

캐슬만병과 동반된 공막염 1예

Scleritis in a Patient with Castleman Disease

이재정^{1,2} · 이인호^{1,2} · 박강윤³ · 박성후^{1,2} · 이지은^{1,2}

Jae Jung Lee, MD^{1,2}, In Ho Lee, MD^{1,2}, Kang Yeun Park, MD³, Sung Who Park, MD^{1,2}, Ji Eun Lee, MD, PhD^{1,2}

부산대학교 의과대학 안과학교실¹, 부산대학교병원 의생명연구원², 인제대학교 의과대학 해운대백병원 안과학교실³

Department of Ophthalmology, Pusan National University School of Medicine¹, Yangsan, Korea

Medical Research Institute, Pusan National University Hospital², Busan, Korea

Department of Ophthalmology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine³, Busan, Korea

Purpose: To report a case of multicentric Castleman disease that presented with scleritis.

Case summary: A 42-year-old male presented with decreased visual acuity in the left eye. Castleman disease had been diagnosed 21 months before and treated with systemic steroids and combined chemotherapy. Best-corrected visual acuity (BCVA) of the left eye was 0.02 and the intraocular pressure was 42 mmHg. Scleral edema and corneal edema were noted using a slit lamp examination. The anterior chamber cell was 2+ according to Standardization of Uveitis Nomenclature criteria. The fundus was invisible due to the anterior segment lesion. After one month, scleritis developed in the right eye and the patient complained of ocular pain. Topical steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs were prescribed. Due to recurrent scleritis and anterior uveitis, cataract extraction and laser iridectomy were performed on the left eye, and systemic steroids and the antimetabolite methotrexate were started. After 9 years of follow-up, all medications were stopped and there was no recurrence of inflammation, with a BCVA of 1.0 in both eyes.

Conclusions: Treatment of a patient with scleritis accompanied with Castleman disease using systemic steroids and methotrexate resulted in a good prognosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2018;59(8):785-789

Keywords: Castleman disease, Scleritis

캐슬만병은 비전형적인 림프증식성 질환으로 연계된 조직들을 침범하는 매우 드문 질환이다.¹ 1956년 Benjamin Castleman에 의해 처음 보고되었고, 가슴샘종과 유사한 국소적인 종격동 림프절의 과증식이라고 하였다.¹ 캐슬만병은 조직학적으로 유리체-혈관형(hyaline-vascular type), 형질

세포형(plasma cell type), 혼합형(mixed cell type)의 세 가지 형태로 나눌 수 있다.² 임상적으로는 단일중심성(unicentric)과 다중중심성(multicentric) 두 가지로 분류되며 다중중심성은 다양한 장기를 침범할 수 있다.^{2,3} 캐슬만병의 안구 침범은 매우 드물지만 여러 증례 보고로 발표된 바 있으나 아직 공막염이 동반된 경우는 보고된 적이 없다. 다중중심성 캐슬만병에서 공막염이 동반되고, 장기간 경과관찰에 완전 완화를 얻었던 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

■ Received: 2018. 5. 10. ■ Revised: 2018. 5. 30.

■ Accepted: 2018. 7. 31.

■ Address reprint requests to Ji Eun Lee, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Pusan National University Hospital, #179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 49241, Korea
Tel: 82-51-240-7957, Fax: 82-51-240-7341
E-mail: jlee@pusan.ac.kr

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

증례보고

35세 남자 환자가 5일 전부터 시작된 좌안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 안과 내원 1년 9개월 전 타 병원의 혈액

종양내과에서 좌측 팔꿈치 종괴와 양측 서혜부 림프절 비대로 조직검사를 한 결과 캐슬만병이 의심되어 본원으로 전원되었고, 흉부 X-ray에서 양측 종격동 림프절 비대(Fig. 1A), 좌측 쇄골 종괴, 복부 전산화단층촬영에서 양측 신장에 다발성의 저밀도의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1B). 조직검사 결과 캐슬만병으로 진단받았으며(Fig. 1C), 전신 스테로이드 치료(prednisolone 30 mg/day 후 감량)와 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) 항암치료를 받은 병력이 있었다.

안과에 처음 내원 시 시행한 검사에서 최대교정시력은 우안 0.8, 좌안 0.02, 안압은 우안 32 mmHg, 좌안 42 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 우안은 특이 소견이 없었고 좌안 각막의 부종이 있었으며 전방 내 세포는 2+로 관찰되었다(Fig. 2). 미만성 섬모체 충혈과 함께 국소적인 공막부종이 2군데에서 관찰되었다. 안저는 우안은 특이 소견이 없었고, 좌안은 각막 부종으로 관찰되지 않았다. 좌안 전안부

포도막염과 동반된 공막염으로 진단하고 점안 스테로이드 제제 및 안압하강제로 치료를 시행하고 전신 치료를 위해 내과로 의뢰하였으나 점안제 사용 후 증상의 호전이 있어 전신 투여는 하지 않기로 하였다.

치료 시작 1개월 후 좌안 최대교정시력 0.32, 안압은 18 mmHg로 조절되었으나, 우안에서 공막염이 새롭게 관찰되고 안통을 호소하였다. 우안 최대교정시력 1.0, 안압은 30 mmHg로 측정되었으며 전안부 염증은 없었다. 그 뒤로도 양안에 간헐적인 미만성 공막염과 전안부 염증의 악화로 1% rimexolone 및 0.1% pranoprofen을 점안하였으며 좌안의 고안압증으로 dorzolamide hydrochloride/timolol maleate 및 brimonidine 점안제로 안압을 조절하였다. 초진 후 1년에 양안에 활동적인 염증 소견은 없었으나 좌안에 360도 홍채유착으로 안압상승이 지속되어 레이저홍채절개술을 시행하였다.

초진 후 3년에 좌안에 4사분면 전체에 미만성 공막염이

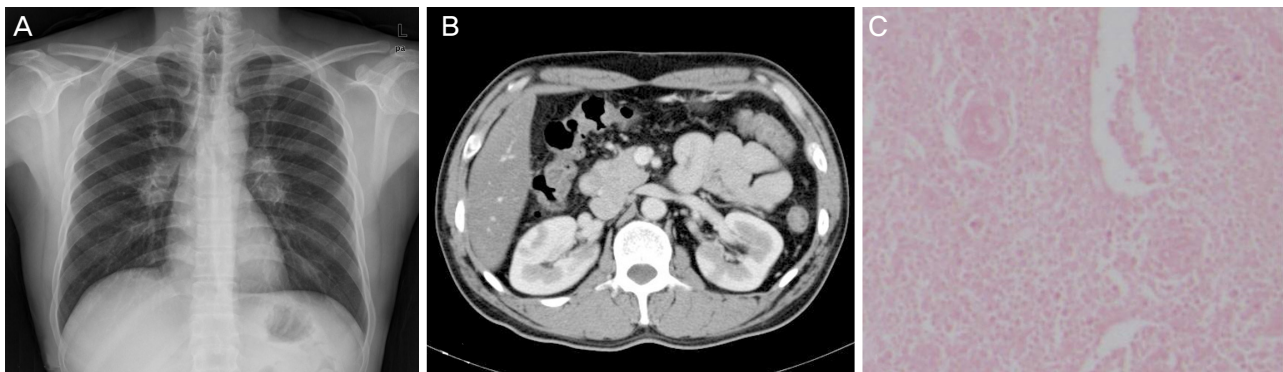


Figure 1. Clinical and pathological findings of the patient. (A) Bihilar lymphadenopathy was noted in chest X-ray. (B) Computed tomography abdomen revealed multiple low density mass in both kidneys. (C) Histopathologic finding of inguinal lymph node revealed atypically proliferative follicular hyperplasia and increased interfollicular vascularity. Hyalinized germinal center was surrounded by lymphocytes, producing the “onion-skin appearance” (hematoxylin and eosin [H&E] stain, $\times 100$).

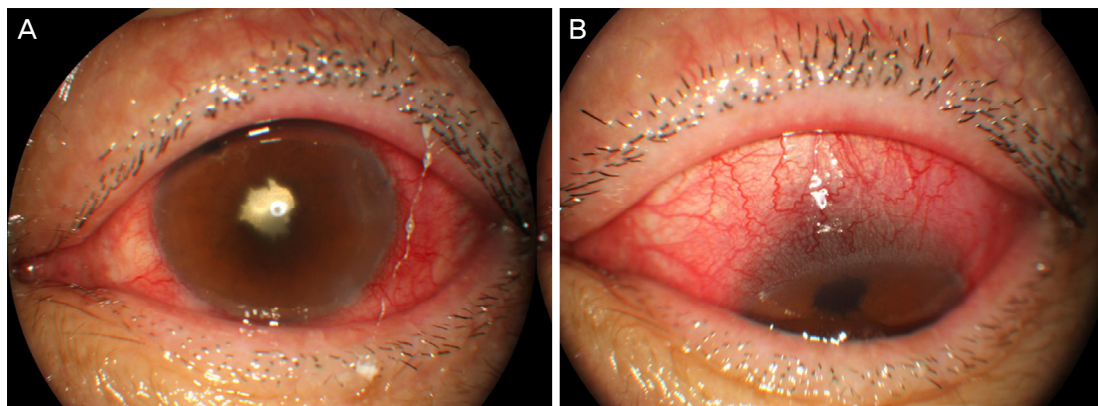


Figure 2. Slit lamp examination of the affected eye at presentation. (A, B) After phacoemulsification and iridectomy, diffuse scleritis persisted with scleral thickening and episcleral vessel engorgement.

재발하였으며 전방의 염증은 0.5+로 심하지 않았으나 안압이 34 mmHg로 조절되지 않아 백내장제거술 및 인공수정체삽입술, 홍채유착해리술 및 홍채절제술을 시행하였다(Fig. 2). 그 뒤 안압과 염증이 점안약만으로 조절되었다.

초진 후 4년에 좌안 이측에 통증을 동반한 미만성 공막염이 재발하였다. 전안부 염증은 0.5+로 심하지 않았으며 후안부의 염증 소견도 없었다. 비스테로이드성 소염제로 ibuprofen 400 mg (3 times/day)를 처방하였으나 호전이 없어 전신스테로이드(prednisolone 40 mg/day 후 감량)와 methotrexate 10 mg/week를 병용하여 처방하였지만 소화기 부작용으로 환자가 3주간 복용한 뒤 임의 중지하였다. 그 뒤 좌안의 충혈이 지속되어 스테로이드 없이 methotrexate 10 mg/week 처방을 하였으며 차츰 호전되는 양상을 보였다. 수년에 걸쳐 methotrexate 투여량을 차츰 감량하였다. 경과관찰 9년째 methotrexate 투여를 중지하였으며, 최대교정시력은 양안 모두 1.0이었고 공막 및 전안부에 염증 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 3). 혈당상승 이외의 치료와 연관된 합병증은 없었다.

고 찰

캐슬만병의 분류는 임상적으로 단일중심성(unicentric)과 다중심성(multicentric)으로 나뉘며, 조직학적으로 유리체-혈관형(hyaline-vascular type), 형질세포형(plasma cell type), 혼합형(mixed cell type)으로 나뉠 수 있다. Human immunodeficiency virus (HIV)와 연관있는 경우와 그렇지 않은 경우, human herpes virus 8 (HHV8)과 연관있는 경우와 그렇지 않은 경우, interleukin-6 (IL-6)의 증가와 연관있는 경우와 그렇지 않은 경우로 나뉠 수 있다.

단일중심성은 흔한 형태로 평균 35세에 발병하며 국소적으로 종격동이나 폐문부, 복부에 천천히 자라나는 고형 종

양이 있는 경우로 종격동에서 가장 흔히 발견된다. 증상이 없으며 악성과는 연관성이 없고 수술적 제거로 치료될 수 있다. 조직학적으로는 유리체-혈관형이 대부분이다.²

다중심성은 50-60대 중년 나이에 호발하며 전신질환으로 림프절 비대가 광범위하게 나타날 수 있다. 간비종대가 동반될 수 있으며 전신 증상으로 피로, 발열, 체중 감소 등이 나타날 수 있다. 혈액검사에서 다세포군 고감마글로불린혈증(polyclonal hypergammaglobulinemia), erythrocyte sedimentation rate (ESR) 증가, IL-6 증가가 나타날 수 있다.^{2,3} 조직학적으로는 형질세포형이나 혼합형이 대부분이다.² 다중심성에서 HIV가 동반되는 경우 나쁜 예후를 보이며 악성으로 진행할 수 있다. 카포시육종과 연관된 HHV8의 감염과 관련되어 있다는 보고,⁴ 자가면역 질환과 연관되어 있다는 보고, IL-6의 과생성 또는 IL-6에 대한 과도한 반응이라는 연구 등이 있으나 정확한 원인은 아직 밝혀져 있지 않다.⁵ 예후는 빠르게 진행되는 형태의 경우 몇 주 안에 사망에 이를 수 있으며, 만성적인 경우 재발이 흔하다.

캐슬만병의 치료는 스테로이드,² 스테로이드와 항암 병합치료,⁶ CHOP,⁷ 면역억제제와 혈장교환술,⁸ 리툭시맵(rituximab),⁹ anti-IL-6 또는 IL-6 수용체 항체¹⁰ 등의 사용이 보고되고 있으나 아직까지 다중심성 캐슬만병의 표준화된 치료는 없다.

드물게 캐슬만병은 림프조직이 없는 곳인 안구나 뇌에도 영향을 줄 수 있다고 알려져 있다.^{9,11,12} 캐슬만병의 안구 침범은 매우 드물지만 여러 증례가 보고되어 있다. 망막과 맥락막에 발생한 증례,⁹ 쇼그렌증후군과 동반된 경우,¹³ 우측 윗눈꺼풀 부종으로 내원하여 조직검사로 진단된 경우,⁹ 양측 눈꺼풀 부종과 복시를 주소로 내원하여 진단된 증례,⁹ 안와 종양으로 진단된 증례,⁹ 눈물샘을 침범한 경우,¹⁴ 안와 가성종양으로 나타난 캐슬만병,¹¹ 캐슬만병을 진단받은 이후 과다점성증후군(hyperviscosity syndrome)으로 인해 정맥출혈과 혈관 비틀림, 망막 내 출혈 및 면화반, 장액성 망

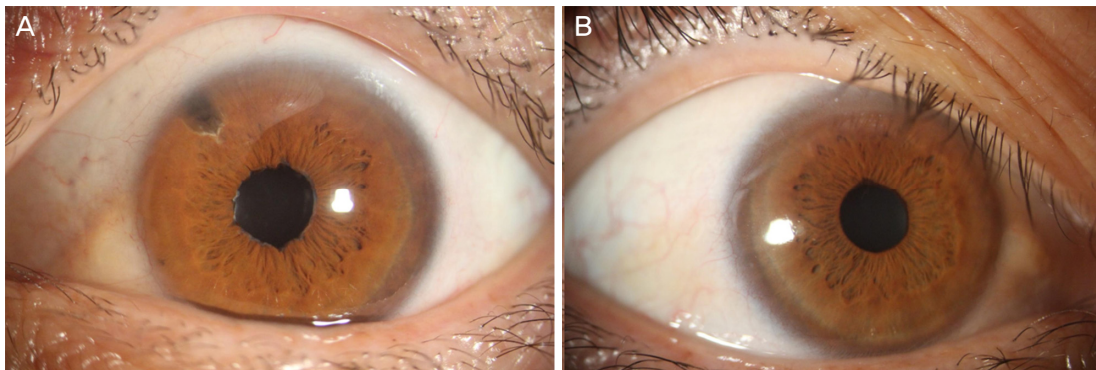


Figure 3. Slit lamp examination at 9 years of follow up. Best corrected visual acuity was 1.0 in both eyes. (A) The patent iridectomy is noted with no inflammatory signs in the right eye. (B) There was no sign of inflammation in the anterior chamber and sclera in the left eye.

막박리가 생긴 경우,⁸ 포도막 삼출 증후군(uveal effusion syndrome)이 동반된 경우,¹⁵ 시신경병증이 동반된 경우,¹⁶ 고혈압성 맥락막병증이 동반된 경우,¹⁷ 진단 이후 재발성 포도막염으로 내원 후 tocilizumab (anti-IL 6 antibody)로 치료된 증례,¹⁸ 망막정맥폐쇄가 동반된 경우,¹⁹ 유리체가 침범된 경우²⁰ 등이 있다.

본 증례는 캐슬만병으로 진단된 환자에서 공막염이 동반된 경우로 이는 이전에 보고된 바 없다. 일반적으로 공막염은 면역 관련 질환에 의해 발생하는 비감염성 공막염과 수술과 관련해서 발생하거나 인접한 안구조직으로부터 국소 감염에 의해 발생하는 감염성 공막염으로 분류할 수 있다. 30-50대에 흔하게 발생하며 여성에서 더 많이 발생한다고 알려져 있다. 공막염의 원인은 특발성이 가장 흔하며, 대부분 자가면역 질환과 밀접한 관계가 있다. 전신 질환과 연관된 경우는 류마티스 관절염과 관련된 경우가 가장 많다.^{21,22}

공막염은 자가면역반응을 통해 염증성 미세혈관병증과 면역복합체에 의한 보체의 활성화가 일어나며, 비정상적인 T 세포 반응에 의한 안구 손상으로 인해 발생할 수 있다.²³ 치료는 경구 비스테로이드 항염증제나 경구 스테로이드를 처방하며, 만성적으로 지속되거나 재발하는 경우 사이클로스포린, 아자티오프린(azathioprine), 또는 마이코페놀레이트(mycophenolate mofetil) 등 면역억제제의 전신적 투여가 필요하다.²²

본 증례에서 캐슬만병과 공막염의 관련성은 양안 침범의 병력과 이전에 보고되었던 자가면역 질환과 캐슬만병과의 관련성을 통해 추측해 볼 수 있다.²¹ 캐슬만병에서 나타나는 림프구의 침윤이 직접적으로 공막을 침범하였을 수도 있으나 공막에는 림프조직이 없다는 점을 고려할 때 이 가능성은 낮은 것으로 보인다. 캐슬만병에 포도막염이 동반된 증례에서 방수 내의 IL-6가 증가되어 있었다는 연구와 관련지어 싸이토카인의 변화가 공막염을 유발하였을 가능성도 있다.¹⁸ 한편 캐슬만병과 직접적인 연관에 의하여 발생한 것이 아니라, 면역억제치료 이후 헤르페스 바이러스 감염과 관련되어 발생한 공막염일 가능성도 있다.

이상에서 다중심성 캐슬만병에서 포도막염을 포함하여 다양한 안과적 질환이 발생할 수 있으며 공막염이 동반될 수 있다. 본고의 저자들은 캐슬만병에서 공막염이 동반된 증례를 경험하였으며, 본 증례에서 캐슬만병은 점안제와 함께 투여한 methotrexate 대사길항제 치료에 잘 반응하였고 장기간 경과관찰에도 양호한 예후를 보였다.

REFERENCES

1) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal

lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
 2) Herrada J, Cabanillas F, Rice L, et al. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med* 1998;128:657-62.
 3) Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patients. *J Clin Oncol* 1985;3:1202-16.
 4) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994;266:1865-9.
 5) Ishiyama T, Koike M, Nakamura S, et al. Interleukin-6 receptor expression in the peripheral B cells of patients with multicentric Castleman's disease. *Ann Hematol* 1996;73:179-82.
 6) Pavlidis NA, Skopouli FN, Bai MC, Bourantas CL. A successfully treated case of multicentric angiofollicular hyperplasia with oral chemotherapy (Castleman's disease). *Med Pediatr Oncol* 1990;18:333-5.
 7) Liberato NL, Bollati P, Chiofalo F, et al. Autoimmune hemolytic anemia in multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 1996;81:40-3.
 8) Jorge R, Scott IU, Oliveira RC, et al. Ocular findings in a patient with Castleman's disease before and after treatment with immunosuppression and plasmapheresis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2010;41. doi: 10.3928/15428877-20100929-10.
 9) Venizelos I, Papathomas TG, Papathanasiou M, et al. Orbital involvement in Castleman disease. *Surv Ophthalmol* 2010;55:247-55.
 10) Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, et al. Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood* 2000;95:56-61.
 11) Inatani M, Kashii S, Nosaka K, Arima N. Orbital pseudotumor as an initial manifestation of multicentric Castleman's disease. *Jpn J Ophthalmol* 2005;49:505-8.
 12) Severson GS, Harrington DS, Weisenburger DD, et al. Castleman's disease of the leptomeninges. Report of three cases. *J Neurosurg* 1988;69:283-6.
 13) Tavoni A, Vitali C, Baglioni P, et al. Multicentric Castleman's disease in a patient with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 1993;12:251-3.
 14) Koppens JM, Pon JA, Allen J, Sloan BH. Castleman's disease of the lacrimal gland. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:108-10.
 15) Park SH, Song SJ. Castleman's disease presenting with uveal effusion syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:182-5.
 16) Kim U, Hwang JM. Optic neuropathy associated with Castleman disease. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:256-9.
 17) Liu DT, Shields JA, Li C, et al. Hypertensive choroidopathy in Castleman's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:1901-3.
 18) Oshitari T, Kajita F, Tobe A, et al. Refractory uveitis in patient with castleman disease successfully treated with tocilizumab. *Case Rep Ophthalmol Med* 2012;2012:968180.
 19) Kozak I, Reid EG. Retinal vein occlusion during flare of multicentric Castleman's disease. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1647-9.
 20) Katz MS, Park S, Gritz DC. Posterior segment involvement in Castleman disease. *Retin Cases Brief Rep* 2014;8:209-11.
 21) Lin P, Bhullar SS, Tessler HH, Goldstein DA. Immunologic markers as potential predictors of systemic autoimmune disease in patients with idiopathic scleritis. *Am J Ophthalmol* 2008;145:463-71.
 22) Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol* 2000;130:

469-76.
23) Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, et al. Tumor necrosis factor al-

pha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis.
Ophthalmology 2004;111:352-6.

= 국문초록 =

캐슬만병과 동반된 공막염 1예

목적: 캐슬만병은 주로 중격동을 침범하는 국소 림프증식성 질환으로 공막염이 동반된 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.
증례요약: 42세 남자 환자가 5일 전부터 시작된 좌안의 시력저하를 주소로 내원하였다. 안과 내원 1년 9개월 전 혈액종양 내과에서 캐슬만병으로 진단받아 전신 스테로이드 치료와 복합 항암제 치료를 받은 병력이 있었다. 좌안 최대교정시력은 0.02, 안압은 42 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 공막 및 각막의 부종이 있었으며, 전방 내 세포는 2+로 관찰되었다. 안저는 각막 부종으로 관찰되지 않았다. 1개월 후 우안의 공막염이 새로 발생하고 안통을 호소하였다. 국소 스테로이드와 비스테로이드 항염증제를 처방하였다. 반복되는 공막염과 전안부 염증으로 좌안에 백내장수술과 홍채절개술을 시행하였으며 전신스테로이드와 methotrexate 대사길항제를 처방하였다. 경과관찰 9년째 모든 약물을 중지하였으며 염증의 재발 없이 최대교정시력은 양안 모두 1.0이었다.
결론: 캐슬만병에 공막염이 동반될 수 있으며, 전신 스테로이드 치료와 methotrexate 병합 치료로 장기간 경과관찰에도 양호한 예후를 보였다.
〈대한안과학회지 2018;59(8):785-789〉
