

비감염포도막염 치료로 덱사메타손 임플란트삽입 후 발생한 거대세포바이러스망막염 1예

A Case of Cytomegalovirus Retinitis Following Intravitreal Dexamethasone Implant in an Immunocompetent Patient with Uveitis

김인혜 · 이준엽

Inhye Kim, MD, Junyeop Lee, MD, PhD

영남대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: We report a case of cytomegalovirus (CMV) retinitis following placement of an intravitreal dexamethasone implant in an immunocompetent patient diagnosed with non-infectious uveitis.

Case summary: A 60-year-old woman was referred to our hospital for recurrent anterior uveitis. Fundus examination and fluorescein angiography showed dense vitritis, but no definite retinal infiltration. After laboratory examinations, the patient was diagnosed with non-infectious panuveitis. Uveitis was much improved after the patient started taking oral steroid medication. However, the patient complained of systemic side effects from the oral steroids. Medication was stopped, and an intravitreal dexamethasone implant was fitted to address worsening inflammation. Two months later, perivascular retinal infiltration developed and vitritis recurred. Viral retinitis was suspected, and the patient underwent diagnostic vitrectomy adjunctive with intravitreal ganciclovir injection. Polymerase chain reaction of vitreous fluid confirmed the diagnosis of CMV retinitis. The patient has remained inflammation-free for more than 20 months after vitrectomy, single ganciclovir injection, and 2 months of oral valganciclovir medication.

Conclusions: This is a case report of CMV retinitis following placement of an intravitreal dexamethasone implant in an immunocompetent patient without any risk factors or previous history of immunosuppression. Potential risk factors for CMV retinitis should be evaluated and careful follow-up should be performed when intravitreal dexamethasone injections are unavoidable for the treatment of non-infectious uveitis.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(1):85-90

Keywords: Cytomegalovirus retinitis, Dexamethasone, Ganciclovir, Uveitis, Vitrectomy

■ Received: 2018. 7. 12.

■ Revised: 2018. 8. 8.

■ Accepted: 2018. 12. 20.

■ Address reprint requests to **Junyeop Lee, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center, #170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 42415, Korea
Tel: 82-53-640-6960, Fax: 82-53-626-5936
E-mail: retina@yu.ac.kr

* This study was presented as an e-poster at the 118th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2017.

* This work was supported by a grant from the Chunma medical research foundation, Korea 2016.

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

거대세포바이러스(cytomegalovirus)는 평생 감염률이 전체 인구의 40-100%에 이르지만 대부분 항체를 가지고 있어 면역기능이 정상인 사람에서는 증상을 일으키지 않거나 경미하게 발현된 후 자연 치유된다.^{1,2} 거대세포바이러스망막염은 주로 후천면역결핍증후군 또는 면역억제 치료를 받는 환자와 같이 면역기능이 심각하게 저하된 환자에서 기회감염으로 발생한다.¹ 안구내 스테로이드 주사 이후에 거대세포바이러스망막염이 발현된 증례들이 보고되었으나 이들은 당뇨병, 과거 면역억제 치료, 자가면역 질환 등 거

대세포바이러스망막염 발병의 위험인자를 가진 환자들이었다.²⁻⁹ 본 증례에서는 위험인자가 없는 건강한 성인에서 비감염포도막염으로 치료를 위해 유리체강내 텍사메타손 삽입물(Ozurde0078[®]; Allergan, Irvine, CA, USA) 주입 후 발생한 거대세포바이러스망막염을 진단하고, 유리체절제술과 동시에 시행한 1회의 간시클로버 주사 및 2개월간 경구 발간시클로버 복용으로 장기간 재발 없이 회복한 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례보고

과거 병력이 없는 60세 여자 환자가 6개월 동안의 좌안 시력저하를 주소로 내원하였다. 타 병원에서 좌안의 홍채섬모체염 진단으로 점안액 사용하였으나 수차례의 앞포도막염의 재발과 호전을 반복하였고, 최근 염증이 악화되어 전원 되었다. 시력은 우안 0.6, 좌안 0.02, 안압은 양안 20 mmHg

였다. 세극등검사상 좌안에 2단계의 전방 세포와 3단계의 유리체 세포가 관찰되었다. 각막과 홍채의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 안저 검사상 3단계의 유리체흐림 소견이었지만 명확한 망막 침윤 소견이나 혈관초형성과 같은 혈관염 소견은 발견되지 않았다(Fig. 1A). 빛간섭단층촬영에서 좌안 망막 구조는 잘 관찰되지 않았으며, 형광안저혈관조영술상 좌안의 시신경 염색 소견과 광범위한 망막 혈관 누출 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). 우안은 염증 소견이 없었다.

후극부를 침범한 포도막염 진단으로 전신적인 선별검사를 시행하였다. 흉부 및 골반 X선 검사, 일반혈액검사, 혈액화학검사 및 류마티드 인자(rheumatoid factor), 항핵항체(antinuclear antibody), 홍반성항응고제(lupus anticoagulant) 선별검사, 인간면역결핍바이러스 항체검사(anti human immunodeficiency virus), 매독항체검사(venereal disease research laboratory test), 앤지오텐신전환효소, 단순포진바이러스, 대상포진바이러스, 거대세포바이러스, 톡소플라즈마

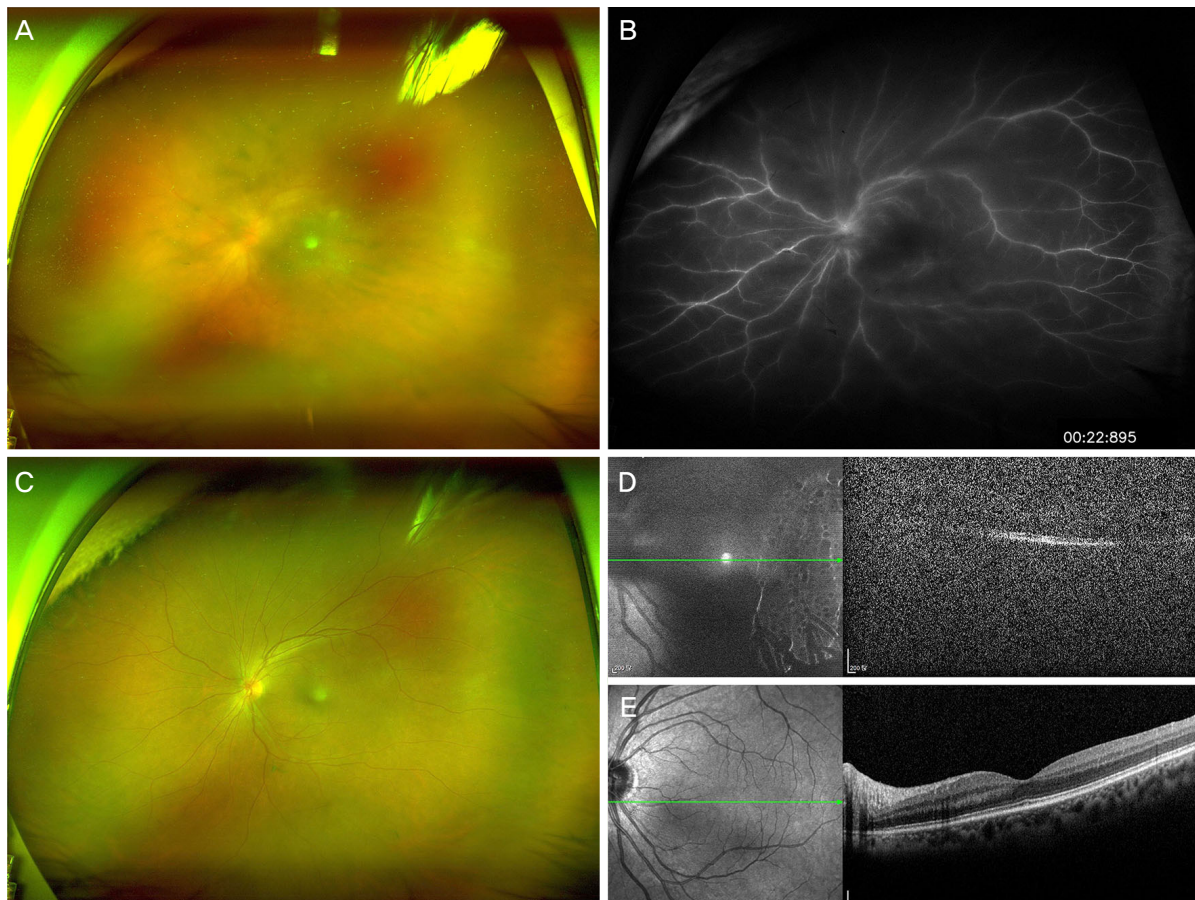


Figure 1. A 60-year-old woman with no previous medical history presented with visual disturbance of the left eye. (A) Fundus examination showed dense vitritis without retinal infiltration. (B) Fluorescein angiography showed diffuse retinal vascular leakage and disc leakage. (C) After 3 weeks of oral steroid treatment, vitritis was improved. (D-E) Compared to the initial optical coherence tomography (OCT) image (D), OCT image 3 weeks after treatment (E) showed improvement of media opacity and normal retinal structure at macula.

에 대한 면역글로불린검사, B27과 B51을 포함한 백혈구 항원검사도 진행하였으나 모두 정상 범위 및 음성 소견이었다. 비특이적 인자인 적혈구침강속도만 50 mm/h로 증가되어 있었다. 따라서 비감염포도막염 가능성이 높다고 판단하여 스테로이드 점안액과 함께 경구 Prednisolone acetate (Solondo®, Yuhan Medical, Seoul, Korea) 30 mg을 처방하였다. 경구약 복용 시작 일주일 만에 증상이 개선되고, 좌안 시력 0.7로 상승, 유리체 혼탁이 호전되기 시작하였으며, 복용 3주째 시력 1.0, 유리체 혼탁이 발견되지 않을 정도로 회복하였다(Fig. 1C). 빛간섭단층촬영에서도 염증 소견이 회복되어 건강한 망막 층별 구조가 잘 관찰되었다(Fig. 1D, E).

환자는 경구 스테로이드 감량을 시작하는 시점에 식욕증가 및 소화기능 이상 증상을 호소하였고, 따라서 주당 10 mg의 비교적 빠른 속도로 경구약을 감량하였다. 감량 시작 2주일째 10 mg의 스테로이드 경구약을 복용 중인 상태에서 환자는 좌안의 시력저하 증상을 호소하였고, 유리체 세포 및

흐림 1-2단계로 악화된 소견이었다(Fig. 2A). 초기 치료로 경구 스테로이드에 치료 효과가 좋았으며, 단안의 비감염 포도막염의 치료 원칙에 따라 국소적인 치료를 고려하였고, 환자의 동의하에 유리체강내 텍사메타손삽입물(Ozurdex®, Allergan)을 시행하였다. 시술 과정에서 특별한 문제는 없었으며, 주사 2주 후 좌안 증상이 개선되었고, 유리체 흐림 0.5단계로 다시 호전되었다(Fig. 2B).

유리체강내 텍사메타손삽입 후 염증 조절된 상태로 잘 유지되었으나, 시술 후 2개월째 환자는 좌안의 3일 동안의 급격한 시력저하 증상을 호소하여 내원하였다. 3단계 유리체 세포와 유리체 혼탁뿐만 아니라 상이측 망막 혈관궁에서 주변부 망막까지 망막 침윤과 혈관주위 반점출혈, 혈관 초형성, 괴사병변이 새롭게 관찰되었다(Fig. 2C). 형광안저 혈관조영술에서 특징적인 혈관염 및 폐쇄성혈관병증 소견이 있어 거대세포바이러스를 포함하여 바이러스망막염을 의심하였다(Fig. 2D). 유리체강 내에 남아있는 잔여 텍사메

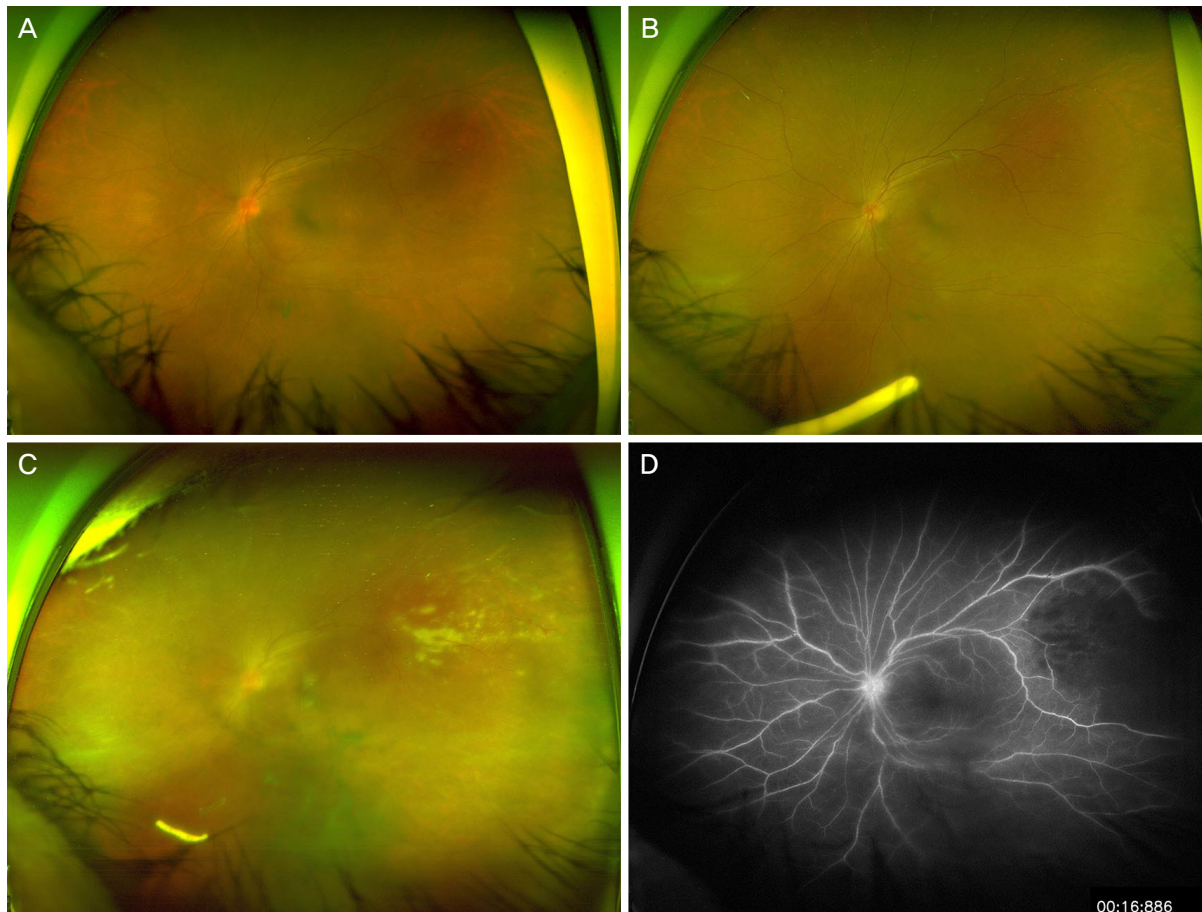


Figure 2. Intravitreal dexamethasone implantation was performed for the recurrence of vitritis after oral steroid tapering. (A) Fundus examination showed the recurrence of vitritis after oral steroid tapering. (B) After 2 weeks of intravitreal dexamethasone implant, vitritis was improved. (C) After 2 months of dexamethasone implant, perivascular retinal infiltrations were newly developed and vitritis was aggravated. (D) Fluorescein angiography showed occlusive vasculopathy and vasculitis, which suggest the possibility of viral retinitis.

타손 조각의 제거와 염증 악화의 원인 규명을 위한 진단적 유리체절제술을 진행하였다.

25게이지 무봉합 유리체절제술, 백내장 제거 및 인공수정체삽입술, 망막염부위와 비관류 망막 영역에 눈속레이저를 시행하였고, 유리체강내 간시클로버(2 mg/0.1 mL) 주사를 시행하였다(Fig. 3A). 수술로 얻은 유리체 검체의 세포학적 검사에서 악성세포는 발견되지 않았으며, 배양검사에서 세균 또는 곰팡이 역시 검출되지 않았다. 중합효소 연쇄반응에서 단순포진바이러스, 대상포진바이러스는 음성이었으나 거대세포바이러스가 검출되었다. 혈액의 중합효소 연쇄반응에서는 음성이었다. 유리체 검사 결과를 확인하기 전까지 정맥 acyclovir 1,500 mg/day를 4일간 투여하였고, 거대세포바이러스에 의한 망막염이 확진된 이후 경구 발간시클로버로 전환하였다. 한 달간 900 mg 1일 1회 복용하였고, 이후 450 mg으로 감량하여 1개월 추가 복용 후 경과가

안정되어 중단하였다. 이러한 과정에서 유리체 및 망막 염증 악화 소견은 없었으며, 형광안저혈관조영술에서도 경미한 시신경염색 소견은 남아있지만 혈관 누출 소견 없이 안정되었다(Fig. 3B). 이후 20개월 이상 추적 관찰 기간에 추가적인 항바이러스 제제나 스테로이드 처방 없어도 망막염 재발 없이 잘 유지되었다(Fig. 3C, D, E).

고 찰

비감염포도막염의 염증 조절을 위한 일차 치료로 전신 또는 국소 스테로이드 치료를 고려한다. 스테로이드의 점안 또는 국소 주사는 안구내 적절한 치료 농도까지 도달하기 어렵지만, 유리체강내 스테로이드 주입은 혈액-망막 장벽을 거치지 않고 전달되기 때문에 안구 내에서 높은 농도에 도달하여 후포도막염의 치료에 효과가 좋은 것으로 보

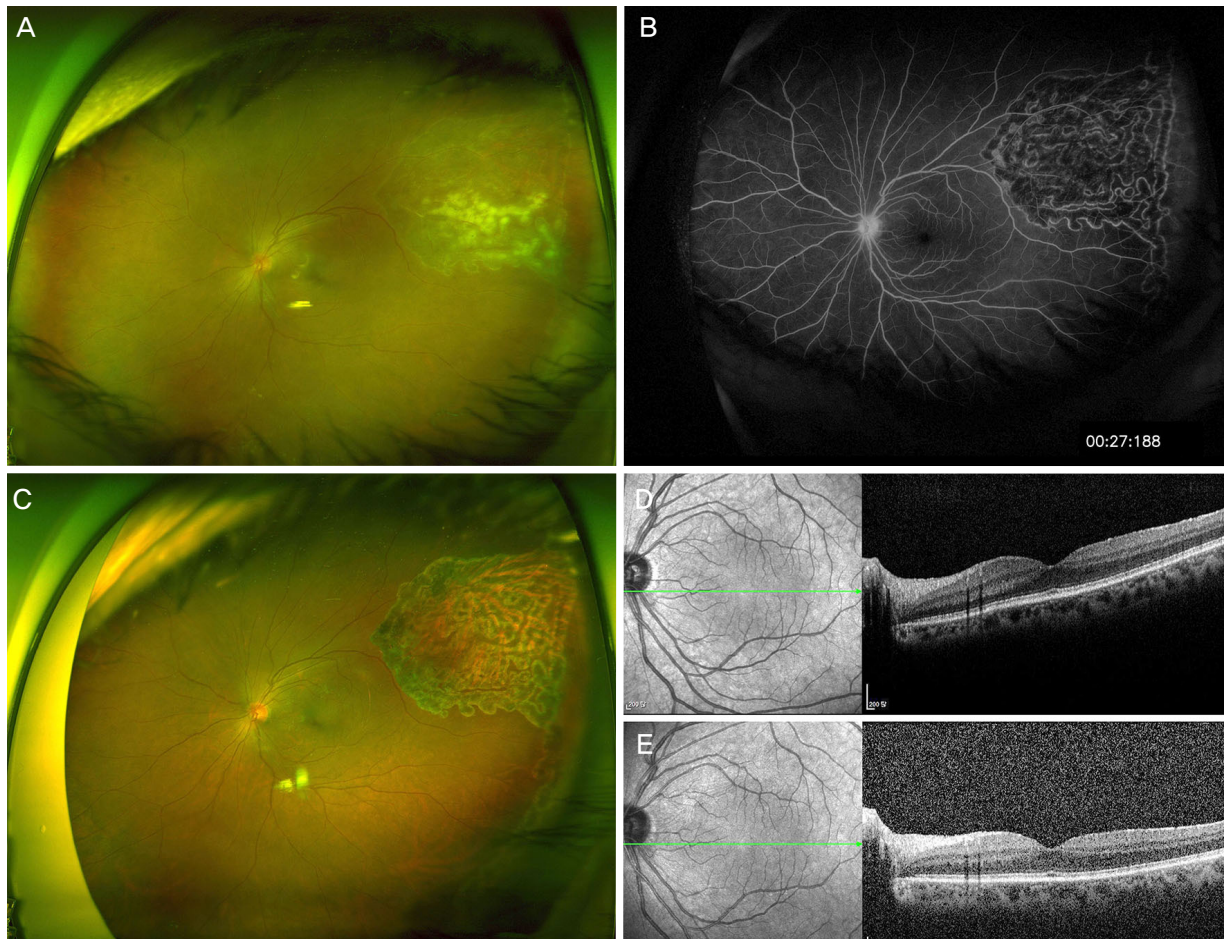


Figure 3. Images of post-vitrectomy with endolaser photocoagulation and intravitreal ganciclovir injection. (A) Fundus examinations 2 weeks after vitrectomy showed improved vitritis and retinal infiltration. (B) Fluorescein angiography at postoperative 2 months showed much improved vascular leakage. (C) Fundus photography 20 months after vitrectomy showed inflammation-free vitreous and retina and stable laser scars. (D-E) Optical coherence tomography at two weeks (D) and 20 months (E) after vitrectomy show normal retinal structure at macula.

고되어 사용 빈도가 증가하고 있다.¹⁰ 안구내 스테로이드 주사로 인해 안압상승, 백내장 진행, 출혈, 망막박리 등의 부작용이 발생할 수 있음은 흔히 인지하고 있으나, 잠재된 감염의 재발성에 대해서는 위험요인을 면밀히 선별하지는 못한다.¹¹ 본 증례를 통하여 감염에 대한 위험요인이나 과거병력 없는 포도막염 환자에서도 텍사메타손삽입 이후에 거대세포바이러스망막이 발생할 수 있음을 확인하였고, 포도막염 자체가 기저질환이 없더라도 안구내 감염 위험을 높일 수 있음을 시사하는 최초의 보고이다.

유리체강내 스테로이드 또는 항혈관내피세포성장인자 주사 이후 거대세포바이러스망막염이 발생한 증례들이 보고되었다. Vannozzi et al⁴은 중심망막정맥폐쇄로 인한 황반부종으로 텍사메타손 주사 후 발생한 망막염을 보고하였는데, 환자는 과거 망막 혈관염으로 2년간 면역억제제 복용한 기왕력이 있었다. Delyfer et al³은 황반변성과 중심망막정맥폐쇄 환자에서 트리암시놀론 주사 후 발생한 망막염 증례를 보고하였고, 환자는 모두 당뇨 환자였다. Ufret-Vincenty et al²은 베체트 병으로 면역억제제를 복용 중인 환자의 포도막염의 치료로 플루오시놀론 주사 후 거대세포바이러스망막염이 발병한 증례를 보고하였다. 국내에서는 당뇨황반부종의 치료로 베바시주맙 주사 이후 발병한 거대세포바이러스망막염도 보고되기도 하였다.¹² 상기 보고된 증례들은 모두 거대세포바이러스가 재활성화 될 수 있는 위험요인인 당뇨병이나 면역질환이 있거나 면역조절제 복용과 관련된 환자로서, 위험 기저질환이나 면역조절제 복용력이 없었던 본 증례와는 다르게 기회감염을 유발할 수 있는 전신 면역기능의 잠재적인 저하를 예측할 수 있는 증례들이다.

거대세포바이러스망막염은 바이러스에 의한 직접적인 세포변성효과(cytopathic effect)로 인하여 특징적인 망막염의 형태를 보이므로 임상적인 진단에 의존한다.¹ 과거 감염률이 100%에 이른다는 보고가 있고 검사의 정확성 문제로 혈청학적인 검사에서 항체의 양성 소견은 진단적인 가치가 제한적이다.¹² 본 증례의 경우에도 초진 시 전신적인 선별 검사에서 거대세포바이러스의 면역글로불린 M과 G 검사에서 모두 음성이었으며, 심지어 망막염 진단 당시 시행한 혈액의 중합효소 연쇄 반응에서도 거대세포바이러스가 검출되지 않았다. 이는 거대세포바이러스가 망막조직에 전파되어 잠복 감염 상태로 장기간 존재하다가 안구내 면역상태의 변화로 대식세포나 수지상세포가 활성화되면서 바이러스가 복제를 하고 방출되어 망막염이 재활성화된 것으로 생각할 수 있다. 또한 혈청학적 검사가 위음성일 가능성에 대해 고려해야 한다. 따라서 안구내 스테로이드 주사를 시행하기 전에 특징적인 망막염의 형태가 아니라면 망막조직 내에 잠재된 거대세포바이러스 재활성의 가능성을 예측하

거나 선별할 수 있는 진단적 방법은 명확하지 않다. 또한 본 증례의 과거 6개월 동안 홍채섬모체염의 진단으로 치료해 온 비감염포도막염이 실제로는 잠재된 거대세포바이러스에 의한 경미한 형태의 염증이었을 가능성도 배제할 수 없다.

거대세포바이러스망막염은 환자의 면역 상태에 따라 후극부 또는 주변부 침범, 괴사성 또는 혈관염의 형태 등으로 다양한 임상 양상으로 나타난다.¹ 본 증례의 경우는 후극부를 침범하는 괴사망막염의 형태로 유리체강내 텍사메타손삽입으로 인해 안구내 국소적인 면역 기능이 크게 변할 수 있음을 시사한다. Olson et al¹³은 유리체강내 텍사메타손삽입 이후 독소플라스마증의 재발성이 된 증례를 보고하기도 하였으므로 주사 이후에 다양한 감염망막염이 발생할 수 있을 고려해야 한다. 향후 텍사메타손삽입물이 안구내 면역상태의 변화에 미치는 추가적인 기초 연구가 필요하다. 특히, 본 증례와 같이 전반적인 혈액-망막 장벽의 기능이 저하되어 있는 후포도막염의 경우에는 감염원이 쉽게 침범될 수 있으므로 더욱 주의가 필요하다.

본 증례는 거대세포바이러스망막염 치료로 유리체절제술과 간시클로버 1회 주사를 시행하였고 2개월간 경구 발간시클로버 치료 이후 재발이나 스테로이드 사용 없이 장기간 유지하였다. 이는 치료에도 불구하고 예후가 좋지 않았고 반복적인 주사가 필요하였던 과거 증례들과는 대조적이다. 본 증례는 증상 발현 3일 이내에 내원하여 전형적인 임상 양상을 토대로 즉각적인 수술을 시행할 수 있었으며, 수술 중 시행한 병변부위의 레이저 광응고술도 재발을 막을 수 있었던 주요한 요인이라고 생각된다. 감염망막염의 괴사부위의 레이저 치료에 대해서는 망막박리의 발생 우려로 부정적인 견해도 있으나,¹ 본 증례의 경우 망막박리를 예방하기 위해 병변부위와 정상 망막부위를 포함하여 레이저 간격을 좁게 시행하였으며, 신경친화성(neurotropic)인 거대세포바이러스가 감염되었을 것으로 추측되는 모든 망막조직과 혈관을 레이저로 반흔화시키는 효과가 있었을 것으로 사료되어 향후 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.¹⁴

결론적으로 기회감염을 유발할 수 있는 기저질환이 없고 혈청검사로 비감염포도막염이 의심되는 환자라 하더라도 유리체강내 텍사메타손삽입물 주입을 시행하는 경우 국소적인 면역기능의 변화와 잠재된 바이러스의 재활성화로 인해 거대세포바이러스망막염이 발병할 수 있음을 염두에 두고 면밀한 경과 관찰이 필요하며, 발병 시 신속한 약물치료와 스테로이드삽입물을 제거하는 수술적 치료를 포함하여 적극적인 치료를 고려해야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Port AD, Orlin A, Kiss S, et al. Cytomegalovirus retinitis: a review. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017;33:224-34.
- 2) Ufret-Vincenty RL, Singh RP, Lowder CY, Kaiser PK. Cytomegalovirus retinitis after fluocinolone acetonide (Retisert) implant. *Am J Ophthalmol* 2007;143:334-5.
- 3) Delyfer MN, Rougier MB, Hubschman JP, et al. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal injection of triamcinolone: report of two cases. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:681-3.
- 4) Vannozzi L, Bacherini D, Sodi A, et al. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal dexamethasone implant in a patient with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2016;94:e158-60.
- 5) Zaborowski AG. Cytomegalovirus retinitis following intravitreal triamcinolone acetonide in a patient with chronic uveitis on systemic immunosuppression. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21:148-9.
- 6) Furukawa M, Kumagai K, Ogino N, et al. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone treatment of a vitrectomized eye in an immunocompetent patient. *Retin Cases Brief Rep* 2007;1:205-7.
- 7) Park YS, Byeon SH. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone injection in a patient with central retinal vein occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2008;22:143-4.
- 8) Saidel MA, Berreen J, Margolis TP. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal triamcinolone in an immunocompetent patient. *Am J Ophthalmol* 2005;140:1141-3.
- 9) 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.
- 10) Myung JS, Aaker GD, Kiss S. Treatment of noninfectious posterior uveitis with dexamethasone intravitreal implant. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1423-6.
- 11) Fassbender Adeniran JM, Jusufbegovic D, Schaal S. Common and rare ocular side-effects of the dexamethasone implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2017;25:834-40.
- 12) Bae SH, Kim TW, Chung H, Heo JW. Cytomegalovirus retinitis after intravitreal bevacizumab injection in an immunocompetent patient. *Korean J Ophthalmol* 2013;27:61-3.
- 13) Olson DJ, Parhiz AT, Wirthlin RS. Reactivation of latent toxoplasmosis following dexamethasone implant injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016;47:1050-2.
- 14) DeRussy BM, Aylward MA, Fan Z, et al. Inhibition of cytomegalovirus infection and photothermolysis of infected cells using bio-conjugated gold nanoparticles. *Sci Rep* 2014;4:5550.

= 국문초록 =

비감염포도막염 치료로 덱사메타손 임플란트삽입 후 발생한 거대세포바이러스망막염 1예

목적: 비감염포도막염으로 유리체강내 덱사메타손삽입 후 발생한 거대세포바이러스망막염을 진단하고 치료한 경험을 보고하고자 한다.

증례요약: 건강한 60세 여자가 좌안 재발성 앞포도막염의 악화로 전원되었다. 혈액검사를 통해 비감염전체포도막염으로 진단하고 경구 스테로이드로 치료하여 호전을 보였다. 부작용으로 감량하던 중 염증이 악화되어 유리체강내 덱사메타손을 삽입하였으며 호전되었다. 2개월째 망막 침윤과 혈관주위 반점출혈, 혈관초형성이 새롭게 관찰되었다. 특징적인 임상 소견으로 거대세포바이러스망막염 의심하에 진단적 유리체절제술과 유리체강내 간시클로버 주사를 시행하였다. 유리체의 중합효소 연쇄반응에서 거대세포바이러스가 검출되었다. 혈액의 중합효소 연쇄반응과 면역글로불린은 음성이었다. 수술 후 2개월간 경구 발간시클로버로 치료하여 시력 회복하였고, 추가적인 간시클로버 주사 없이 20개월 이상 안정적이다.

결론: 거대세포바이러스망막염은 면역 저하 환자에서 기회감염으로 발생하지만 기저질환이 없는 비감염포도막염에서도 덱사메타손 임플란트를 삽입한 후에 발생할 수 있으므로 주의가 필요하며 신속한 진단과 즉각적인 치료로 장기간 좋은 예후를 기대할 수 있다.

(대한안과학회지 2019;60(1):85-90)

김인혜 / Inhye Kim

영남대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, Yeungnam
University College of Medicine

