

망막과 시신경을 침범한 만성골수성 백혈병 1예

김재웅 · 백철민 · 김광수

계명대학교 의과대학 안과학교실

목적 : 망막과 시신경을 침범한 만성 골수성 백혈병 환자에서 방사선치료와 대용량 스테로이드요법을 시행하여 안소견 및 시력의 호전을 경험하였기에 보고하고자 한다.

대상과 방법 : 중추신경계를 침범한 만성 골수성 백혈병 환자인 44세 남자에서 망막침윤이 관찰되었으며 당시 시력은 우안 1.0, 좌안 0.9 이었다. 1% prednisolone acetate 약물을 하루 4회 점안하고 경구용 prednisolone을 하루 40mg씩 사용하였다. 내원 1개월 후 좌안에 유두부종 및 삼출성 망막박리가 발생되어 경구용 prednisolone을 하루 90mg으로 증량시켰다. 그러나 내원 2개월 째 좌안의 유두부종 및 양안의 망막소견이 더 악화된 양상을 보여 대량의 스테로이드(solumedrol 125mg qid)를 3일간 정맥투여 후 경구용으로 감량하면서(prednisolone 60mg/day for 11 days, tapered with 10mg/day and maintain with 10mg/day) 동시에 2주에 걸쳐 양안에 방사선치료(총 2340 rads, 13회)를 시행하였다.

결과 : 내원 1개월째 시력이 좌안 0.3으로 2개월째 우안 0.6, 좌안 0.08로 감소되었으나 대용량 스테로이드요법 및 방사선치료 시행후 1개월째 망막 및 시신경유두 소견이 호전 되면서 우안 1.0, 좌안 0.5로 향상되었다.

결론 : 본 증례는 망막과 시신경을 침범한 만성 골수성 백혈병 환자에서 방사선치료와 대용량 스테로이드요법이 시력 예후를 호전시킬 수 있음을 시사한다.

<한안지 44(11):2687-2693, 2003>

백혈병은 백혈구전구세포의 악성증식으로 생기는 질환으로 안과영역에서는 망막의 변화가 가장 흔히 나타나고 맥락막 등과 전안부도 침범하며, 드물게 신생혈관증식 및 그로 인한 유리체 출혈도 보고된 바 있다.¹⁻⁵ 중추신경계로의 침윤 혹은 직접적인 백혈병성 침윤 등이 시신경에 나타날 수 있으며 특히, 시신경 침윤의 경우 즉각적인 안와 방사선 조사는 영구적인 시력상실을 방지하는데 도움이 될 수 있다.⁶⁻¹¹

저자들은 양안의 망막과 시신경을 침범한 만성 골수성 백혈병 환자에서 방사선치료와 대용량 스테로이드요법을 시행함으로써 안소견과 함께 시력이 호전된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

<접수일 : 2003년 9월 14일, 심사통과일 : 2003년 10월 7일>

통신저자 : 김 광 수

대구시 중구 동산동 194
계명대학교 동산의료원 안과
Tel: 053-250-7706, 7707, Fax: 053-250-7705
E-mail: kimks@dsmc.or.kr

* 본 논문의 요지는 2001년 대한안과학회 제85회 춘계학술대회에서 포스터로 발표되었음.

증례

1998년 7월 만성 골수성 백혈병(CML)의 급성 림프구성 백혈병(ALL M1)으로의 급성전환(blast crisis)을 일으킨 44세 남자환자로 진단 후 화학요법을 받았고 1999년 2월 합병된 중추신경계 염증으로 두개강내 methotrexate를 투여받았다. 1999년 5월 양안 시력감소로 내과로부터 의뢰되었을 당시 시력은 우안 1.0, 좌안 0.9 이었고 안저소견상 우안의 이측망막 및 좌안의 비측망막과 시신경에 백혈병성 침윤 소견을 보였다. 형광안저촬영상 양안에 미세혈관류 및 확장된 혈관이 보였고, 특히 좌안에서는 미세혈관폐쇄 및 형광출 소견이 관찰되어(Fig. 1) 1% prednisolone acetate (Predforte[®])를 하루 4회 점안하며 prednisolone을 하루 40mg씩 경구로 투여하였다. 내원 1개월 후 양안에 혈관확장의 소견을 보이고 특히 좌안에는 유두부종 및 삼출성 망막박리가 발생되어(Fig. 2) 경구용 스테로이드 용량을 증량(prednisolone 90 mg/day) 시켰다. 그럼에도 불구하고 내원 2개월 째 우안에 혈관확장 및 이측주변부 망막에 백혈병성 침윤 소견이 지속된 것 외에 경한 유두부종의 소견을 보였고, 좌안은 심한 유두부종 및 혈관확장과 함께 유두주위 출혈이

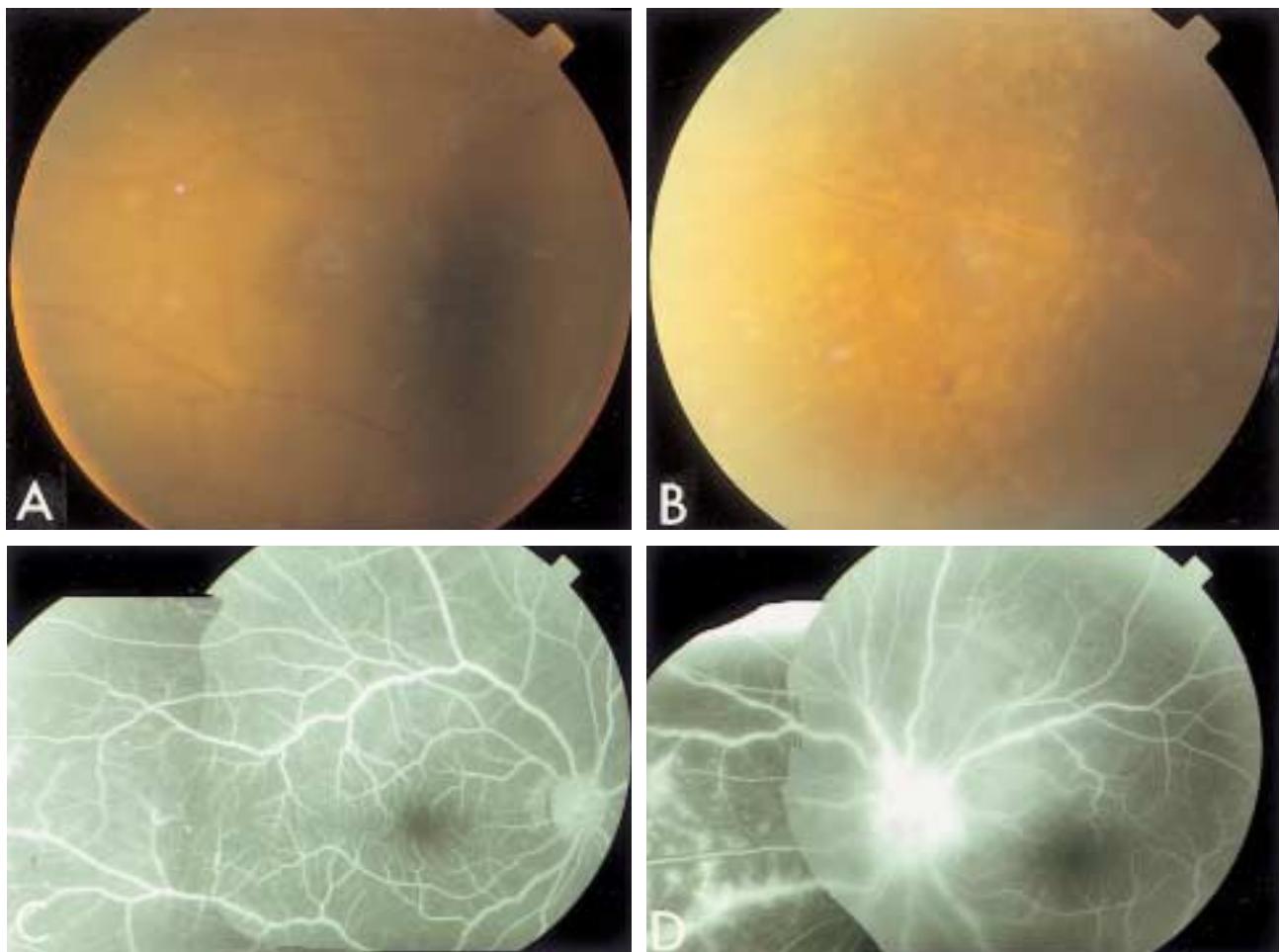


Figure 1. Fundus color photographs and late phase of the fluorescein angiograms on first visit. Leukemic infiltration in the temporal retina of the right eye (A) and the nasal retina of the left eye and in the optic nerve (B) were seen. Fluorescein angiogram showed microaneurysms and dilated vessels in the both eyes (C & D), especially diffuse microvascular occlusion and leakage in the left eye (D).

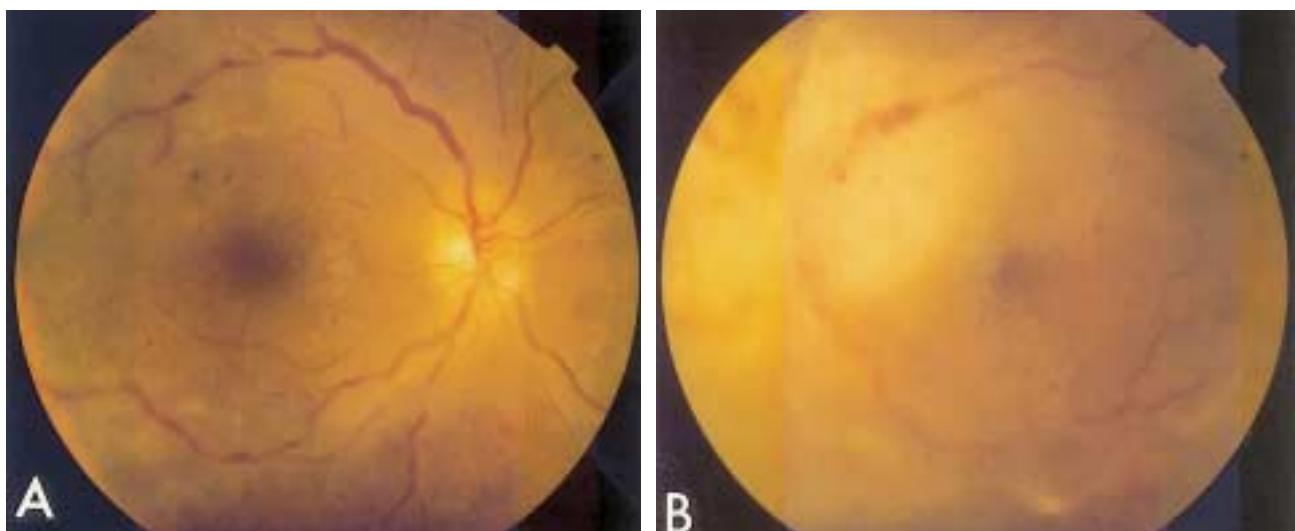


Figure 2. Fundus color photographs one month later. Vascular dilatation was seen in the both eyes (A & B), and especially papilledema and shallow exudative retinal detachment were observed in the left eye (B).

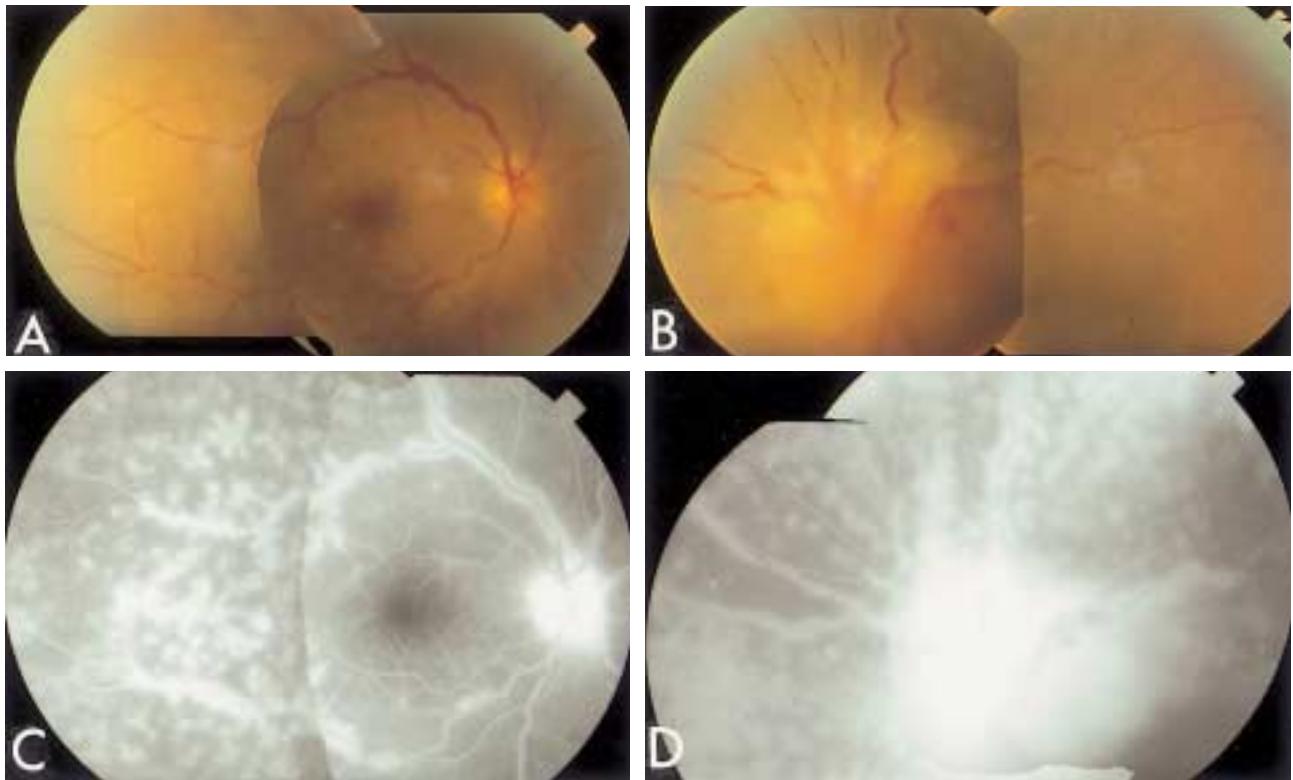


Figure 3. Fundus color photographs and late phase of the fluorescein angiogram 2 months later. Continued vascular dilatation and leukemic infiltration in the temporal peripheral retina of the right eye (A) and severe papilledema and vascular dilatation with peripapillary hemorrhage in the left eye (B) were seen. Fluorescein angiogram showed dilated vessels and punctate hyperfluorescence in the peripheral retina of both eyes (C & D), especially extensive leakage from the disc in the left eye (D).

동반되었다. 시행한 형광안저촬영상에서 확장된 혈관과 주변부에 점상의 과형광이 보이고 특히 좌안에는 유두 주위의 심한 누출을 보이는 등 유두부종이 더 심해지는 양상을 보여(Fig. 3) 대용량 스테로이드요법을 3일간 시행한(solumedrol 125mg qid IV)후 경구용으로 감량(prednisolone 60mg/day for 11 days, tapered with 10mg/day and maintain with 10mg/day) 하면서 동시에 양안에 방사선치료(field size 5.5×6.0cm, energy 6Mv, tumor dose 2340 rads, total time 17days(OD), 19days(OS))를 1회 180 rads로 13회에 걸쳐 시행하였다.

내원 당시 우안 1.0, 좌안 0.9이던 시력이 내원 1개 월째 좌안 0.3으로 2개월째 우안 0.6, 좌안 0.08로 감소되었으나 대용량 스테로이드요법 및 방사선치료(우안 총10회, 좌안 총13회)를 시행받은 뒤 유두부종 및 망막침윤 소견이 점차 감소하였다. 좌안 4회 방사선치료후 안저검사상 방사선치료를 받지 않은 우안은 혈관 확장이 다소 진행되었으며 치료를 받은 좌안에서는 유두부종 및 출혈이 다소 감소하였다. 좌안 9회, 우안 5회 방사선치료후 우안은 혈관직경이 가늘어 지면서 혈관초가 관찰되었고 좌안은 유두부종이 더욱 감소하여

유두경계가 보이기 시작하였다. 좌안 12회, 우안 10회 방사선치료후 우안은 더욱더 호전된 소견을 보이고 좌안은 유두부종 및 망막침윤이 감소되어 전반적으로 상당히 호전된 소견을 보였다(Fig. 4). 치료후 1개월째 시력이 우안은 1.0, 좌안은 0.5로 호전되었다.

고 찰

백혈병은 백혈구전구세포의 암성증식에 의해 정상혈구가 감소되고 장기에 침윤함으로써 장기손상을 가져와 치료받지 않을 경우 수주에서 수개월내에 사망하는 질환으로서, 그 세포의 형태 및 경과에 따라 급성과 만성으로 나누고 세포의 형태에 따라 림프구성(lymphocytic), 골수구성(granulocytic, myelocytic), 단구성(monocytic) 등으로 구분한다.¹² 백혈병의 원인은 아직 잘 모르나 동물실험이나 연구로는 바이러스 감염이 가장 가능성성이 많은 것으로 추정된다. 환경적 요소로는 방사선 조사, 감염, 약물(벤졸, 클로람페니콜) 등이 의심되고 있으나 이에 대한 확증은 없다. 백혈병을 앓고 있는 환자의 형제 자매 중 그렇지 않은 경우 보다 4배의 높은 발생률을 보이는데 이 같은 경우를 미

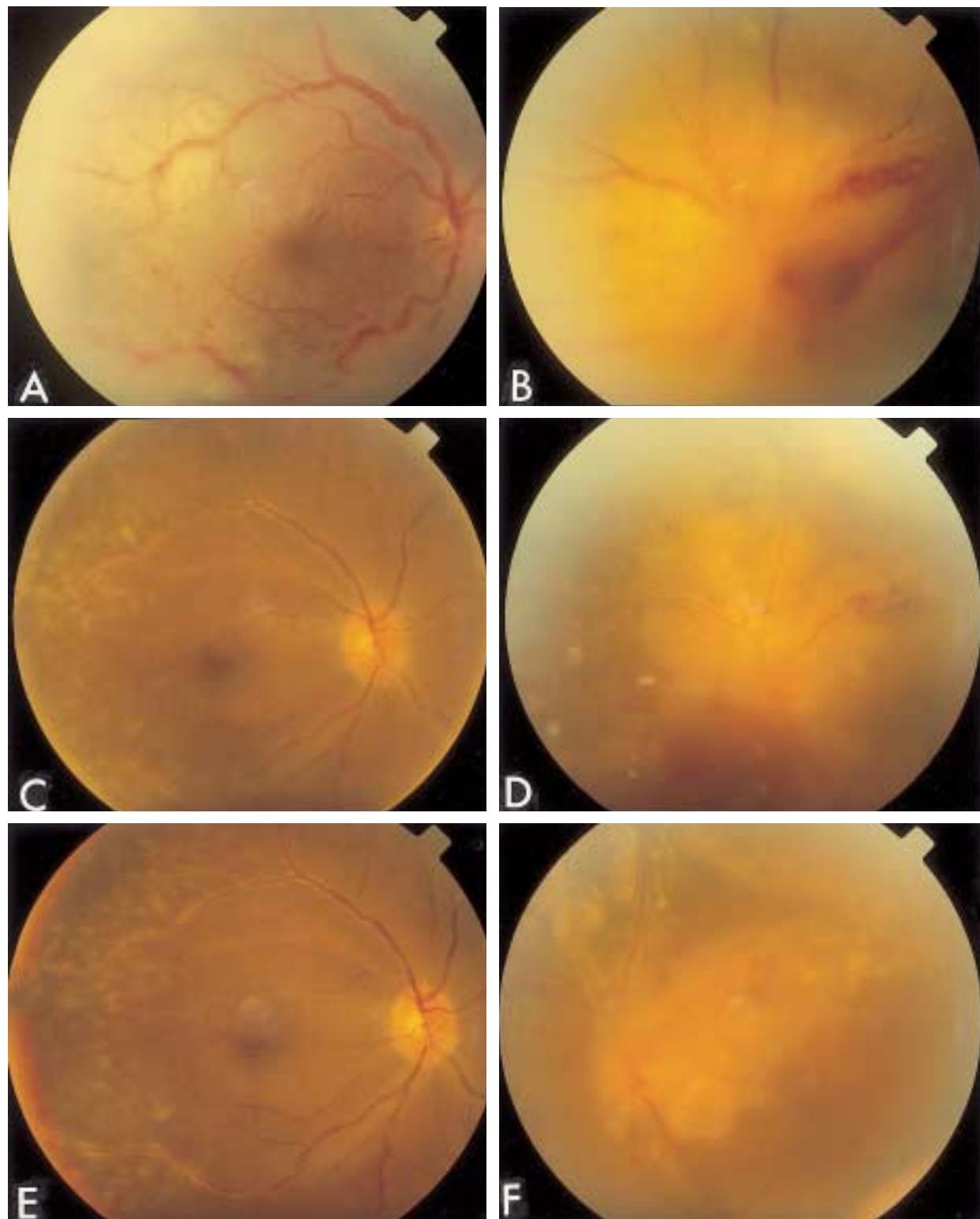


Figure 4. Fundus color photographs after radiation therapy. Dilatation of retinal vessels is much progressed in the untreated right eye (A), but after 4 times application of radiation on the left eye, papilledema and retinal hemorrhage were diminished in the left eye (B). After 5 times and 9 times application of radiation on the right and left eye respectively, narrowed retinal vessels with sheathing were seen in the right eye (C) and papilledema was much decreased and disc margin began to be seen in the left eye (D). After 10 times and 12 times application of radiation on the right and left eye respectively, right eye showed nearly improved fundus (E) and left eye showed much improved papilledema and retinal infiltration (F).

루어 보아 백혈병이 유전적 소인이 있는 암으로 보는 학설도 있는데, 그밖에도 염색체이상이나 선천성 면역 결핍증 같은 것도 백혈병과 연관이 있을 것으로 여겨지고 있다.¹²

만성 골수성 백혈병은 장년층에 주로 발생하며 국내 조사결과 12.3%인 만성백혈병의 대부분을 차지한다.¹³ 만성 골수성 백혈병은 조혈모세포수준의 백혈구의 암성 증식으로 진성적혈구증가증, 혈소판증가증 및 골수섬유화증과 함께 골수증식성 질환으로 분류된다.^{14,15} 이 질환은 대개 이상성 혹은 삼상성의 경과를 띠는데, 처음의 만성기를 지나 가속기를 거쳐서 급성전환기의 과정을 보이지만 이 중 가속기를 제외하여 이상성으로 나누기도 한다. 만성기는 3~4년 정도 지속되며 저용량의 항암치료에도 쉽게 백혈구수가 조절되나, 가속기에는 백혈구수의 조절이 힘들어지고 세포 유전 이상이 나타나기 시작하며, 그 후에 갑자기 급성 백혈병과 유사한 양상의 골수성의 혹은 림프구성의 급성기가 나타난다.¹²

백혈병은 정상 세포들의 부족으로 인한 증상과 백혈병 세포가 골수, 림프절, 간, 비장, 기타 기관을 침범하여 증식함으로써 생기는 증상이 있다. 백혈병 세포의 침윤으로 림프절종대와 간비종대가 생기고, 중추신경계를 침범, 증식함으로써 두통, 구토, 시력장애, 뇌막염 증상을 일으킬 수 있고, 뇌신경 마비가 발생할 수 있다.¹² 백혈병의 안증상은 질병의 경과중 60~90%에서 나타날 수 있다.^{1,2,16} 백혈병에서 안조직 침범은 백혈병의 종류에 따라 다양한 빈도로 나타난다.³ 백혈병의 안내전이는 직접적인 침윤, 출혈, 허혈성 변화에 의하며 시신경, 맥락막, 망막, 홍채, 모양체 및 전방 등의 거의 모든 안조직에 백혈병성 세포의 침윤을 일으킨다.¹

백혈병에서 임상적으로는 망막이 가장 많이 침범되고 조직병리학적으로는 맥락막이 가장 많이 침범되는 부위로 알려져 있는데,^{3,4} Allen과 Straatsma⁴는 백혈병 경과 중 안조직이 침범된 경우의 80%가 급성백혈병이며 혈관조직인 망막과 맥락막에 특히 잘 침범한다고 하였고, Duke-Elder¹⁷는 백혈병 환자의 90%에서 질병 경과중 안저변화를 보인다고 하였다. 백혈병에서 나타날 수 있는 망막의 첫번째 변화중 하나가 정맥의 확장 및 사행성 변화이다.¹⁸ 동맥과 정맥 모두 노랗게 변하며 이것은 적혈구수의 감소와 백혈구수의 증가에 기인한다.⁴ 그 외 출혈, 면화반, 혈관주위침윤을 나타내는 회백색선조(gray-white streaks), 백혈병성 침윤, 유두부종, 미세혈관류, 주변망막신생혈관, 유리체 출혈 등이 있다.¹ 정맥확장, 출혈, 면화반 등은 비특이적이어서 유사한 소견이 심한 빈혈에서도 보이며 이것은 혈관정체 및 저산소증에 기인하는 것으로 생각된

다.^{5,19} 그러나 여러 연구에서 망막침범과 적혈구, 백혈구 및 혈소판 수치 사이에는 밀접한 관련이 없다고 보고하였다.²⁰⁻²² Shaw 등⁶은 중추신경계 백혈병의 임상적 실체를 기술하였고, 시신경침범은 시신경유두의 직접침윤, retrolaminar leukemic invasion으로 인한 부종, 두개강내압 증가에 따른 이차적 부종 등에 의한 중추신경계 침범의 연장으로 나타날 수 있는데,^{7,8} Ellis와 Little⁸은 시신경침범이 주로 급성백혈병에서 나타난다고 하였다. 형광안저촬영 소견으로 유두부종이 있는 시신경유두에서 혈관투과성이 증가되어 초기의 과형광과 후기의 염색이 관찰된다.⁹

백혈병에 의한 안조직 침범시의 치료에 있어서 결막 침윤과 같은 일부 소견들은 전신적 화학요법에 잘 반응하지만 눈은 중추신경계의 한 부분이자 pharmacologic "sanctuary"으로 전신적 화학요법에 치료가 잘 안될 수도 있다.^{23,24} 그러나 원인질환에 대한 전신적 화학요법과 병용한 국소적인 방사선조사를 통해 홍채침윤, 가성전방축농 및 동반된 안압상승을 호전시킬수 있다는 보고가 많았으며 백혈병의 눈의 전반부와 후반부 및 안와의 침범에 대해 방사선치료가 다양한 용량과 일정으로 시행되었었다.^{10,25-30} Newman 등¹⁰은 800 rads의 방사선 국소치료가 90%에서 효과적이었다고 하였으며, 임상적 관해를 유도하기 위해 Martin²⁵은 6 일 동안 500 rads, Masera 등²⁶은 22일 동안 390 rads를 사용하였고, Fonken과 Ellis²⁷는 홍채침윤, 녹내장 및 백혈병성 망막증의 치료를 위해 훨씬 적은 용량인 250 rads를 5일 동안 사용하여 임상적으로 성공적인 결과를 얻었다.

본 증례에서는 안저검사상 망막과 시신경의 백혈병성 침윤, 정맥확장, 유두부종 및 유두주위 출혈 소견이 관찰되었고 형광안저촬영상 양안에 미세혈관류 및 확장성 혈관을 보였으며, 특히 좌안에 심한 미세혈관폐쇄 및 형광누출 소견을 보였다. 치료로서 스테로이드의 국소 및 전신투여에도 불구하고 점차 진행되는 소견을 보여 대용량 스테로이드요법과 동시에 양안에 방사선치료 13회에 걸쳐 시행하였으며, 치료 후 점차 망막 및 시신경유두소견의 호전과 함께 시력이 향상되는 만족한 결과를 얻었다. 이에 저자들은 만성 골수성 백혈병에서 망막과 시신경이 침범되어 시력이 저하되었던 환자에서 이전에 보고된 바가 없었던 방사선치료와 대용량 스테로이드요법을 병용하여 시력 및 안저 소견의 호전을 보인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며 스테로이드요법 및 전신적인 화학요법에 반응을 보이지 않는 백혈병의 안조직 침윤에 대해 방사선치료와 대용량 스테로이드요법의 병용을 고려해볼 수 있겠다.

참고문헌

- 1) Kincaid MC, Green WR. Ocular and orbital involvement in leukemia. *Surv Ophthalmol* 1983;27:211-32.
- 2) Rosenthal AR. Ocular manifestations of leukemia. *Ophthalmol* 1983;90:899-905.
- 3) Leonardi NJ, Rupani M, Dent G, Klintworth GK. Analysis of 135 autopsy eyes for ocular involvement in leukemia. *Am J Ophthalmol* 1990;109:436-44.
- 4) Allen RA, Straatsma BR. Ocular involvement in leukemia and allied disorders. *Arch Ophthalmol* 1961;66:490-508.
- 5) Frank RN, Ryan SJ Jr. Peripheral retinal neovascularization with chronic myelogenous leukemia. *Arch Ophthalmol* 1972; 87:585-9.
- 6) Shaw RK, Moore EW, Freireich EJ, et al. Meningeal leukemia. *Neurology* 1960;10:823-33.
- 7) Chalfin AJ, Nash BM, Goldstein JH. Optic nerve head involvement in lymphocytic leukemia. *J Ped Ophthalmol* 1973;10:39-43.
- 8) Ellis W, Little HL. Leukemic infiltration of the optic nerve head. *Am J Ophthalmol* 1973;75:867-71.
- 9) Rosenthal AR, Egbert PR, Wilbur JR, et al. Leukemic involvement of the optic nerve. *J Ped Ophthalmol* 1975; 12:84-93.
- 10) Newman NM, Smith ME, Gay AJ. An unusual case of leukemia involving the eye: a clinico-pathological study. *Surv Ophthalmol* 1972;16:316-21.
- 11) Murray KH, Paolino F, Goldman JM, et al. Ocular involvement in leukaemia. Report of three cases. *Lancet* 1977;1: 829-31.
- 12) 홍창의. 소아과학, 6판, 서울, 대한 교과서 주식회사, 1997; 900-9.
- 13) 한지숙, 고윤웅, 이삼열 등. 韓國에 있어서의 白血病의 統計的 觀察 -3001例에 對한 綜合的 考察-. *대한혈액학회지* 1978;13:1-34.
- 14) Champlin RE, Golde DW. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. *Blood* 1985;65:1039-47.
- 15) Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte macrophage. *Am J Medicine* 1977;63:125-30.
- 16) Schachat AP, Markowitz JA, Guyer DR, et al. Ophthalmic manifestations of leukemia. *Arch Ophthalmol* 1989;107:697-700.
- 17) Duke-Elder S. System of Ophthalmology Retina Vol X St Louis, CV Mosby, 1966;387-93.
- 18) Ballantyne AJ, Michaelson IC. Textbook of the Fundus of the Eye. Baltimore: Williams and Wilkins, 1970;290-2.
- 19) Holt JM, Gordon-Smith EC. Retinal abnormalities in diseases of the blood. *Br J Ophthalmol* 1969;53:145-60.
- 20) Culler AM. Fundus changes in leukemia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1951;49:445-73.
- 21) Mahneke A, Videboek A. On changes in the optic fundus in leukaemia. *Acta Ophthalmol* 1964;42:201-10.
- 22) Robb RM, Ervin LD, Sallan SE. A pathological study of eye involvement in acute leukemia of childhood. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978;76:90-101.
- 23) O'Rourke JF, O'Connor GR. Unusual ocular involvement in acute lymphatic leukemia. *Arch Ophthalmol* 1957;57:585-9.
- 24) Ridgway EW, Jaffe N, Walton DS. Leukemic ophthalmopathy in children. *Cancer* 1976;38:1744-9.
- 25) Martin B. Infiltration of the iris in chronic lymphatic leukaemia. *Br J Ophthalmol* 1968;52:781-5.
- 26) Masera G, Carnelli V, Uderzo C, et al. Leukaemic hypopyon in acute lymphoblastic leukaemia after interruption of treatment. *Arch Dis Child* 1979;54:73-4.
- 27) Fonken HA, Ellis PP. Leukemic infiltrates in the iris. Successful treatment of secondary glaucoma with x-irradiation. *Arch Ophthalmol* 1966;76:32-6.
- 28) Ninane J, Taylor D, Day S. The eye as a sanctuary in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 1980;1:452-3.
- 29) Zakka KA, Yee RD, Shorr N, et al. Leukemic iris infiltration. *Am J Ophthalmol* 1980;89 :204-9.
- 30) Mark LE, Rouhani J, Sawitsky A. Leukemic iris infiltration in a case of meningeal leukemia. *Ann Ophthalmol* 1974;6:669-74.

=ABSTRACT=

A Case of Chronic Myelogenous Leukemia Involving Retina and Optic Nerve

Jae-Woong Kim, M.D., Chul-Min Baek, M.D., Kwang-Soo Kim, M.D.

Department of Ophthalmology, Keimyung University School of Medicine

Purpose: We report a case of chronic myelogenous leukemia(CML) involving the retina and optic nerve, in which visual acuity had been improved after radiation therapy combined with steroid pulse therapy.

Methods: In a 44-year-old CML patient with central nervous system involvement who presented with retinal infiltration, initial uncorrected visual acuity was 1.0 in the right eye, 0.9 in the left eye. The patient was given 1% prednisolone acetate eye drops 4 times a day and 40mg of oral prednisolone a day. One month later, papilledema and exudative retinal detachment was developed in the left eye and we raised oral prednisolone dosage to 90mg a day. In spite of those kinds of treatment, papilledema in left eye and retinal infiltration in both eyes were much more aggravated at two months. So we used high-dose steroid(solumedrol 125mg qid) parenterally for initial 3 days followed by tapered oral dosage(prednisolone 60mg/day for 11 days, tapered with 10mg/day and maintain with 10mg/day) and performed simultaneously radiation therapy (total 2340 rads, 13 times) on both eyes through 2 weeks.

Results: Uncorrected visual acuity was decreased to 0.3 in the left eye at one month and to 0.6 in the right eye and 0.08 in the left eye at two months, and improved to 1.0 in the right eye and 0.5 in the left eye. Gradual resolution was noted in retinal and optic disc abnormalities at one month after high-dose steroid therapy combined with radiation therapy.

Conclusions: This case suggests that visual acuity in CML patient with the retinal and optic nerve involvement can be improved by using radiation therapy combined with steroid pulse therapy.

J Korean Ophthalmol Soc 44(11):2687-2693, 2003

Key Words: Chronic myelogenous leukemia, Papilledema, Radiation therapy, Retinal infiltration, Steroid pulse therapy

Address reprint requests to **Kwang Soo Kim, M.D.**

Department of Ophthalmology Dongsan Medical Center Keimyung University School of Medicine
#194 Dongsan-dong, Jung-ku, Taegu 700-712, Korea
Tel: 82-53-250-7706, 7707, Fax: 82-53-250-7705, E-mail: kimks@dsmc.or.kr