반복적인 시신경 침범으로 재발한 급성백혈병

Acute Leukemia Relapse Presenting as Recurrent Involvement of the Optic Nerve

이승엽 · 윤지현 · 정승아

Seung Yeop Lee, MD, Ji Hyun Yoon, MD, Seung Ah Chung, MD, PhD

아주대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Ajou University College of Medicine, Suwon, Korea

Purpose: To report two cases with recurrent involvement of the optic nerve as the initial sign of acute leukemic relapse.

Case summary: An 8-year-old male with acute lymphoblastic leukemia on the maintenance chemotherapy was referred for a decrease in visual acuity in the right eye. The visual acuity and optic disc swelling were completely resolved with high-dose steroid therapy. Two months after the initial presentation, the symptoms recurred and brain/orbit magnetic resonance imaging (MRI) showed high intensity along the right optic nerve from the retrobulbar area to the optic chiasm. The visual acuity was restored after high-dose steroid therapy. One month after the second attack, the symptoms recurred and the cerebrospinal fluid cytology was positive for lymphoblasts. Three weeks after the intrathecal chemotherapy, the visual acuity improved fully, but optic disc atrophy developed. A 45-year-old male, who received allogenic peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia, presented with a decrease in visual acuity in the left eye. The left optic disc swelling improved with high-dose steroid therapy, but the medication was restarted due to the recurrence of symptoms 3 weeks later. Brain MRI showed a mass lesion compressing the left optic nerve, presumed to be a myeloid sarcoma. One month after local irradiation, the visual acuity was no light perception in the left eye.

Conclusions: In patients with a prior history of acute leukemia, the recurrent involvement of the optic nerve should be considered as a central nerve system relapse, regardless of improvement with steroid treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(3):319-324

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, Acute myeloid leukemia, Myeloid sarcoma, Optic nerve, Steroids

백혈병은 조혈모세포의 비정상적인 증식으로 발생하는 신생물성 혈액질환으로, 다양한 안과적 문제를 유발할 수

있다.¹ 백혈병에서의 안과 소견은 종양세포가 직접적으로 안조직에 침윤하거나, 간접적으로 빈혈, 혈소판 감소, 혈액의 과다점도, 면역억제와 같은 혈액학적 이상이나, 치료 약물, 방사선 조사, 이식 후 이식편대숙주반응과 같은 치료의 합병증으로 인하여 발생할 수 있다.¹ 직접적인 안조직 침윤은 안와, 맥락막, 망막에 주로 발생하며, 드물게 시신경유두를 침범할 수도 있다.¹⁻³ 특히 시신경유두를 침범하는 경우 백혈병의 중추신경계 침윤을 시사하는 중요한 임상 소견으로 생각되고 있다.¹⁻⁴ 지금까지 국내에서 보고된 백혈병의 시신경유두 침윤은 망막병증과 동반된 시신경병증이나 양안 시신경병증인 경우였다.³⁻⁶ 단안 시신경병증이 고용량스

■ Received: 2019. 4. 25.

■ Revised: 2019. 7. 6.

■ Accepted: 2020. 2. 21.

■ Address reprint requests to **Seung Ah Chung, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Ajou University Hospital, #164
Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: 82-31-219-5257, Fax: 82-31-219-5259
E-mail: mingming8@naver.com

* This case report was presented as a poster at the 118th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2017.

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

© 2020 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.

Figure 1. Ocular findings including fundus photography and optical coherence tomography (OCT) and orbit/brain magnetic resonance imaging (MRI) showing involvement of the right optic nerve for case 1. (A) Fundus photographs and OCT at the initial presentation show a severe disc swelling with peri-papillary retinal hemorrhage in the right eye. (B) Two months after the initial presentation, fundus photographs show a mild disc swelling in the right eye, but axial T2-weighted orbit and coronal T2-weighted brain MRI show high intensity from intra-orbital portion to optic chiasm in the right optic nerve (yellow arrows). (C) Three and a half months after the initial presentation, fundus photographs show a moderate disc swelling and vessel tortuosity in the right eye and orbit/brain MRI shows high intensity in the right optic nerve, more prominent compared with (B) (yellow arrows). (D) Three weeks after chemotherapy, fundus photographs and OCT show restoration of disc swelling and vessel tortuosity in the right eye. (E) A year after the initial presentation, fundus photographs and OCT show a mild thinning of peri-papillary retinal nerve fiber layer in the right eye. OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

테로이드 치료에 반응하였지만 반복적으로 재발하는 양상으로 급성백혈병이 시신경을 침범한 경우는 아직까지 국내에서 보고된 적이 없다. 급성백혈병이 반복적인 시신경 침범으로 중추신경계에 재발한 2예를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

8세 남아가 3년 전 급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leukemia [ALL], pre B cell, standard risk)으로 진단받고 전신 항암화학치료와 예방적 경막내 항암화학치료(methotrexate) 후 관해되어 유지요법(methotrexate, mercaptopurine) 중 1-2주 전부터 시작된 우안 시력저하로 의뢰되었다. 최대교정시력은 우안 0.2, 좌안 1.0이었다. 상대구심동공운동장애가 명확하지 않았고 안구운동통증은 없었다. 파른위스 15색 상검사에서 양안 비특이적인 색각이상을 보였고, 시신경유두 주변 출혈을 동반한 심한 우안 시신경유두부종이 있었다(Fig. 1A). 환자의 협조가 부족하여 시야검사는 시행하지 못하였다. 고용량스테로이드치료(methylprednisolone 250 mg/day, 12회 정맥주사)를 시작하고 2주 후 우안 시력은 1.0으로 회복되었고 시신경유두부종도 소실되어서, 경구스테로이드(prednisone 30 mg)로 감량하였다. 첫 증상이 발생한 지 2달 후 우안 교정시력이 0.1로 다시 저하되었다. 우안 상대구심동공운동장애(+4), 정도 시신경유두부종이 있었고 뇌/안와 자기공명영상에서 우측 시신경이 안와 내에서부터 시신경교차까지 고신호강도를 보였다(Fig. 1B). 이때 시행한 말초 혈액검사, 골수검사, 뇌척수액검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 다시 고용량스테로이드치료(methylprednisolone

250 mg/day, 12회 정맥주사) 2주 후 우안 시력이 1.0으로 회복되었다. 한 달 후 우안 시력저하, 중등도 시신경유두부종이 다시 발생하였고 뇌/안와 자기공명영상에서 안와 내에서부터 시신경교차까지 우측 시신경에서 1달 전보다 악화된 고신호강도를 보였다(Fig. 1C). 이때 시행한 뇌척수액 검사에서 다수의 림프모구세포(white blood cell 500, blast 96%, protein 41.8 mg/dL, glucose 12 mg/dL)가 관찰되어 중추신경계를 포함한 재발로 진단 후 경막내 항암화학치료(cytarabine, methotrexate, hydrocortisone)와 전신 항암화학치료(dexamethasone, vincristine, daunorubicin, L-asparaginase)를 시작하였다(Fig. 2). 항암화학치료 3주 후 우안 교정시력은 1.0으로 회복되었으나 상대구심동공운동장애(+4)가 지속되었고 정도의 우안 시신경유두부종이 발생하였다(Fig. 1D). 이후 환아는 6차례 전신 항암화학치료와 2차례 국소 방사선치료(총 조사선량 1,800 cGy, 12회 조사)를 시행 받았고, 첫 안과 소견 발생 후 1년까지 추가적인 재발 없이 우안 교정시력은 1.0이었다(Fig. 1E). 이후 환자는 병원 사정으로 이식 치료를 하기 위해 전원되었다.

증례 2

45세 남자 환자가 4년 전 미성숙 급성골수성백혈병(acute myeloid leukemia [AML], French-American-British Cooperation Group에 따른 분류: M1)으로 항암화학 치료로 완전관해 후 동종말초혈액줄기세포이식(allogenic peripheral blood stem cell transplantation, allo-PBSCT)을 시행 받았다. 3년 전부터 이식편대숙주반응이 간과 대장에 발생하여 cyclosporine과 경구 스테로이드(prednisolone)를 지속적으로 복용 중이었다. 안과적으로도 양안 실모양각막염과 후낭밑백내장(P3)이 발생하여 보존적인 치료를 하면서 경과 관찰 중 1주

Figure 2. Histologic findings of cerebrospinal fluid (CSF) cytology for case 1. (A, B) Heavy infiltration of neoplastic lymphoblasts (CSF smear Wright-Giemsa stain $\times 400$, $\times 1,000$). (C) Positive staining for lymphoid differentiation (CSF smear Papanicolaou stain, $\times 400$).

전부터 악화된 좌안 시력저하로 의뢰되었다. 환자는 cyclosporine 50 mg, prednisolone 20 mg을 복용 중이었다. 내원 3개월 전 양안 후낭밑백내장으로 교정시력이 양안 모두 0.63이었으나, 내원일에는 우안 0.4, 좌안 0.1이었다. 파른

위스 15색상검사에서 뚜렷한 색각이상은 없었고, 좌안 상대극심동공운동장애가 명확하지 않았다. 하지만 좌안에서 상하전시 통증을 호소하였고, 중등도 시신경유두부종과 시야검사에서 전반적인 감도저하를 보여 고용량스테로이드

Figure 3. Ocular findings including fundus photography, optical coherence tomography (OCT), and Humphrey 24-2 visual field test, and brain magnetic resonance imaging (MRI) showing involvement of the left optic nerve for case 2. (A) Fundus photographs and OCT at the initial presentation show a moderate disc swelling in the left eye. The haziness of fundus photographs is attributed to posterior sub-capsular opacity in both eyes. Visual field examination demonstrates general depression in the left eye. (B) Three weeks after the initial presentation, fundus photographs and OCT show a mild disc swelling in the left eye. (C) Three weeks after the initial presentation, coronal T2-weighted brain MRI shows high intensity along the left retro-bulbar optic nerve and mass lesion in the cistern segment of the left optic nerve (yellow arrows). (D) Four months after the initial presentation, fundus photographs and OCT show optic atrophy in the left eye. OD = oculus dexter; OS = oculus sinister.

치료(methylprednisolone 250 mg/6 hr, 12회 정맥주사)를 시행하였다(Fig. 3A). 2주 후 우안 시력 0.63, 좌안 시력 0.4로 호전되었고, 안저검사와 빛간섭단층촬영에서 좌안 시신경 유두부종이 소실되었으나, 1주 후 좌안 시력이 0.1로 저하되고 경도 시신경유두부종이 다시 발생하여 감량 중이던 스테로이드를 고용량 정맥주사(methylprednisolone 250 mg/6 hr, 12회 정맥주사)로 변경하였다(Fig. 3B). 뇌자기공명영상에서 좌측측 전두엽과 좌측 시신경의 수조 부위(cistern segment)를 압박하는 골수성육종(myeloid sarcoma)이 의심되었으나 환자가 조직검사를 거부하여 확진하지는 못하였다(Fig. 3C). 이때 시행한 말초혈액검사, 골수검사, 뇌척수액 검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 국소 방사선치료(총 조사선량 2,000 cGy, 10회 조사)와 전신 항암화학치료(cisplatin, pemetrexed)를 시작하였으나 1달 후 좌안 시력은 무광각으로 소실되고 시신경유두창백이 발생하였다(Fig. 3D). 시신경유두부종 발진 6달 후 환자는 대사성 산증으로 사망하였다.

고 찰

백혈병의 조직 침범은 만성보다는 급성, 골수성보다는 림프구성백혈병에서 더 흔히 발생한다.^{1,7,8} 시신경을 비롯한 중추신경계 침범도 급성골수구성백혈병보다 급성림프구성백혈병에서 더 흔하고, 주로 소아에서 나타나는 것으로 알려져 있다.^{1,2,7,8} 급성림프구성백혈병의 20-40%에서, 급성골수구성백혈병의 2-4%에서 중추신경계 침범이 나타날 수 있어서, 고위험군 급성림프구성백혈병에서는 증례 1과 같이 경막내 항암화학 치료를 예방적으로 시행한다.^{2,7-10} 하지만 시신경은 다른 중추신경계에 대하여 면역학적으로 격리되어 있어 항암제를 경막 내에 투여하여도 시신경 부위에 제한적으로 도달하므로,^{1,2,9} Nikaido et al⁹은 종양세포에 의한 시신경유두의 침윤이 의심되는 상황에서는 경막내 항암화학 치료와 함께 국소 방사선 치료를 하는 것이 필요하다고 하였다. 이 증례에서도 항암화학 치료와 함께 국소 방사선 치료를 시행하였고 증례 1에서는 시력과 시신경의 구조를 모두 보존할 수 있었고, 증례 2에서도 구조적으로는 안정적인 결과를 얻을 수 있었다.

백혈병이 시신경을 침범한 소견이 영상학적으로 확인되어도 말초혈액이나 골수검사, 뇌척수액검사에서는 특이 소견이 나타나지 않을 수 있다.^{2,10} 증례 1에서도 뇌자기공명 영상에서는 두 번째 시력저하가 나타났을 때 광범위한 시신경침윤이 있었으나, 뇌척수액검사는 세 번째 시신경 침범때야 이상 소견이 관찰되었다. 이러한 특징은 중추신경계 백혈병 치료를 지연시킬 수 있으므로 주의하여야 하

겠다. 또한 시신경유두의 부종을 줄이기 위해 사용한 고용량스테로이드치료가 혈액암의 치료제이기도 하여 종양의 크기를 줄일 수 있고, 영상학적으로나 병리학적으로 병변이 숨겨질 수도 있다.^{11,12} 이 증례에서도 고용량스테로이드 치료를 반복적으로 사용하여 안과 소견은 호전되었지만, 백혈병의 병리학적 재발 확인이 늦어졌을 가능성도 있다.

골수성육종은 급성 혹은 만성 골수성백혈병이나 골수증식성 질환에서 백혈병의 악성 세포가 골수외조직에 침윤하는 종양으로, 뼈나 골막에 주로 발생하고 두개골, 안와, 부비동에도 발생할 수 있다.¹³⁻¹⁵ 골수성육종은 급성골수성백혈병 환자의 3-9%에서 발생할 수 있고, 아형 중 M5a, M5b, M4, M2에서 호발한다고 알려져 있다.¹³ 백혈병의 첫 증상으로 나타날 수 있지만 완전 관해 후 전신적 재발의 첫 소견으로 나타날 수도 있다.¹³⁻¹⁵ 골수성육종의 예후는 동반된 혈액종양과 관련되지만, 대체로 불량하여 종양이 관찰된 후 평균 생존기간은 1개월에서 30개월 정도이고 5년 생존율은 20% 이하로 알려져 있다.^{13,14} 국내에서는 결막종양으로 나타난 골수성육종이 2차례 보고되었으나, 예후가 매우 불량하여 5주, 2개월 후 환자가 사망하였다.^{14,15} 이번 증례는 환자가 뇌조직검사를 거부하여 병리학적으로 확진하지 못하였지만, 임상적으로나 영상학적으로는 골수성육종이 가장 의심되었고 적극적인 치료에도 불구하고 안과 소견이 발생한 6개월 후 환자는 사망하였다.

이 증례에서와 같이 급성백혈병의 과거력이 있는 환자에서는 시신경을 침범한 안과 소견이 스테로이드에 반응이 있더라도 중추신경계 백혈병 재발 가능성을 항상 염두에 두어야 하겠고, 급성백혈병의 중추신경계 침범이 있는 경우 예후가 좋지 않으므로 적극적인 검사와 치료가 필요하겠다.

REFERENCES

- 1) Sharma T, Grewal J, Gupta S, Murray PI. Ophthalmic manifestations of acute leukaemias: the ophthalmologist's role. *Eye (Lond)* 2004;18:663-72.
- 2) Lin YC, Wang AG, Yen MY, Hsu WM. Leukaemic infiltration of the optic nerve as the initial manifestation of leukaemic relapse. *Eye (Lond)* 2004;18:546-50.
- 3) Lee SY, Kim SH, Ha SG. Bilateral optic nerve involvement combined with unilateral facial palsy in a patient with acute myeloid leukaemia: a case report. *Neuroophthalmology* 2017;42:122-5.
- 4) Park S, Park SK, Park TK. Leukemic infiltration of the optic nerve head as the initial manifestation of leukemic relapse. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:250-4.
- 5) Park YK, Jun RM, Ahn CS. A case of optic nerve infiltration of acute lymphocytic leukemia. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:2008-12.
- 6) Kim JW, Baek CM, Kim KS. A case of chronic myelogenous leu-

- kemia involving retina and optic nerve. J Korean Ophthalmol Soc 2003;44:2687-93.
- 7) Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. Semin Oncol 2009;36(4 Suppl 2):S2-16.
 - 8) Castagnola C, Nozza A, Corso A, Bernasconi C. The value of combination therapy in adult acute myeloid leukemia with central nervous system involvement. Haematologica 1997;82:577-80.
 - 9) Nikaïdo H, Mishima H, Ono H, et al. Leukemic involvement of the optic nerve. Am J Ophthalmol 1988;105:294-8.
 - 10) Ranta S, Palomäki M, Levinsen M, et al. Role of neuroimaging in children with acute lymphoblastic leukemia and central nervous system involvement at diagnosis. Pediatr Blood Cancer 2017;64:64-70.
 - 11) Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. Long-term follow-up of vanishing tumors in the brain: how should a lesion mimicking primary CNS lymphoma be managed? Clin Neurol Neurosurg 2012;114:1217-21.
 - 12) Barrantes-Freer A, Engel AS, Rodriguez-Villagra OA, et al. Diagnostic red flags: steroid-treated malignant CNS lymphoma mimicking autoimmune inflammatory demyelination. Brain Pathol 2018;28:225-33.
 - 13) Shields JA, Stopyra GA, Marr BP, et al. Bilateral orbital myeloid sarcoma as initial sign of acute myeloid leukemia: case report and review of the literature. Arch Ophthalmol 2003;121:138-42.
 - 14) Lee HS, Park JW, Yang SW. A case of granulocytic sarcoma involving the forniceal conjunctiva. J Korean Ophthalmol Soc 2006;47:986-90.
 - 15) Kim DJ, Chang MK. Case of acute myeloid leukemia with mass of eyelid and conjunctiva in the early stage. J Korean Ophthalmol Soc 2016;57:843-6.

= 국문초록 =

반복적인 시신경 침범으로 재발한 급성백혈병

목적: 급성백혈병이 반복적인 시신경 침범으로 재발한 2예를 보고하고자 한다.

증례요약: 8세 남아가 급성림프모구백혈병으로 유지 요법 중 우안 시력저하로 의뢰되었다. 우안 시신경유두부종이 있어 고용량스테로이드 치료 후 시력과 안저 소견이 호전되었다. 2달 후 재발하여 시행한 뇌/안와 자기공명영상에서 우측 시신경에서 시신경교차까지 고신호강도를 보였고, 고용량스테로이드 치료 후 우안 시력이 회복되었다. 한 달 후 재발하였고 뇌척수액검사에서 림프모구세포가 관찰되어 경막내 항암화학 치료를 시작하였다. 3주 후 우안 시력은 회복되었으나 시신경유두창백이 발생하였다. 급성골수성백혈병으로 동종말초혈액줄기세포이식을 시행 받은 45세 남자 환자가 좌안 시력저하로 내원하였다. 좌안 시신경유두부종이 있어 고용량스테로이드 치료 후 시력과 안저 소견이 호전되었으나, 3주 후 재발하여 감량 중이던 스테로이드를 고용량 정맥주사로 변경하였다. 뇌자기공명영상에서 좌측 시신경을 압박하는 골수성육종이 의심되어 국소 방사선치료를 시작하였으나, 한 달 후 좌안 시력은 무광각으로 소실되었다.

결론: 급성백혈병에서 반복적인 시신경 침범이 있을 경우 스테로이드 치료에 반응이 있더라도 중추신경계 재발을 고려하여야 하겠다. (대한안과학회지 2020;61(3):319-324)

이승엽 / Seung Yeop Lee

아주대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Ajou University College of Medicine