previously treated with possible viral meningitis presented with visual loss of his right eye. Funduscopy examination showed multiple yellow-whitish spots in the peripheral retina. Fluorescein fundus angiography showed the late vascular leak in the peripheral retina. In the systemic evaluation, Herpes simplex virus and Cytomegalovirus immunoglobulin G were detected. With the impression of ARN, intravenous acyclovir (2,100 mg/m²/day) was administered. No new retinal lesions were observed in both eyes during follow-up.

Conclusions: We report rare cases of ARN occurring after viral meningitis. Uveitis in patients with recent history of meningitis should be examined carefully under the suspicion of ARN.

J Korean Ophthalmol Soc 2017;58(11):1295-1300

Keywords: Acute retinal necrosis, Meningitis, Viral meningitis

급성망막괴사(acute retinal necrosis)는 1971년에 Urayama et al¹에 의해 처음 보고된 괴사성 망막염으로, 단안을 침범하는 경우가 더 많으며, 드물게 나타나지만 발병 후 빠르게 진행하여 시력 예후는 좋지 않다. 1994년 American

Uveitis Society에서 임상소견을 바탕으로 한 급성망막괴사의 진단 기준을 제시한 것에 따르면, 1) 주변부 망막에 하나 이상의 경계가 불분명한 망막괴사, 2) 치료하지 않을 경우 급속히 진행되는 병변, 3) 측면으로의 확산, 4) 폐쇄성 소동맥 혈관병증, 5) 심한 유리체와 전방의 염증반응, 총 5가지의 소견을 보이는 경우로 정의하였다.² 급성망막괴사의 주된 병원체는 대상포진 바이러스(Varicella-zoster virus, VZV), 단순포진 바이러스(Herpes simplex virus, HSV) type 1, 2가 있으며,³ 이것은 뇌염 또는 뇌수막염을 일으키는 가장 흔한 바이러스이기도 하다. 바이러스에 의한 뇌염 이후 급성망막괴사가 발생한 증례들이 종종 보고되고 있으나,⁴⁻¹⁶ 뇌수막염 후 발생한 급성

■ Received: 2017. 4. 27. ■ Revised: 2017. 9. 11.

■ Accepted: 2017. 10. 19.

■ Address reprint requests to Ho Ra, MD

Department of Ophthalmology, The Catholic University of Korea Bucheon St. Mary's Hospital, #327 Sosa-ro, Bucheon 14647, Korea
Tel: 82-32-340-2125, Fax: 82-32-340-2126
E-mail: raho@catholic.ac.kr

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

© 2017 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.

망막괴사는 이에 비해 드물게 나타난다.¹⁶⁻¹⁹ 국내에서도 헤르페스 뇌염 후 급성망막괴사가 발생한 예를 보고한 바 있으나¹², 뇌수막염 후 발생한 경우는 아직 보고된 적이 없다. 이에 본 저자들은 최근 경험한 바이러스뇌수막염 후 급성망막괴사로 진단된 환자 2예를 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

52세 여자가 내원 3일 전부터 우안이 안개 낀 것처럼 희미하게 보이는 증상 주소로 본원에 내원하였다. 내원 3주 전 발열, 오심, 구토, 경도의 경부 강직 증상으로 감염 내과 내원, 뇌척수액 검사상 림프구의 비율이 94%로 증가하고 당은 70 mg/dL로 정상이나 단백질이 116 mg/dL로 증가해 있는 소견을 보였다. 뇌 자기공명영상에서 뇌수막의 고강도 소견을 보였다(Fig. 1). 뇌척수액 검사에서 HSV, Enterovirus, VZV의 polymerase chain reaction (PCR) 및 세균, 결핵균 배양 검사에서는 음성 결과를 보였다. 이에 뇌수막염 진단하에 levofloxacin 750 mg 정맥 주사, dexamethasone 4 mg 정맥 주사, mannitol 350 mL 정맥 주사를 치료 받고 호전되었던 과거력이 있었다. 이외의 전신 질환이나 안과적 과거력은 없었다. 안과 초진 시 최대교정시력은 우안 0.8, 좌안 1.0이었으며, 안압은 우안 19 mmHg, 좌안 13 mmHg였다. 세극등 현미경 검사에서 우안에 결막 충혈, 전방 내 염증세포 2+가 관찰되었고, 유리체의 염증

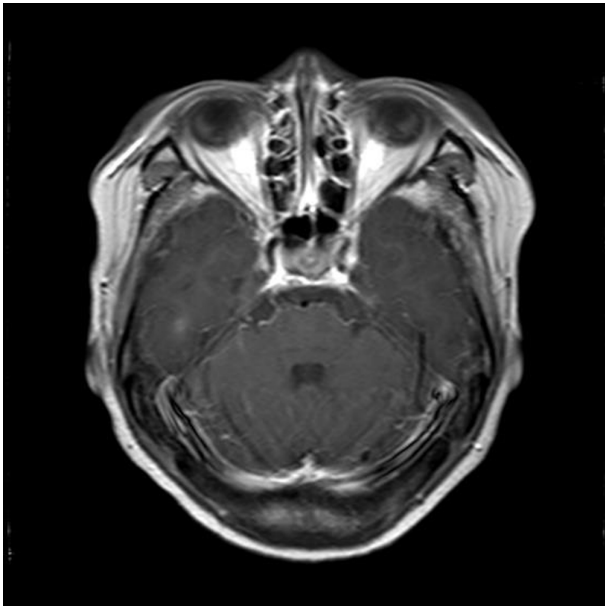


Figure 1. Brain Magnetic Resonance Imaging of 1st case patient. T1-weighted sequence following contrast consistent with meningeal enhancement representing viral meningitis.

소견도 있었다. 안저검사에서는 우안 망막 주변부에 다수의 황백색 침윤이 관찰되었다(Fig. 2A, B). 형광안저혈관조영에서 초기에는 저형광 반점이 망막 주변부에 보였고, 후기에는 망막 주변부 혈관 누출이 관찰되었다(Fig. 2C, D). 전방 천자를 통해 HSV type 1, 2, VZV, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) PCR을 시행하였고, 혈청을 통해 VZV, HSV, CMV, Toxoplasma, Toxocariosis, Anti Cardiolipin antibody (Ab), Anti Phospholipid immunoglobulin (Ig) 검사도 함께 시행하였다. 전방 천자 검사에서 검출된 것은 없었고, 전신 혈액 검사에서 HSV와 VZV의 IgM, IgG 양성 소견을 보였다. 임상 증상을 근거로 급성망막괴사 진단하 경구 Acyclovir 4,000 mg을 하루 5회 분할 복용하기 시작하였고, fluorometholone 0.1%를 6시간마다 우안에 점안하였다. 치료 2일째 우안 최대교정시력은 0.3으로 감소하였고, 전방 내 염증세포도 3+로 증가하였으며, 망막 괴사 병변도 더 진행하였다(Fig. 2E). 감염 내과에서 시행한 후속 뇌척수액 천자 검사상 뇌척수압은 정상 범위, 백혈구와 단백질 소폭 증가, 당 정상 소견의 바이러스뇌수막염을 시사하는 결과를 보여, 경구 acyclovir, prednisolone을 중단하고 입원하여 acyclovir 2,100 mg을 하루 3회 분할 복용, 정맥 주사 치료를 시작하였다. 후속 전신 혈액 검사 결과 혈중 HSV와 VZV의 IgG, IgM 항체가 모두 양성 소견을 보였고, 그 외 Human leukocyte antigen (HLA) B27, B51, antinuclear antibody (ANA), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), angiotensin converting enzyme (ACE), Toxoplasma Ig는 모두 음성이었다. 뇌척수액 HSV, VZV PCR과 전방 천자 후 시행한 HSV, VZV, CMV, EBV PCR도 모두 결과는 음성이었다. 치료 7일째 경구 prednisolone 20 mg 하루 1회 복용을 추가하였다. 치료 8일째 망막 괴사 병변은 보다 호전되었고(Fig. 2F), 경구 Aspirin 100 mg을 추가하였다. 이후 moxifloxacin 0.5%, fluorometholone 0.02% 각 4회, Atropine 2회 점안 및 경구 prednisolone 20 mg 1회, Aspirin 100 mg 1회 및 Valacyclovir 3,000 mg 하루 3회 분할 복용을 유지하며 외래 경과관찰 하였다. 우안의 망막 괴사 병변은 점차 호전되었으나 퇴원 42일 뒤 망막 박리가 발생하여 우안 유리체 절제술을 시행하였고, 그 후 안정적으로 유지 중이다.

증례 2

1달 전 후두부 두통, 어지럼증, 구역, 구토가 있어 본원 내원, 뇌척수액 천자 검사를 시행하여, 뇌척수압 소폭 상승, 당 46 mg/dL로 정상, 단백질 240.6 mg/dL로 상승 소견을 보였고, VZV PCR 양성 소견을 보여 대상포진바이

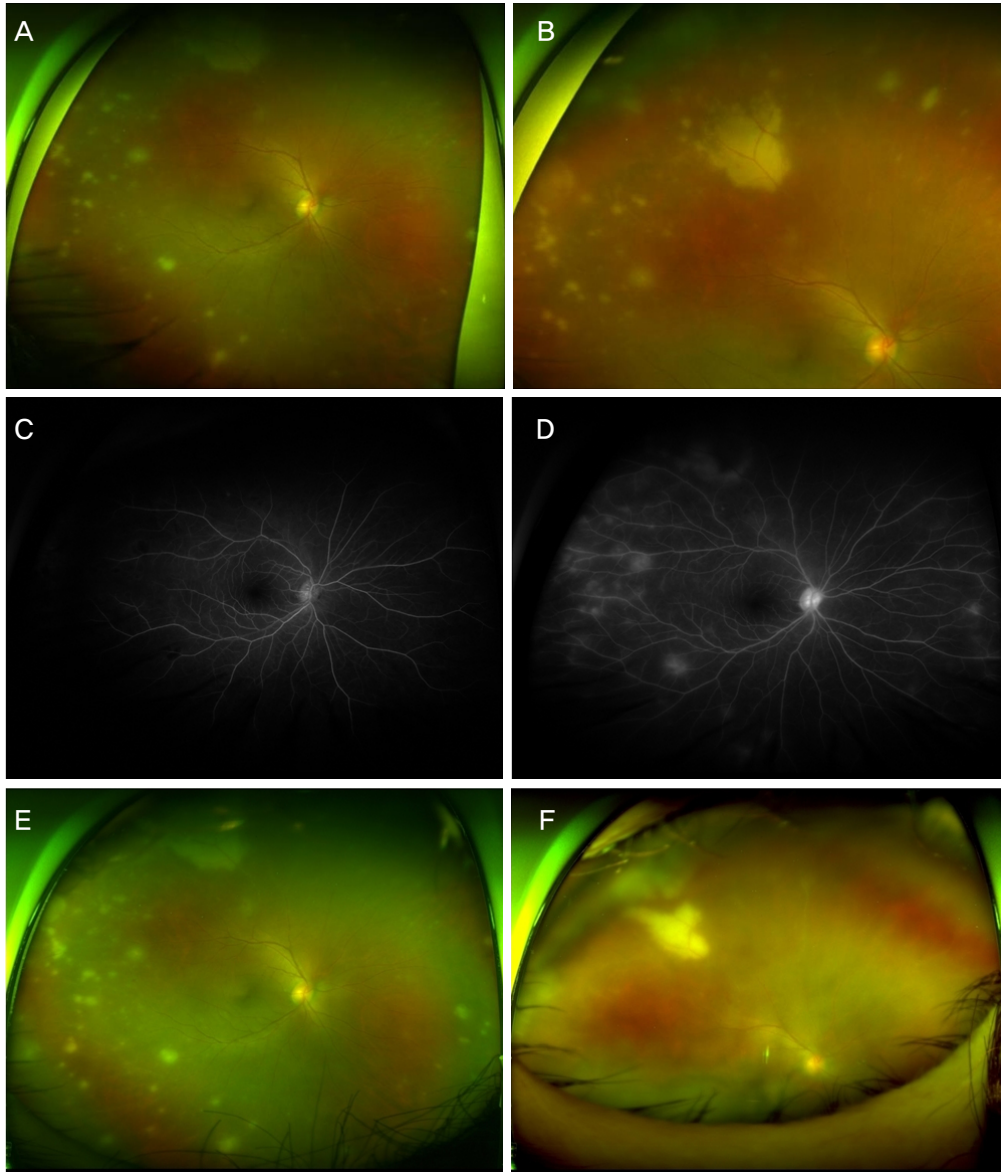


Figure 2. Ultra-widefield imaging and ultra-widefield fluorescein angiography of 1st case patient. (A, B) Initial ultra-widefield imaging showing multiple yellow-whitish spots in the peripheral retina. (C, D) Initial ultra-widefield fluorescein angiography. Early hypofluorescence (C) and late vascular leak (D) in the peripheral retina. (E) After 2 days of oral antivirals, retinal necrosis progression. (F) After 1 week of intravenous antivirals, peripheral necrotic lesions regressed.

러스에 의한 뇌수막염 진단으로 신경과에서 대증치료 받고 증상 호전되어 경과관찰 중이던 57세 남자가 내원 3일 전부터 우안 시력저하가 있어 내원하였다. 내원 당시 최대 교정시력 우안 0.8, 좌안 1.0이었으며 우안 결막 충혈, 전방 내 염증세포 1+, 안저검사상 우안 이상 소견을 보이지 않았다. Gatifloxacin 4회, prednisolone 4회 우안 점안하며 경과관찰하였다. 2주 후 최대교정시력 우안 0.25, 좌안 1.0으로 확인되었고, 우안 충혈은 줄어들었으나 전방 내 염증세포 1+, 안저 검사상 망막 주변부에 염증세포 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 형광안저혈관조영 결과 후기의 망막 주변부 혈관 누출을 보였다(Fig. 3). 전방 천자 검사에

서 검출된 것은 없었으나, 전신 혈액 검사에서 HSV와 CMV의 IgG 양성 소견을 보였다. 급성망막괴사 진단으로 acyclovir 2,100 mg 하루 3회 분할 복용 정맥 주사 치료, Gatifloxacin 4회, prednisolone 2시간마다 우안 점안하며 치료를 시행하였다. 치료 3일째 우안 최대교정시력은 0.25+2였고, 전방 내 염증세포 2+로 증가하였으며, 망막 괴사 병변도 더 진행하였다. 1주째 기존의 치료에 경구 prednisolone 60 mg/day, aspirin 100 mg 추가하였다. 이후 치료 2주째 우안 안저소견상 염증세포 침윤 감소 소견을 보여 안약 점안 유지하며, 경구 acyclovir 2,400 mg 하루 3회 분할 복용, prednisolone 15 mg 하루 1회 복용, aspirin

100 mg 치료 12주까지 사용하였다. 최대교정시력 우안 1.0, 좌안 1.0으로 확인되며 안저검사상 망막박리나 망막출혈 등은 보이지 않고 있으며 안정적으로 경과관찰 중이다(Fig. 3).

고 찰

본 두 증례는 바이러스뇌수막염과 동반하여 단안의 급성망막괴사를 보인 증례들이다. 전방 천자 검사에서는 원인 바이러스가 확인되지 않았으나, 전신 혈액검사상 첫 번째 증례는 혈중 HSV, VZV의 IgG, IgM 항체 양성, 두 번째 증례는 혈중 HSV, CMV IgG 항체 양성이고, 뇌척수액 검사상 두 증례 모두 림프구와 단백질 수치가 증가하고 당 수치가 정상 범위인 바이러스뇌수막염 소견을 보였으며, 두 번째 증례에서는 뇌척수액 검사에서 VZV PCR 양성 소견을 보였다. 전신 acyclovir 정맥 주사 치료를 통해 두 증례 모두 망막의 병변이 점차 호전된 점으로 보아, 두 증례는 바이러스뇌수막염에 의한 급성망막괴사로 진단되었다. Sjolholm-Gomez de Liano et al²⁰에 의하면 전방 천자의 민감도는 38.21%, 특이도는 75.51%였으며 음성예측

도는 32.74% ($p<0.04$)를 보였다. 본 증례들에서도 전방 천자 검사 결과가 음성이었으나 임상양상으로 급성망막괴사를 진단할 수 있었다.

이전의 연구에 의하면 뇌염과 관련되어 발생한 급성 망막괴사는 비교적 많이 보고되어 있는데 반해 뇌수막염 이후 발생한 급성 망막괴사는 드물게 보고되고 있다. Tada et al¹⁷은 바이러스뇌수막염 진단 수일 후에 발생한 급성망막괴사에 대해 항바이러스 치료로 호전되었던 증례를 보고하였다. Hirota et al¹⁸은 바이러스뇌수막염과 합병된 양안의 급성망막괴사에서 항바이러스 치료, 양안 범망막광응고술을 받은 뒤 한 안의 망막중심정맥폐쇄, 신생혈관내장이 발생하여 실명한 증례를 보고하였다. 국외에도 바이러스뇌수막염에 의한 급성망막괴사 보고는 매우 드물고, 한국에서는 아직 보고가 없어 본 증례 보고는 학술적 의미가 있을 것으로 사료된다.

Watanabe et al¹⁹은 바이러스뇌수막염 후 급성 망막괴사가 동반된 46세 환자에서 혈청 HSV type 1 IgG 양성, 망막하액에서 HSV type 1이 검출된 증례를 보고하였다. Ganatra et al¹⁶은 전방 천자 및 유리체 검체에서 시행한 DNA PCR에서 HSV type 2가 검출된 6안 중 3안의 급성

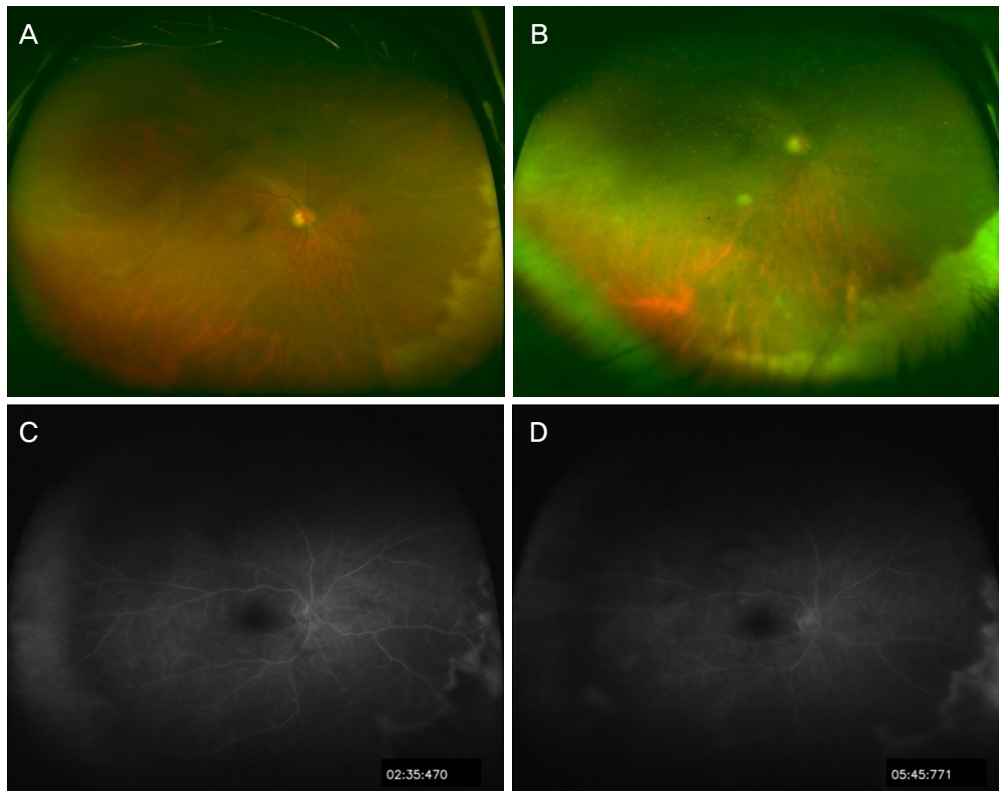


Figure 3. Ultra-widefield imaging and ultra-widefield fluorescein angiography of 2nd case patient. (A) Initial ultra-widefield imaging showing infiltration of inflammatory cells at the peripheral retina. (B) After 12 weeks of treatment, no complications like retinal detachment or retinal hemorrhage. (C, D) Initial ultra-widefield fluorescein angiography showing late vascular leak at the peripheral retina.

망막괴사 환자가 뇌수막염의 과거력이 있었다고 보고하였고, 급성망막괴사 환자에서 HSV가 중추신경계 바이러스 감염의 원인일 것이라 결론지었다. 이전 보고들에서 원인 바이러스는 모두 HSV였다. Vandercam et al²¹에 의하면 뇌염과 동반되어 발생한 급성망막괴사는 HSV type 1, 2 (57.1%)가 가장 많은 원인을 차지했다. 본 증례 보고의 두 번째 증례에서는 뇌척수액 검사에서 VZV PCR 양성으로, VZV도 뇌수막염 이후 급성망막괴사를 일으킬 수 있는 원인 바이러스라고 할 수 있겠다.

Tada et al¹⁷은 급성망막괴사 환자의 자기공명영상을 통해서 시방선, 가쪽무릎체, 시삭, 시신경 등의 변화를 관찰하였다. Atherton and Streilein²²은 한 눈의 전방에 헤르페스 바이러스를 주입한 후 반대안에서 망막괴사가 발생한 것을 관찰하여, 바이러스가 역행성 축삭이동으로 반대안의 신경절세포층, 망막에 도달하여 질환을 일으킨 것으로 보았다. 본 증례들에 있어서도, 축삭 이동경로를 통해 바이러스가 뇌로부터 망막으로 전파되어 급성망막괴사가 발생할 수 있었을 것으로 추정해 볼 수 있다.

뇌수막염 의심 환자의 1차 치료로 예방적 항생제가 주로 사용되고 항바이러스 제제의 사용은 일반적이지 않다.²³ 항바이러스 제제를 초기에 사용하지 않는 것이 아직 증상이 발현되지 않은 바이러스뇌수막염에 급성 망막괴사가 합병되는 것의 원인으로 생각해 볼 수 있다. 그러나 바이러스뇌수막염은 대증치료만으로도 조절이 되는 경우가 많고, 발병이 매우 드물기 때문에, 약물의 부작용 등을 고려했을 때 모든 뇌수막염 의심 환자에게 일차적 항바이러스 제제를 사용하는 것에는 무리가 있다. 뇌수막염 진단 후 급성 망막괴사 발병까지의 기간이 다양할 수 있기 때문에^{17,18} 안과적 평가가 간과되기 쉽다. 뇌수막염 환자에게 갑작스러운 시력저하, 눈부심, 결막충혈, 안구통증, 비문증 등의 안과적 증상이 발생하는 경우 즉각적인 안과적 진단 및 적절한 치료가 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Urayama A, Yamada N, Sasaki T, et al. Unilateral acute uveitis with retinal periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971;25:607-19.
- 2) Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol* 1994;117:663-7.
- 3) Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology* 2007;114:756-62.
- 4) Minckler DS, McLean EB, Shaw CM, Hendrickson A. Herpesvirus hominis encephalitis and retinitis. *Arch Ophthalmol* 1976;94:89-95.
- 5) Johnson BL, Wisotzkey HM. Neuroretinitis associated with herpes simplex encephalitis in an adult. *Am J Ophthalmol* 1977;83:481-9.
- 6) Gain P, Chiquet C, Thuret G, et al. Herpes simplex virus type 1 encephalitis associated with acute retinal necrosis syndrome in an immunocompetent patient. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:546-9.
- 7) Maertzdorf J, Van der Lelij A, Baarsma GS, et al. Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)--induced retinitis following herpes simplex encephalitis: indications for brain-to-eye transmission of HSV-1. *Ann Neurol* 2001;49:104-6.
- 8) Ahmadi H, Sajjadi SH, Azarmina M, Kalani H. Association of herpetic encephalitis with acute retinal necrosis syndrome. *Ann Ophthalmol* 1991;23:215-9.
- 9) Kim C, Yoon YH. Unilateral acute retinal necrosis occurring 2 years after herpes simplex type 1 encephalitis. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002;33:250-2.
- 10) Gaynor BD, Wade NK, Cunningham ET Jr. Herpes simplex virus type 1 associated acute retinal necrosis following encephalitis. *Retina* 2001;21:688-90.
- 11) Yamamoto S, Nakao T, Kajiyama K. Acute retinal necrosis following herpes simplex encephalitis. *Arch Neurol* 2007;64:283.
- 12) An TS, Kwon SI, Hwang DJ, Park IW. A case of acute retinal necrosis following herpes simplex virus (HSV) encephalitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2012;53:1186-9.
- 13) Pavésio CE, Conrad DK, McCluskey PJ, et al. Delayed acute retinal necrosis after herpetic encephalitis. *Br J Ophthalmol* 1997;81:415-6.
- 14) Hadden PW, Barry CJ. Images in clinical medicine. Herpetic encephalitis and acute retinal necrosis. *N Engl J Med* 2002;347:1932.
- 15) Bristow EA, Cottrell DG, Pandit RJ. Bilateral acute retinal necrosis syndrome following herpes simplex type 1 encephalitis. *Eye (Lond)* 2006;20:1327-30.
- 16) Ganatra JB, Chandler D, Santos C, et al. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol* 2000;129:166-72.
- 17) Tada Y, Negoro K, Morimatsu M, et al. Findings in a patient with herpes simplex viral meningitis associated with acute retinal necrosis syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1300-2.
- 18) Hirota K, Akimoto M, Katsura T. Bilateral acute retinal necrosis after herpetic meningitis. *Clin Ophthalmol* 2012;6:551-3.
- 19) Watanabe J, Ashida M, Funaki A, et al. A case of acute retinal necrosis syndrome caused by herpes simplex virus type 1. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1989;93:65-71.
- 20) Sjöholm-Gomez de Liano C, Soberon-Ventura VF, Salcedo-Villanueva G, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of anterior chamber tap in cases of bacterial endophthalmitis. *Eye Vis (Lond)* 2017;4:18.
- 21) Vandercam T, Hintzen RQ, de Boer JH, Van der Lelij A. Herpetic encephalitis is a risk factor for acute retinal necrosis. *Neurology* 2008;71:1268-74.
- 22) Atherton SS, Streilein JW. Two waves of virus following anterior chamber inoculation of HSV-1. 1987. *Ocul Immunol Inflamm* 2007;15:195-204.
- 23) Logan SA, MacMahon E. Viral meningitis. *BMJ* 2008;336:36-40.

= 국문초록 =

바이러스뇌수막염과 연관된 급성망막괴사 증례보고 2예

목적: 바이러스뇌수막염 후 발생한 급성망막괴사 2예를 보고하고자 한다.

증례요약: 3주 전 바이러스뇌수막염으로 치료 받은 52세 여자가, 3일 전 발생한 우안 시력저하를 주소로 내원하였다. 내원 당시 우안 결막 충혈, 전방 내 염증세포 2+, 유리체의 염증 소견이 관찰되었다. 안저검사상 우안 망막 주변부에 다수의 황백색 침윤이 관찰되었고, 형광안저혈관조영 결과 초기 망막 주변부 저형광 반점과 후기 혈관누출을 보였다. 급성망막괴사 진단하 Acyclovir (2,100 mg/day) 정맥 주사 치료를 시행하였다. 치료 중 망막 주변부 병변은 점차 호전되었으나, 이후 우안에 이차적인 망막박리 발생으로 유리체 절제술 시행 후 안정적으로 유지 중이다. 1달 전 후두부 두통, 어지럼증, 구역, 구토로 바이러스뇌수막염 의증으로 신경과 입원치료를 받은 57세 남자가 3일 전부터 우안 시력저하가 있어 내원하였다. 안저검사상 망막 주변부 염증세포 침윤 소견, 형광안저혈관조영 결과 후기 망막 주변부 혈관 누출, 전신검사서 Herpes simplex virus와 Cytomegalovirus의 immunoglobulin G 양성 소견을 보였다. 급성망막괴사 진단하 Acyclovir (2,100 mg/day) 정맥 주사 치료를 시행하였고 그 후 안정적인 망막 상태를 보이고 있다.

결론: 바이러스성 뇌염에 반해 바이러스뇌수막염의 이환과 연관한 급성망막괴사는 그 예가 드물다. 뇌수막염 발병 이후 급성망막괴사가 발생할 수 있으므로, 뇌수막염 과거력이 있는 환자를 진료할 때 급성망막괴사의 가능성을 염두에 두어야 할 것이다.

〈대한안과학회지 2017;58(11):1295-1300〉