조혈모세포 이식 후 Tacrolimus와 연관된 이식관련 혈전미세혈관병증 망막병증 2예

Two Cases of Tacrolimus-related Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy Retinopathy after Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

이성택 · 김수연 · 강용구 · 박한상 · 박동호 · 신재필

Seong Taik Lee, MD, Su Yeun Kim, MD, Yong Koo Kang, MD, Han Sang Park, MD,
Dong Ho Park, MD, PhD, Jae Pil Shin, MD, PhD

경북대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Purpose: We report two cases of tacrolimus-related transplant-associated thrombotic microangiopathy (TA-TMA) retinopathy in leukemia patients who had undergone allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT).

Case summary: (Case 1) A 58-year-old woman with a history of PBSCT due to acute myelocytic leukemia and taking tacrolimus was referred to the ophthalmology clinic with visual disturbance. Her visual acuity (VA) was 0.4 in the right eye and 0.5 in the left eye. Multiple cotton wool spots and retinal hemorrhages were found in both eyes on fundus examination. Multiple capillary non-perfusions were seen on fluorescein angiography (FA). Tacrolimus-related TA-TMA retinopathy was suspected. Tacrolimus was discontinued and plasmapheresis was performed. After 3 months, neovascular glaucoma developed and her VA became "counting fingers" at 20 cm in both eyes. (Case 2) A 20-year-old man with a history of PBSCT due to acute lymphocytic leukemia and taking tacrolimus was referred to our clinic because of decreased VA in both eyes. His VA was 0.05 in the right eye and 0.025 in the left eye. Fundus and FA findings were the same as in Case 1, and the patient was suspected to have tacrolimus-related TA-TMA retinopathy. Tacrolimus was discontinued and plasmapheresis was performed. His VA was 0.2 in the right eye and 0.4 in the left eye at 1 month after treatment.

Conclusions: It is necessary to consider TA-TMA retinopathy in leukemia patients taking calcineurin inhibitors, such as tacrolimus, who have decreased VA. Early diagnosis and treatment are important.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(10):1428-1434

Keywords: Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, Tacrolimus, Transplant-associated thrombotic microangiopathy

- Received: 2021. 2. 2. ■ Revised: 2021. 3. 17.
- Accepted: 2021. 9. 28.
- Address reprint requests to **Jae Pil Shin, MD, PhD**
Department of Ophthalmology, Kyungpook National University
Hospital, #130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: 82-53-200-5814, Fax: 82-53-426-6552
E-mail: jps11@hanmail.net

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

이식관련 혈전미세혈관병증(transplant-associated thrombotic microangiopathy, TA-TMA)은 조혈모세포 이식 후 발생하는 생명을 위협하는 중대한 합병증이다.¹⁻³ 임상적으로는 혈소판감소증, 비면역성 용혈성 빈혈(nonimmune hemolytic anemia), 말초혈액의 분열적혈구(schistocytes), 신장이나 중추신경계의 손상 등으로 나타난다.¹⁻³

Tacrolimus (FK506)는 조혈모세포 이식 후 이식편대숙주병(graft versus host disease)을 예방하기 위하여 사용하는

면역 억제제로 calcineurin을 차단하여 interleukin-2의 전사를 막고 T-세포의 활성을 억제한다.⁴ 그러나 Tacrolimus 사용 후 신경독성, 신독성, 혈전미세혈관병증 등의 부작용이 보고되었고,⁵⁻⁷ 그중 혈전미세혈관병증은 미세혈관병증용혈빈혈(microangiopathic hemolytic anemia), 혈소판감소증, 신부전의 임상양상을 보이는 질환으로 혈전혈소판감소자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura)와 용혈요독증후군(hemolytic uremic syndrome) 등과 임상양상이 유사하다.¹⁻³ 저자들은 말초혈액 조혈모세포 이식 후 이식편대숙주병을 예방하기 위하여 Tacrolimus를 사용하던 중에 발생한 혈전미세혈관병증에 동반된 망막병증 2예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

증례 1

58세 여성이 1개월간의 양안 시력저하를 주소로 내원하

였다. 환자는 급성골수세포백혈병으로 진단받고 9개월 전에 혈액종양내과에서 동종 말초혈액 조혈모세포이식(allogeneic peripheral blood stem cell transplantation)을 받은 이후 이식편대숙주반응을 예방하기 위하여 tacrolimus 0.5 mg을 9개월간 지속적으로 하루 1회 복용 중이었다. 과거에 고혈압을 진단받고 약을 복용하고 있었고 이식 전 전신방사선조사(total body irradiation, TBI)는 하지 않았으며 안과 초진당시에 내과 의무기록에서 이식편대숙주반응의 병력은 없었다. 초진 당시 최대교정시력은 우안 0.4, 좌안 0.5였으며, 안압은 우안 15 mmHg, 좌안 13 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 양안의 특이 소견은 없었으나 안저검사에서 양안의 시신경유두 주위 및 후극부에 다수의 면화반과 망막출혈이 관찰되었다(Fig. 1A). 빛간섭단층촬영에서 양안의 황반부종 소견이 관찰되었으며 형광안저혈관조영에서 양안의 후극부에 모세혈관 비관류가 관찰되었다(Fig. 1B, C). 혈액검사에서 혈색소가 8.3 g/dL, 혈소판은 31,000/ μ L로 감소되어 있었으며 혈액요소질소(blood urea nitrogen)은 96.7 mg/dL,

Figure 1. Case 1 patient at the initial visit. (A) Ultra-wide field fundus photography shows multiple cotton wool spots and retinal hemorrhages. (B) Optical coherence tomography shows cystoid macular edema with intraretinal cyst. (C) Fluorescein angiography shows multiple capillary nonperfusion in both eyes.

크레아티닌(creatinine)은 3.67 mg/dL로 상승되어 있었고, 말초혈액도말(peripheral blood smear) 검사에서 분열적혈구(schistocyte)가 20%로 관찰되어 tacrolimus와 연관된 TA-TMA 이 의심되었다. 즉시 혈액중양내과에 협진 후에 tacrolimus 복용을 중단하고 혈장분리교환을 시행하였다. 동반된 망막 병증의 치료를 위하여 보조적으로 methylprednisolone 60 mg

정맥주사, 경구 스테로이드 치료 및 후테논낭하 트리암시 놀론 주사, 항혈소판 제제 복용을 시행하였다. 이후 호흡곤란 및 폐부종 증가로 전신 상태가 악화되어 중환자실에 입원치료하여 경과 관찰되지 않다가 3개월 후 시행한 검사에서 양안 교정시력은 안전수지 20 cm, 안압은 우안이 38 mmHg, 좌안이 27 mmHg로 증가하였으며, 세극등현미경검사 및

Figure 2. Case 1 patient at 3 months after the initial visit. (A) Ultra-wide field fundus photography shows decreased cotton wool spots and retinal hemorrhages. (B) Optical coherence tomography shows decreased cystoid macular edema and some hyper-reflectivity in the inner retinal layer. (C) Fluorescein angiography shows severe capillary nonperfusion. (D) At 5 months later, ultra-wide field fundus photography shows panretinal photocoagulation scars in both eyes and some vitreous hemorrhages in the right eye.

전방각경검사에서 양안의 홍채신생혈관, 앞방각 신생혈관 및 주변홍채앞유착 소견을 보였다. 안저검사에서 양안의 면화반 및 망막출혈 소견은 호전되었으며, 빛간섭단층촬영에서 황반부종은 호전되었으나 형광안저혈관조영에서 양안에 매우 심한 모세혈관비관류가 관찰되었다(Fig. 2A-C). 이차적으로 발생한 신생혈관녹내장으로 진단하고 양안에 범망막레이저광응고술을 시행하였으며 안압하강제 점안을 추가하였다. 5개월 후 양안 시력은 안전수동이었으나 안압은 우안이 19 mmHg, 좌안은 13 mmHg로 유지되었으나(Fig. 2D) 이후 환자가 사망하여 더 이상 추적 관찰은 되지 않았다.

증례 2

20세 남자가 혈액종양내과에서 입원치료 도중 1주일간의 양안 시력저하로 의뢰되었다. 환자는 급성림프구백혈병으로 진단받고 항암치료를 시작한 후 4개월 후 혈액종양내과에서 동종 말초혈액 조혈모세포 이식을 시행하였으며 이

식편대숙주반응을 예방하기 위하여 tacrolimus를 11개월간 지속적으로 복용 중이었다. 이식 전 TBI는 시행하지 않았고 내과 의무기록에서 이식편대숙주반응의 병력은 없었으며 당뇨나 고혈압의 병력도 없었다. 안과 초진 당시에 최대 교정시력은 우안이 0.05, 좌안은 0.025였고 안압은 우안이 11 mmHg, 좌안은 10 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 특이 소견은 없었으며 안저검사, 빛간섭단층촬영, 형광안저혈관조영 소견은 이전 증례의 환자와 유사했다(Fig. 3). 혈액검사에서 혈색소가 7.6 g/dL, 혈소판 수는 38,000/ μ L로 감소되어 있었고 혈액요소질소는 20.7 mg/dL, 혈청크레아티닌은 1.3 mg/dL로 증가되어 있었다. 말초혈액도말 검사에서 적혈구부동증(anisocytosis) +2 소견을 보였다. Tacrolimus와 연관된 TA-TMA가 의심되어 혈액내과 협진 후에 즉시 tacrolimus 복용을 중단하고 혈장분리교환 및 Methylprednisolone 60 mg 정맥주사, 항혈전제 복용을 시작하였다. 1주일 후 우안 시력은 0.2, 좌안시력은 0.4로 호

Figure 3. Case 2 patient at the initial visit. (A) Ultra-wide field fundus photography shows multiple cotton wool spots and retinal hemorrhages. (B) Optical coherence tomography shows cystoid macular edema with intraretinal fluid. (C) Fluorescein angiography shows multiple capillary nonperfusion in both eyes.

전되었으며 빛간섭단층촬영에서 양안의 황반부종은 호전되었다. 1개월 후 시행한 검사에서 최대교정시력은 우안이 0.3, 좌안은 0.5였으며 안압은 우안 15 mmHg, 좌안 16 mmHg였다. 안저검사에서 양안의 면화반 및 망막출혈 소견은 약간 호전되었고 빛간섭단층촬영에서 양안의 황반부종은 감소하였으나 형광안저혈관조영에서 양안의 모세혈관 비관류부위는 별 차이가 없었다(Fig. 4). 이후 prednisolone 30 mg, 항혈전제를 경구 복용하며 경과 관찰할 예정이었으나 혈액내과에 입원한 후 전신 상태가 악화되어 의학적 충고에 반하는 퇴원 후 추적 관찰은 되지 않았으며 환자는 사망한 것으로 추정된다.

고 찰

동종 말초혈액 조혈모세포 이식 후 발생하는 TA-TMA은 진단 기준에 따라 0.5-76%까지 다양하게 보고된다.² 원인으로서는 유전적 요인, 동종이식, 사람백혈구항원 불일치(HLA

mismatch), 항암제 및 방사선치료, 바이러스 감염, 면역억제제(calcineurin inhibitor, sirolimus), 이식편대숙주반응 등이며 이로 인해 혈관내피세포의 손상과 보체계(complement system)의 비정상적인 활성화 등을 유발하고 여러 장기에 미세혈전을 일으킨다.¹⁻³ 대개 조혈모세포 이식 후 100일 이내에 발생하며 사망률이 75%에 이른다.⁸ 이 중 면역억제제를 사용한 후 발생한 혈전미세혈관병증은 1980년에 동종 말초혈액 조혈모세포 이식 환자에서 이식편대숙주병을 예방하기 위하여 cyclosporine을 사용한 후 최초로 보고되었다.⁹

이식편대숙주반응을 예방하기 위하여 사용하는 cyclosporine이나 Tacrolimus와 같은 calcineurin 억제제는 prostacyclin과 nitric oxide, activated protein C를 감소시키고 thromboxane A2와 endothelin을 증가시킨다.¹ 또한 혈관내피전구세포를 증가시키고 내피세포의 apoptosis를 유발하며, 내피세포 metalloproteinase의 조절장애(dysregulation)를 유발한다.¹ 이는 혈관내피세포 손상을 악화시켜 혈소판의

Figure 4. Case 2 patient at 1 month after the initial visit. (A) Ultra-wide field fundus photography shows multiple cotton wool spots and retinal hemorrhages. (B) Optical coherence tomography shows decreased cystoid macular edema and hyperreflectivity in the inner retina layer. (C) Fluorescein angiography shows multiple capillary nonperfusion in both eyes.

혈관내피세포하 응집을 유발하여 혈전과 섬유소 침착을 초래한다.¹ 결과적으로 기계적으로 손상된 분열적혈구(schistocyte), 혈소판감소, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 증가, 신장 미세혈관 손상으로 인한 크레아티닌 증가가 발생한다.^{1,3} TA-TMA의 진단 기준은 여러 가지가 있으나 Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network에서 정한 기준은 1) 적혈구 분절화(fragmentation)와 말초혈액 도말검사서 고배율에서 2개 이상의 분열적혈구(schistocytes), 2) 혈청 젖산탈수소효소(serum LDH)의 증가, 3) 별다른 이유가 없는 신장 및 신경학적 기능이상, 4) 직접 및 간접 쿼츠검사(Coombs test) 음성 등이다.¹⁰

안과적으로 망막병증이 동반될 수 있으며 이는 다른 장기에서와 비슷하게 미세혈관 폐색의 형태로 나타난다.¹¹⁻¹³ Parc¹¹는 자가골수이식 후에 면역억제제 사용 후 혈전미세혈관병증이 발생한 호지킨림프종(Hodgkin lymphoma) 환자에서 시신경유두 주위 면화반, 망막출혈의 안저 소견을 보인 푸르처유사망막병증(Purtscher-like retinopathy)을 보고하였다. Jo et al¹²은 동종 골수이식 후 이식편대숙주반응이 발생한 급성림프구백혈병 환자에서 cyclosporine을 사용한 후 다수의 면화반, 망막출혈과 형광안저혈관조영에서 후극부 모세혈관 비관류가 보이는 골수이식망막병증을 보고하였다. Toro et al¹³은 신장 이식 후 Tacrolimus를 사용하던 18세 남아에서 발생한 푸르처유사망막병증을 보고하였다.

Tacrolimus에 의해 유발된 TA-TMA의 치료는 의심되는 약제의 중단이 일차적인 치료이다. 추가적인 치료로 혈장 분리교환, rituximab, eculizumab, defibrotide, daclizumab 등이 있다.^{1,3} 그러나 의심되는 약제의 중단 및 혈장분리교환 등의 고식적인 치료의 예후는 매우 불량하여 사망률이 75%에 이른다.⁸ 최근 complement C5 항체인 eculizumab을 사용하여 사망률을 크게 낮추었다는 보고들이 있다.¹⁴

Tacrolimus와 연관된 혈전미세혈관병증에 망막병증이 동반할 경우 시력예후는 잘 알려지지 않았으나 본 증례에서 비취 보았을 때 최종시력은 다양할 수 있을 것으로 생각된다. 첫 번째 증례 환자는 증상 발생 1개월 후 내원하여 치료 시작이 늦었으며, 약제 중단 후 혈장분리교환을 시행하였으나 심한 망막허혈의 악화로 신생혈관녹내장이 발생하여 범망막광응고술을 시행하였으나 최종 시력은 좋지 않았다. 반면 두 번째 증례 환자는 증상 발생 1주일 후 내원하여 즉시 Tacrolimus를 중단하고 혈장분리교환을 시행하였으며 추가적으로 정맥 내 스테로이드 요법도 시행하였다. 이후 교정시력이 호전되어 추가적인 합병증이 없을 시 좋은 시력예후를 기대하였을 수도 있었을 것이다. 그러나 두

환자 모두 사망하거나 사망이 의심되어 장기적인 예후는 불량할 것으로 생각할 수 있다. 결론으로 동종 말초혈액 조혈모세포 이식 후 Tacrolimus를 사용 중인 환자에서 혈전 미세혈관병증이 발생할 경우 망막병증을 동반할 수 있으므로 정기적인 안과 검사가 필요할 것으로 생각되며 조기 진단과 적절한 치료가 중요하다.

REFERENCES

- 1) Gavrilaki E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Brodsky RA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone Marrow Transplant* 2017;52:1355-60.
- 2) Seaby EG, Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Nephrol* 2018;33:1489-500.
- 3) Rosenthal J. Hematopoietic cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Blood Med* 2016;7:181-6.
- 4) Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA, et al. The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes. *J Immunol* 1989;143:718-26.
- 5) Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, et al. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation* 1999;67:539-54.
- 6) Rosenthal J, Pawlowska A, Bolotin E, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients treated with sirolimus and tacrolimus. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:142-6.
- 7) Chapin J, Shore T, Forsberg P, et al. Hematopoietic transplant-associated thrombotic microangiopathy: case report and review of diagnosis and treatments. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12:565-73.
- 8) George JN, Li X, McMinn JR, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004;44:294-304.
- 9) Powles RL, Clink HM, Spence D, et al. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *Lancet* 1980;1:327-9.
- 10) Ho VT, Cutler C, Carter S, et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:571-5.
- 11) Parc C. Purtscher-like retinopathy as an initial presentation of a thrombotic microangiopathy associated with antineoplastic therapy. *Am J Hematol* 2007;82:486-8.
- 12) Jo YJ, Wang SJ, Kim JY. Bone marrow transplantation retinopathy in a patient with acute lymphocytic leukemia following bone marrow transplantation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2008;49:514-8.
- 13) Toro MD, Avitabile T, Reibaldi M. Bilateral blindness owing to tacrolimus vasculopathy after kidney transplantation. *Ophthalmol Retina* 2019;3:285.
- 14) Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, et al. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:307-15.

= 국문초록 =

조혈모세포 이식 후 Tacrolimus와 연관된 이식관련 혈전미세혈관병증 망막병증 2예

목적: 백혈병에서 동종 말초혈액 조혈모세포 이식 후 Tacrolimus와 연관된 이식관련 혈전미세혈관병증에 동반된 망막병증 2예를 보고하고자 한다.

증례요약: 급성골수세포백혈병으로 동종 말초혈액 조혈모세포 이식 후 Tacrolimus를 복용하던 58세 여자가 양안의 시력저하로 내원했다. 우안 시력은 0.5, 좌안은 0.4였고, 안저검사에서 다수의 면화반과 망막출혈을 보였으며 형광안저혈관조영에서 모세혈관 비관류를 보였다. 이식관련 혈전미세혈관병증에 동반된 망막병증이 의심되어 Tacrolimus를 중단하고 혈장분리교환을 시행하였으나 3개월 후 양안에 신생혈관내장이 발생하였다. 앞 증례와 유사한 20세 남자가 양안 시력저하로 방문하였다. 우안시력은 0.05, 좌안시력은 0.025였다. 앞의 환자와 유사한 소견을 보여 Tacrolimus를 중단하고 혈장분리교환을 시행하였고 1개월 후 우안 시력은 0.2, 좌안은 0.4로 회복되었다.

결론: 동종 말초혈액 조혈모세포 이식 후 Tacrolimus와 같은 calcineurin 억제제를 복용하는 환자가 시력장애를 호소할 경우 이식관련 혈전미세혈관병증에 동반된 망막병증을 의심해야 하며 조기 진단과 치료가 필요하다.

〈대한안과학회지 2021;62(10):1428-1434〉

이성택 / Seong Taik Lee

경북대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology, School of
Medicine, Kyungpook National University