급성 전골수구성백혈병 환자에서 발생한 ATRA 분화증후군 관련 안침범 1예

Differentiation Syndrome with Ocular Manifestations in Acute Promyelocytic Leukemia Patients Treated with All-trans Retinoic Acid

오시은¹ · 최승용²

Si Eun Oh, MD¹, Seung Yong Choi, MD²

가톨릭대학교 의과대학 안과학교실¹, 단국대학교 의과대학 안과학교실²

Department of Ophthalmology, College of Medicine, The Catholic University of Korea¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Dankook University College of Medicine², Cheonan, Korea

Purpose: To report a rare case of differentiation syndrome with ocular manifestations in a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid (ATRA).

Case summary: A 27-year-old female complained of yellowing of vision and decreased visual acuity during an ATRA medication course for acute promyelocytic leukemia. Bilateral diffuse drusen-like lesions were found at the posterior pole along with multiple pigment epithelial detachment on optical coherence tomography (OCT) scans. Fluorescein angiography showed multiple hyper-fluorescent lesions with leakage at the late phase corresponding to drusen-like lesions in fundus photography. Indocyanine green angiography revealed multiple hypofluorescent lesions. ATRA treatment was discontinued and replaced with high-dose dexamethasone. Accordingly, the patient experienced a rapid improvement in visual symptoms and the chorioretinal lesions on OCT scans showed marked resolution.

Conclusions: Differentiation syndrome-associated chorioretinopathy may occur in patients with acute promyelocytic leukemia treated with ATRA. Because the occurrence of chorioretinopathy may be associated with systemic aggravation of the ATRA syndrome, preemptive treatment with early detection is required.

J Korean Ophthalmol Soc 2021;62(4):571-576

Keywords: Acute promyelocytic leukemia, All-trans retinoic acid, Chorioretinopathy, Differentiation syndrome

급성 전골수구성백혈병(acute promyelocytic leukemia)은 급성 골수성백혈병(acute myeloid leukemia)의 아형 중 하나로 15번, 17번 염색체의 전좌(translocation)를 특징으로

한다.¹ 15번 염색체의 promyelocytic leukemia (PML) 유전자와 17번 염색체의 retinoic acid receptor alpha (RARα) 유전자의 융합은 전골수구 단계에서 세포의 분화가 정지되게 한다. 이에 대한 주된 치료법은 고용량 all-trans retinoic acid (ATRA)를 이용하여 정상적인 세포 분화를 유도하고, 세포 독성 항암제를 병용하는 방법이다.²

급성 전골수구성백혈병에 대한 ATRA 치료의 가장 심각한 부작용은 분화증후군(differentiation syndrome)으로 이는 이전까지는 ATRA syndrome으로 불리기도 하였다. 분화증후군은 설명되지 않는 발열, 체중 증가, 호흡곤란, 간질성 폐침윤, 흉막 삼출, 심낭 삼출, 저혈압, 저산소증, 급성

■ Received: 2020. 7. 9. ■ Revised: 2020. 9. 4.

■ Accepted: 2021. 3. 30.

■ Address reprint requests to **Seung Yong Choi, MD**
Department of Ophthalmology, Dankook University Hospital,
#201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: 82-41-550-6497, Fax: 82-41-556-0524
E-mail: malisim@naver.com

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

© 2021 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.

신부전의 임상양상을 보이며, ATRA 관해유도 치료 중 약 2-27%에서 발생한다.³ 분화증후군에 의한 사망률은 5-30%로 알려져 있으며, 최근에는 분화증후군의 증상에 대한 경각심과 분화증후군 의심 증상 발생시 즉각적인 고농도 텍사메타손 투약으로 인하여 사망률은 약 2-10% 정도로 많이 낮아졌다.⁴⁻⁸

ATRA-연관 맥락망막병증의 첫 사례는 2013년 처음 보고되었다.⁹ 해당 증례의 환자는 급성 전골수구성백혈병을 진단받고 ATRA 치료 시작 후 발열과 저산소증, 흉막 삼출, 폐침윤이 동반된 분화증후군과 함께 양안의 시력저하를 호소하였으며 양안의 다발성 국소 신경망막충박리를 보였다. 이후에 보고된 증례¹⁰와 종합하여 볼 때, ATRA-연관 맥락망막병증은 급성 전골수구성백혈병의 환자가 ATRA 치료 후 발생한 분화증후군으로 생각되는 전신적 증상과 같은 시기에 함께 동반되며, 대개 양안을 침범하고, 시력저하와 국소적인 망막하액(subretinal fluid)과 망막색소상피층(retinal pigment epithelial [RPE] layer)의 박리 소견과 같은 망막-맥락막 변화가 동반된다.⁹

분화증후군의 진단은 임상적 진단에 근거하며, 앞서 말한 임상양상 중 그 어떠한 것도 분화증후군에 특징적인 것은 없기에 그 진단에 어려움이 있다.⁹ 분화증후군의 진단에 있어 표준으로 사용되는 정해진 진단 기준은 없으나, 기본적으로 호흡곤란, 설명되지 않는 38°C 이상의 발열, 5 kg 이상의 체중 증가, 설명되지 않는 저혈압, 급성 신부전, 폐침윤을 시사하는 흉부영상 소견, 흉막 또는 심낭 삼출 7가지의 임상양상 중 3가지 이상이 나타날 시 분화증후군의 임상적 진단에 충분한 근거가 된다고 여겨진다.¹¹ 분화증후군의 중증도(severity)를 산정할 때, 7가지 임상양상 중 4가지 이상이 나타나면 중증(severe), 3가지는 중등도(moderate)로 분류하며, 1가지 또는 2가지 임상양상만 나타나는 경우에는 분화증후군의 진단이 확실하지 않은 것(indeterminate)으로 여긴다. 다만 7가지의 임상양상 중 단 한 가지라도 양성일 시, 분화증후군의 진단이 확실치는 않더라도 이를 분화증후군으로 간주하고 그에 대한 경험적 치료를 시작할 수 있는 근거로 여길 수 있다. 분화증후군의 발생은 생명에 위협을 줄 정도로 치명적인 반면, 그 치료인 steroid의 단기 투약은 대개 큰 부작용을 주지 않는 것으로 생각되어, 급성전골수구성백혈병 환자에서 ATRA 사용 중 분화증후군이 의심되는 임상양상이 보이면 즉시 스테로이드 투약의 경험적 치료를 시작하는 것이 권고되고 있다. 다만 스테로이드를 분화증후군의 주된 치료로 사용하는 만큼, 분화증후군 진단에 있어서 세균 또는 진균성 감염, 균혈증(bacteremia) 또는 패혈증, 폐렴, 미만성 폐포출혈(diffuse alveolar hemorrhage)을 배제할 수 있어야 하며 신부전, 심부전의 원

인이 될 수 있는 다른 원인들 또한 모두 배제할 수 있어야 분화증후군을 진단할 수 있다.¹¹ 본 증례는 급성 전골수구성백혈병 환자에서 ATRA 치료 중 발생한 분화증후군 맥락망막병증을 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

27세 여자 환자는 내원 2일 전부터 시작된 월경과다 증상으로 시행한 혈액검사상 범혈구감소증을 보여 본원에 내원하였다. 급성 백혈병이 의심되어 진행한 골수천자상 15번, 17번 염색체의 전좌(translocation) 및 PML 유전자와 RAR α 유전자의 융합이 확인되어, 급성 전골수구성백혈병 진단하에 고용량 ATRA (45 mg/m²) 복용을 시작하였다. 약제 복용 6일째 시행한 복부 및 골반 단층촬영상 경미한 충수돌기염과 소량의 흉막 삼출, 복수가 확인되어 항생제 투약을 병행하였다. ATRA 복용 14일째부터, 관해 유도(remission induction)를 위해 세포 독성 항암제인 Idarubicin (12 mg/m²)을 7일간 격일로 1, 3, 5, 7일째 총 4회 투약하였다.¹²

ATRA 복용 약 20일째 38°C 이상의 열이 발생하였고 환자는 시야가 노랗게 보이는 증상을 호소하였다. 안과 검사상 양안 교정시력은 모두 0.8이었으며, 안저검사상 망막출혈과 함께 후극부에 미만성으로 퍼져 있는 다수의 연한 노란색의 가성 드루젠 유사병변을 보였다(Fig. 1A, B). 전안부검사상 전방 염증세포는 보이지 않았다. 환자는 컨디션 저하로 추가 검사를 시행하지 못하고 2일 뒤 재차 검사를 진행하였으며, 양안 시력저하와 시야가 녹색으로 보이는 증상을 새로이 호소하였다. 안과 검사상 양안 최대교정시력은 우안 0.5, 좌안 0.4로 저하되었으며 안저검사상 망막출혈이 증가한 양상을 보였다. 빛간섭단층촬영(Spectralis OCT™; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)상 후극부의 광범위하고 얇은 망막하액(subretinal fluid)이 관찰되었으며, RPE에 침착물로 인한 불규칙한 융기가 관찰되었다. 망막내층에는 특이 소견은 보이지 않았으나 맥락막은 두꺼워진 소견이 의심되었다(Fig. 1C, D).

형광안저혈관조영술(fluorescein angiography, FA)상 안저의 연한 노란색 병변과 대응되는 다수의 점상 과형광과 후기 누출이 확인되었고(Fig. 2A, B), 인도사이아닌그린혈관조영술(indocyanine green angiography, ICGA) 상 다수의 저형광 반점이 보였다(Fig. 2C, D). 환자는 치료 전에는 이와 같은 증상이 없어 백혈병 자체로 인한 맥락망막병증 가능성은 낮다고 보았고, 전해질 이상 및 스테로이드 사용 등의 맥락망막병증을 발생시킬 만한 원인은 확인되지 않았다.

환자는 ATRA 복용 6일째부터 충수돌기염과 흉막 삼출, 복수가 있었으며, 20일째부터 38°C 이상의 발열이 나타나

분화증후군의 특징적인 임상양상 중 홍막 삼출과 발열 2가지를 확실하게 만족하는 상태였다. 이에 환자가 녹색으로 보이는 증상 및 맥락망막병증 또한 ATRA에 의한 분화증

후군에 의한 것으로 생각되어, 혈액내과와 협의하에 ATRA 복용 중단 및 스테로이드 정맥 투약(덱사메타손 정주 10 mg b.i.d.)¹¹을 5일간 시행하였다.

Figure 1. Fundus photographs and optical coherence tomography at the initial presentation. (A, B) Fundus photographs (Optos 200DTx California; Optos PLC, Dunfermline, UK) at the initial presentation with yellowing of vision showing multiple drusen-like lesions at posterior pole with preretinal hemorrhage. (C, D) Optical coherence tomography (Spectralis OCT™; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) demonstrating multiple areas of subretinal fluid and retinal pigment epithelial elevations. All-trans retinoic acid was discontinued and dexamethasone was administered on the next day.

Figure 2. Late phase venous fluorescein and indocyanine green angiograms performed at initial presentation. (A, B) Late phase venous fluorescein angiogram shows hyperfluorescence and diffuse late leakage (Optos 200DTx California; Optos PLC, Dunfermline, UK). (C, D) Indocyanine green angiogram shows multiple hypocyanescent lesions (Spectralis OCT™; Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany).

환자의 시력저하 및 시야가 녹색으로 보이는 증상은 ATRA 중단 8일째부터 서서히 회복되어, ATRA 중단 1달 뒤 교정시력은 우안 1.0, 좌안 0.8로 확인되었다. 안저검사상 이상 소견은 모두 소실되었고, 빛간섭단층촬영상에서도 망막하액이 소실되고 맥락막두께 감소가 있는 것으로 보였으나, 스펙트럼영역 빛간섭단층촬영(spectral domain-optical coherence tomography, SD-OCT)의 한계로 정량화할 수는 없었다(Fig. 3). 이후 환자는 ATRA 재복용 시 예방적 목적으로 경구 스테로이드(프레드니솔론 15 mg b.i.d.)를 함께 복용하였으며, ATRA증후군 재발 없이 완전 관해 상태로 교정시력은 우안 1.0, 좌안 1.0으로 유지되고 있다.

고 찰

분화증후군의 정확한 발병 기전은 밝혀진 바가 없으나, ATRA 투약 후 다량의 급성 전골수구성백혈병 세포들이

새롭게 분화되면서 많은 양의 사이토카인(cytokine)이 분비되고 새로 분화된 세포들이 특정 장기에 침착되면서 발생하는 것으로 보인다.^{8,13} 망막 후극부의 다수의 노란 병변은 망막하층(subretinal layer)과 망막색소상피 하층(sub-RPE layer) 공간에 백혈병 세포의 침착으로 인한 현상으로 생각된다. 양안 안저의 다발성 망막하액은 분비된 사이토카인으로 인한 맥락막 및 망막상피세포층의 과투과성으로 인하여 발생한 현상으로 보인다.¹¹ 본 증례에서 확인된 안저검사상 후극부의 다수의 노란 병변과 빛간섭단층촬영에서 보이는 국소적인 망막색소상피층의 박리, 형광안저혈관조영술에서 보이는 과형광과 누출양상 모두 분화증후군에서 나타난 다른 안침범 증례와 유사한 양상을 보였다.^{9,10} 하지만 분화증후군 관련 안침범은 현재까지 조직학적으로 확인된 바가 없어 실제 발생 기전에 대해서는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

보고된 분화증후군 관련 맥락막망막병증^{9,10}은 본 증례를

Figure 3. Fundus photographs and optical coherence tomography 2 months after initial presentation. (A, B) Fundus photographs showing complete resolution of pale yellow subretinal lesions and preretinal hemorrhage. (C, D) Optical coherence tomography showing complete resolution of the subretinal fluid and retinal pigment epithelial elevations.

포함하여 모두 보크트-고야나기-하라다병(Vogt-Koyanagi Harada disease)와 비슷한 양상을 보였다. 다만 분화증후군 관련 맥락망막병증에서는 병변이 망막과 맥락막에 국한되었다는 점에서 차이가 있으며, 보크트-고야나기-하라다병에서처럼 유리체염(vitritis)이나 무균성 전방축농(sterile hyphopyon), 각막후면침착물(keratic precipitates) 등의 전포도막염(panuveitis) 소견은 보이지 않았다.^{10,14}

ATRA로 인한 분화증후군의 대표적인 증상은 발열, 체중 증가, 부종, 호흡 곤란, 흉막삼출, 저혈압, 신부전 등이 있다.^{3,15} 본 증례의 환자는 ATRA 복용 이후 흉막삼출과 복수, 충수돌기염이 있었던 환자로 시력저하와 시야가 녹색으로 보이는 안과적 증상을 호소하였던 시기에 미열을 포함한 경미한 충수돌기염, 흉막 삼출, 복수를 보여 전신적으로도 분화증후군을 의심할 수 있었다. 하지만 안과적 진단을 통하여 분화증후군의 악화를 확인하였고 즉각적으로 ATRA 중단 및 고용량 텍사메타손 투약을 시작하였으며 추후 완전한 시력회복과 안저 병변 소실에 도달할 수 있었다.

ATRA로 인한 분화증후군의 발생 시기와 임상양상은 매우 다양하며, 분화증후군의 진단은 임상적 진단에 근거한다는 점에서 그 진단이 어렵다. 본 증례와 같이 맥락망막병증이 분화증후군의 한 형태로 나타날 수 있다는 점을 유의하고, ATRA 치료를 받는 급성 전골수구성백혈병 환자에서 맥락망막병증이 나타날 시 이를 분화증후군의 한 증상으로 파악할 수 있어야 한다. 즉, ATRA 치료를 받는 급성 전골수구성백혈병 환자의 안과적 증상 호소는 분화증후군과 연관된 맥락망막병증일 가능성을 염두에 두고, 이는 분화증후군의 전신적 악화를 시사할 수 있으므로 더욱 적극적인 진료와 빠른 치료가 이루어질 수 있도록 해야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Kakizuka A, Miller WH Jr, Umesono K, et al. Chromosomal translocation t(15; 17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. Cell 1991; 66:663-74.
- 2) Altman JK, Rademaker A, Cull E, et al. Administration of ATRA to newly diagnosed patients with acute promyelocytic leukemia is delayed contributing to early hemorrhagic death. Leuk Res 2013; 37:1004-9.
- 3) Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors. Blood 2009;113:775-83.
- 4) Rogers JE, Yang D. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. J Oncol Pharm Pract 2012;18:109-14.
- 5) Patatanian E, Thompson D. Retinoic acid syndrome: a review. J Clin Pharm Ther 2008;33:331-8.
- 6) Larson RS, Tallman MS. Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. Best Pract Res Clin Haematol 2003;16:453-61.
- 7) Coombs C, Tavakkoli M, Tallman M. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. Blood Cancer J 2015;5:e304.
- 8) Luesink M, Pennings JL, Wissink WM, et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. Blood 2009;114:5512-21.
- 9) Levasseur SD, Tantiworawik A, Maberley DAL. All-trans retinoic acid differentiation syndrome chorioretinopathy: a case of multifocal serous neurosensory detachments in a patient with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid. Retin Cases Brief Rep 2013;7:46-9.
- 10) Newman A, Leung B, Richards A, et al. Two cases of differentiation syndrome with ocular manifestations in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide. Am J Ophthalmol Case Rep 2018;9:106-11.
- 11) Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. Br J Haematol 2019;187:157-62.
- 12) Avvisati G, Lo-Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. Blood 2011;117:4716-25.
- 13) De Botton S, Dombret H, Sanz M, et al. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Blood 1998;92: 2712-8.
- 14) Du L, Kijlstra A, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada disease: novel insights into pathophysiology, diagnosis and treatment. Prog Retin Eye Res 2016;52:84-111.
- 15) Jung G, Park AR, Kim SJ, et al. Incidence and risk factors for all-trans retinoic acid-induced differentiation syndrome in acute promyelocytic leukemia. J Kor Soc Health-syst Pharm 2018;35: 39-47.

= 국문초록 =

급성 전골수구성백혈병 환자에서 발생한 ATRA 분화증후군 관련 안침범 1예

목적: 급성 전골수구성백혈병(acute promyelocytic leukemia) 환자에서 all-trans retinoic acid (ATRA) 치료 중 발생한 분화증후군 관련 안침범 사례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 27세 여자 환자는 급성 전골수구성백혈병을 진단받고 ATRA 복용을 하던 중 시야가 노랗게 보이는 증상과 함께 시력저하를 호소하였다. 안저검사상 양안에 미만성으로 퍼져 있는 다수의 드루젠 유사 병변과 빛간섭단층촬영상 다수의 색소망막상피층의 박리가 보였다. 형광안저혈관조영술상 연한 노란색 병변과 대응되는 다수의 점상 과형광과 후기 누출이 확인되었고, 인도사이아닌그린혈관조영술상 다수의 저형광 반점이 보였다. 본 환자는 ATRA를 중단하고 고농도 덱사메타손(Dexamethasone)을 투약 받은 이후 양안 시력이 회복되었고 맥락망막병변 또한 소실되었다.

결론: ATRA 치료를 받는 급성 전골수구성백혈병 환자에서 분화증후군과 연관된 맥락망막병증이 발생할 가능성이 있다. 이는 분화증후군의 전신적 악화를 시사할 수 있으므로 적극적인 진료와 빠른 치료가 필요하다.

〈대한안과학회지 2021;62(4):571-576〉

오시은 / Si Eun Oh

가톨릭대학교 의과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
College of Medicine,
The Catholic University of Korea