

# 발덴스트룀 거대글로불린혈증 환자에서 발생한 동시다발성 양안 중심망막정맥폐쇄 1예

## Bilateral Simultaneous Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Waldenstrom's Macroglobulinemia

이상언 · 신용운 · 임한웅 · 성민철 · 조희윤 · 강민호

Sang Eon Lee, MD, Yong Un Shin, MD, Han Woong Lim, MD, Min Chul Seong, MD,  
Hee Yoon Cho, MD, Min Ho Kang, MD

한양대학교 의과대학 한양대학교구리병원 안과학교실

Department of Ophthalmology, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

**Purpose:** The authors report a case of bilateral simultaneous central retinal vein occlusion caused by Waldenstrom's macroglobulinemia.

**Case summary:** A 65-year-old man presented to our department complaining of decreased visual acuity for the duration of about 6 months. On his initial visit, best-corrected visual acuity was 0.02 in the right eye and 0.06 in the left eye. Based on the findings of a fundoscopic examination, the patient had bilateral diffuse retinal hemorrhages, dilated tortuous veins, and macular edema. He had experienced recurrent spontaneous epistaxis 6 months previously and had undergone treatments such as intravitreal bevacizumab injection and intravitreal dexamethasone implantation at another hospital. Laboratory tests at that hospital showed anemia and hyperproteinemia, for which he was referred to our hemato-oncology department. Bone marrow biopsy was consistent with Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytoid lymphoma, and he was treated with systemic chemotherapy. One year after the systemic chemotherapy, his best-corrected visual acuity was 0.15 in the right eye and 0.6 in the left eye. Funduscopy showed decreased bilateral retinal hemorrhages and macular edema.

**Conclusions:** When simultaneous bilateral central retinal vein occlusion occurs in a patient with no other underlying disease such as hypertension or diabetes, it might be a sign of serum hyperviscosity, and there should be a very high level of suspicion for presence or progression of systemic disease. If such a disease is properly and timely diagnosed, effective early systemic evaluation and therapy can be administered, and it is important to have initial general treatment as well as ophthalmic treatment.

J Korean Ophthalmol Soc 2016;57(6):1012-1017

**Keywords:** Central retinal vein occlusion, Waldenstrom's macroglobulinemia

■ Received: 2015. 7. 10.      ■ Revised: 2015. 9. 19.  
■ Accepted: 2015. 11. 14.

■ Address reprint requests to **Min Ho Kang, MD**  
Department of Ophthalmology, Hanyang University Guri  
Hospital, #153 Gyeongchun-ro, Guri 11923, Korea  
Tel: 82-31-560-2350, Fax: 82-31-564-9479  
E-mail: ocularimmunity@gmail.com

\* This study was presented as an e-poster at the 113th Annual Meeting of the Korean Ophthalmological Society 2015.

망막중심정맥폐쇄는 심각한 시력저하를 일으키는 망막 혈관 질환으로서 보통 고혈압과 당뇨 같은 질환과 연관되어 발생한다. 망막중심정맥폐쇄 환자의 90% 정도는 50세 이상이며, 40세 미만은 10% 정도만 차지하고, 대체로 단안에서 발생하며 양안에서 발생된 경우는 드물다.<sup>1,2</sup> 양안의 망막중심정맥폐쇄가 발생하는 경우는 1%로 보고되고 있으며<sup>3</sup> 망막중심정맥폐쇄가 젊은 환자에서 발생하거나 양안에 동시에 발생한 경우는 과다점성증후군(hyperviscosity syn-

drome)이나 응고성 질환 또는 면역학적 요인에 의해 혈전 형성이 용이하게 되는 조건과 관련이 있을 수 있다.<sup>1</sup>

한편 국내에서는 과다점성증후군과 관련하여 임신유발성혈전성 혈소판 감소증(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)의 과거력이 있던 33세 여자 환자에서 파종성 혈관 내 응고증후군이 발생하면서 양안의 중심정맥폐쇄가 발생하고 결국은 사망에 이른 보고 1예가 있다.<sup>4</sup>

발덴스트림 거대글로불린혈증은 림프형질세포성 림프구의 증식과 연관된 단클론성글로불린병증이며 유병률은 연간 백만 명당 4명 정도이며 1944년 Jan Waldenström에 의해 처음 보고되었다.<sup>5,6</sup> 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 혈장 점도의 증가에 의해 이차적으로 동시다발성 양안 중심망막정맥폐쇄가 발생한 증례들이 Casares et al<sup>7</sup>, Alexander et al<sup>8</sup>, Lee et al<sup>9</sup> 등에서 드물게 보고되었다. 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 혈장 점도의 증가에 의해 이차적으로 발생한 동시다발성 양안 중심망막정맥폐쇄와 안과적 치료만으로 호전되지 않다가 내과적인 치료 이후 호전양상을 보이는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례보고

65세 남자 환자가 약 6개월 전부터 발생한 양안 시력저하를 주소로 내원하였다. 환자는 당뇨, 고혈압 등의 전신질환이나 안외상, 안과수술력 등의 과거력은 없었으나, 6개월 전 양안 중심망막정맥폐쇄로 타원에서 진료를 보았으며, 타원에서 시행한 형광안저촬영술은 확인할 수 없었다.

당시 재발성 비출혈도 동반하였으나 이에 대한 평가는 하지 않은 상태였다. 타원에서 시행한 혈액검사상 빈혈, 고단백질혈증소견을 보였으며 이에 대한 내과적인 정밀검사

및 치료를 위해 본원 혈액종양내과에 입원하여 안과진료를 보았다. 초진 시 나안시력 우안 0.02 좌안 0.05, 최대교정시력 우안 0.02 좌안 0.06으로 측정되었으며 전안부와 안압은 모두 정상 소견이고 대광반사는 정상 반응을 보였으며 구심성동공장애는 없었다. 홍채신생혈관 및 전방각혈관신생소견은 보이지 않았다.

타원에서 중심망막정맥폐쇄 및 황반부종에 대해 양안에 1차례 레이저시술 및 우안 유리체강내 베바시주맙 주입술 1차례, 유리체강내 텍사메타손 이식술을 1차례 시행 받은 상태였다. 안저검사상 양안에 확장된 정맥이 관찰되고 있었고, 다발성의 화염상 망막출혈이 산재되어 있었으며 황반부종이 동반되어 있었다(Fig. 1). 빛 간섭단층촬영검사상에서도 우안이 더 심한 양안의 황반부종 및 망막하액 소견을 보이고 있었다(Fig. 2).

혈액종양내과에 입원하여 시행한 검사실 소견에서는 백혈구 및 혈소판 수치는 정상범위였으나 감소한 혈색소수치 5.7 g/dL (정상 13-17 g/dL), 증가한 혈중단백수치 11.8 g/dL (정상 6.6-8.3 g/dL), 감소한 알부민수치 2.6 g/dL (정상 3.2-5.5 g/dL), 증가한 혈중(immunoglobulin M, IgM) 12,200 mg/dL (정상 46-304 mg/dL), 증가한 카파 이상단백수치 492.46 mg/L (정상 3.3-19.4 mg/L) 소견 및 혈장전기영동검사상 단일클론성면역글로불린혈증 소견을 보였으며, 말초혈액도말검사상 연전현상(Rouleaux formation) 및 백혈구 증가증(leukocytosis) 소견을 보였다. 골수생검상 대부분이 림프형질세포성 림프구로 차지한 발덴스트림 거대글로불린혈증 소견을 보였으며 이에 대해 Cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone (CHOP)의 항암요법을 약 3개월에 걸쳐 6차까지 시행하였고, 이후 유지요법으로 2개월간 chlorambucil을 시행하였으나 생산중단으로 도중에 중단하게 되었다.

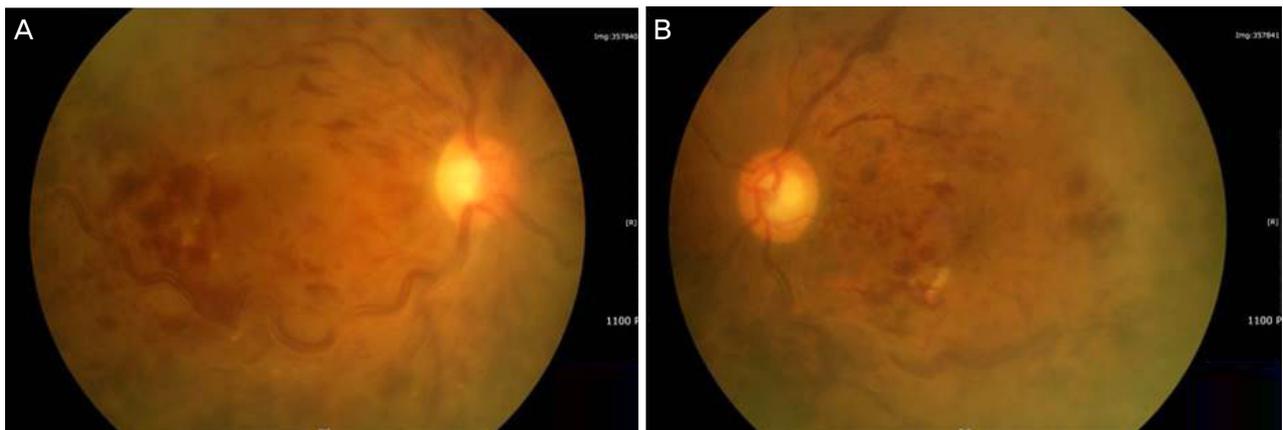
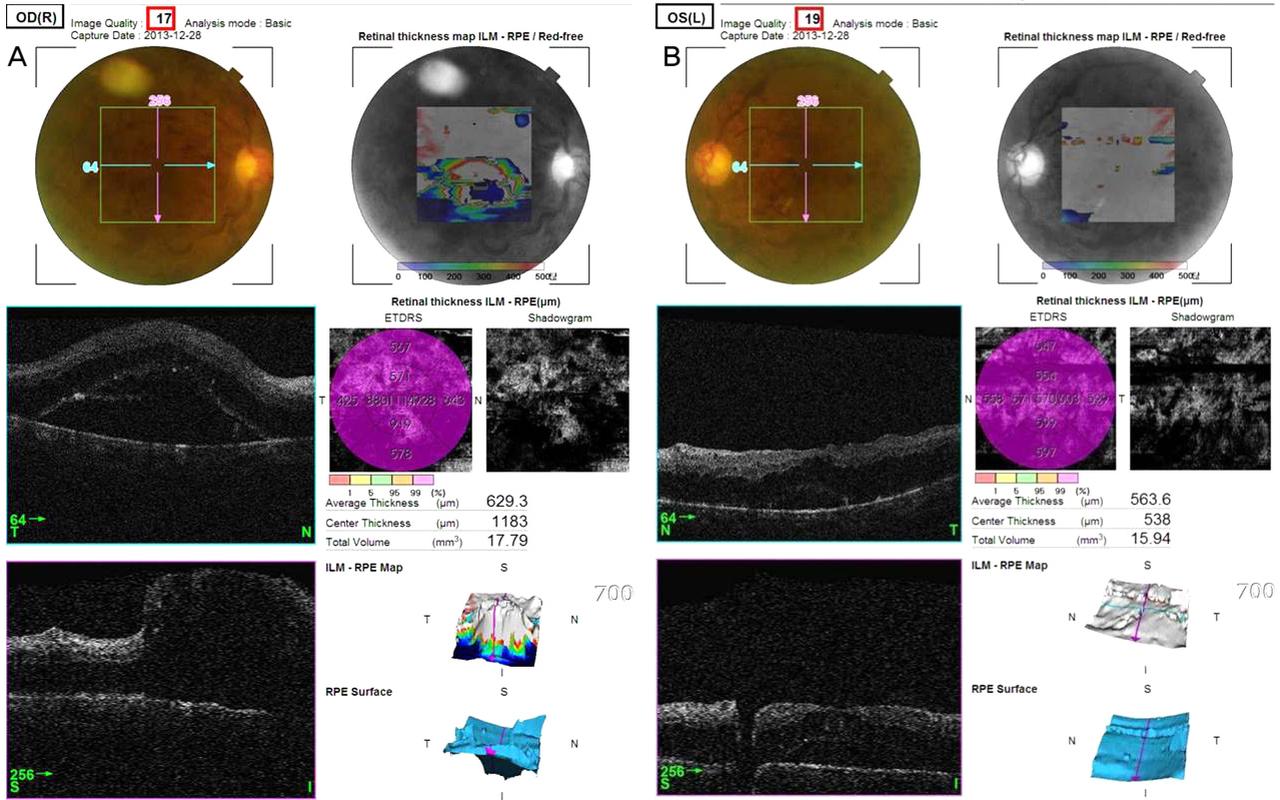


Figure 1. Fundus photographs when his first visit. Fundus photographs show dilated tortuous veins, diffuse retinal hemorrhages in all quadrants and vascular sheathing in the right eye (A) and left eye (B).



**Figure 2.** Optical coherence tomography (OCT) finding when his first visit. OCT shows macular edema in the both eyes and more severe subretinal fluid in the right eye (A) than in the left eye (B). OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; R = right; L = left; ILM = internal limiting membrane; RPE = retinal pigment epithelium; ETDRS = Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; S = superior; N = nasal; I = inferior; T = temporal.

내과적 치료 시작 이후 황반부종 및 혈관울혈 소견이 감소하고 우안에 유리체강내 배바시주막 및 텍사메타손 이식술을 받은 경력이 있어 추가적인 안과적 치료 없이 경과 관찰하였다.

내과적 치료를 시작한 3개월 이후 나안시력 우안 0.02, 좌안 0.3으로 측정되었으며 안저검사상 양안의 다발성의 망막출혈, 황반부종 및 혈관주위 수초성 변화는 점차 감소하는 양상을 보였다(Fig. 3).

치료 시작 1년 이후 나안시력 우안 0.1 좌안 0.3, 최대교정시력 우안 0.15 좌안 0.6으로 측정되었으며 전안부와 안압, 대광반사도 모두 정상 반응을 보였고 구심성동공장애는 없었다.

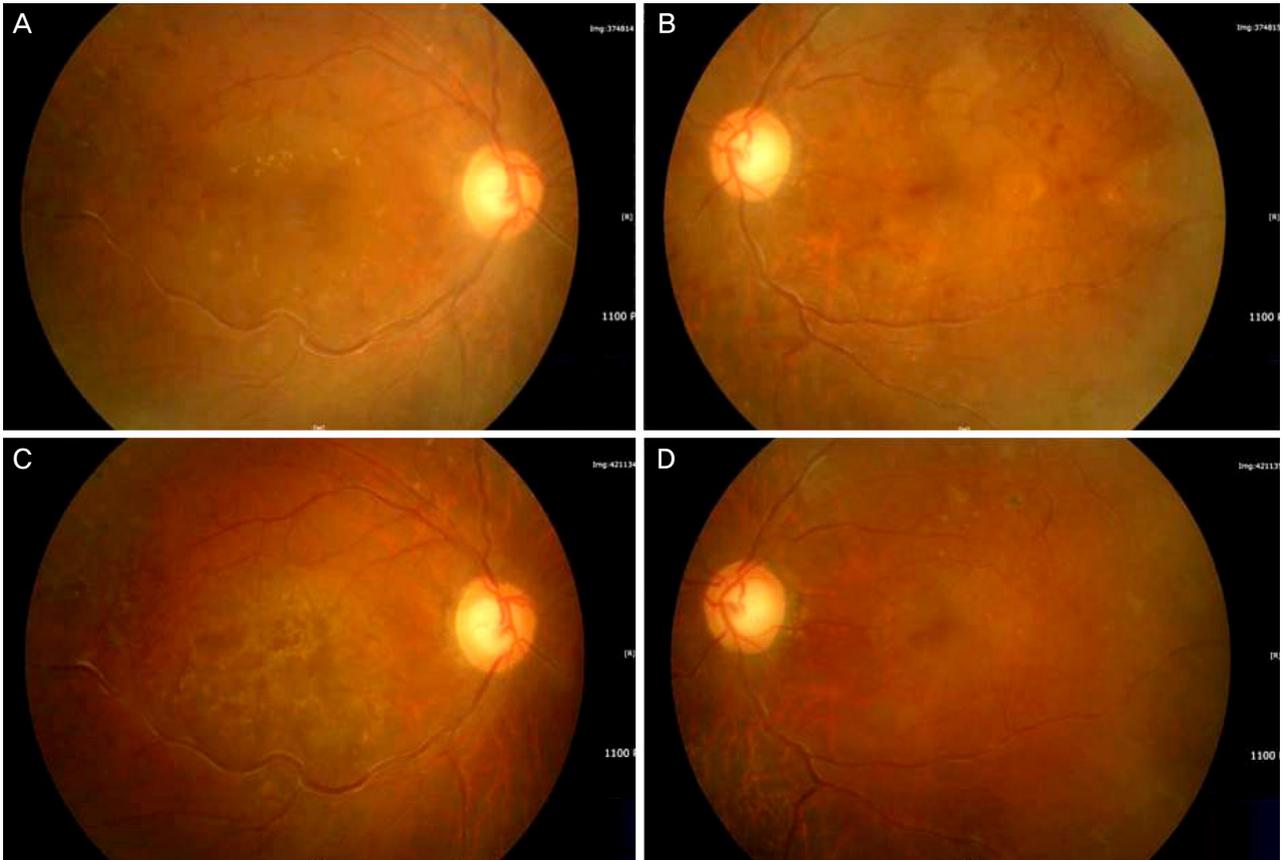
1년 뒤에도 홍채신생혈관소견은 보이지 않았으며 전방각경 검사상에서도 다른 이상소견은 보이지 않았다.

안저검사상 양안에 확장된 정맥 및 다발성의 망막출혈은 감소하는 양상을 보였으나(Fig. 3), 빛 간섭단층촬영검사상에서 망막하액 및 황반부종은 여전히 남아있으나 장액망막박리로 인해 망막하 섬유소축적이나 맥락막혈관신생은 관찰되지 않았으며 황반부의 망막색소상피층의 위축과 망막바깥쪽의 신경망막의 두께가 감소되었다(Fig. 4).

내과적으로도 1년 이후 시행한 혈액검사상 혈색소수치 11.4 g/dL, 혈중단백수치 8.2 g/dL, 알부민수치 3.7 g/dL로 호전되는 양상을 보였으며 혈중 IgM 수치는 6,320 mg/dL, 카파 이상단백수치는 205.93 mg/L로 치료 전과 비교하여 감소한 양상을 보였다. 이후 내과적으로 다른 증상이 없어 추가적인 항암치료는 진행하고 있지 않으며 항암치료 후 발생한 대상포진 및 역류성식도염과 같은 부가적인 내과적 합병증에 대한 보존적 치료를 받았다.

## 고 찰

중심망막정맥폐쇄는 전형적으로 50세 이상에서 나타나며 주요 위험인자로는 고혈압, 당뇨와 동맥경화가 있다.<sup>8</sup> 하지만 양안의 중심망막정맥폐쇄가 동시다발적으로 발생한 경우에는 적혈구증가증이나 발덴스트림 거대글로불린혈증 같은 기저 혈장점도가 증가하는 다른 질환들을 항상 고려해야 한다. 다발성 골수종, 림프증식성질환, 백혈병, 항인지질항체증후군과 같은 환자의 2-6%에서 혈장점도 증가 증상을 보일 수 있고 중심망막정맥폐쇄를 야기할 수 있다.<sup>8</sup> 따라서 양안의 중심망막정맥폐쇄가 있는 환자에서의 전신



**Figure 3.** Fundus photographs after the systemic chemotherapy. Fundus photographs show decreased dilated tortuous veins and retinal hemorrhages in the both eyes and decreased vascular sheathing in the right eye. There are few changes between 3 months (A, B) and 1 year (C, D).

적인 평가를 위한 검사로는 혈액응고수치, 혈장점도수치를 통해 이상소견을 확인 후 혈액종양내과에 의뢰하여 혈장전기영동을 통한 IgM 수치, 골수생검 등과 같은 추가검사와 혈액종양내과 의사들과의 자문이 필요할 것이다. 중심망막정맥폐쇄의 여러 가지 병인들 중 혈장점도 증가에 의한 것일 경우, 혈류저하로 인한 저산소증이 기여할 것으로 보이며, 시력예후는 좋지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>10</sup>

발덴스트림 거대글로불린혈증에서 발생한 중심망막정맥폐쇄의 경우, 장애성 망막하액, 황반부종 그리고 혈관내피성장인자의 분비가 시력저하를 일으키는 유일한 원인은 아닐 것이며, 망막허혈로 인해 혈관내피성장인자와 같이 분비되는 항신경성 요인 등 다른 원인 역시 병리학적으로 기여하는 것으로 생각되고 있다.<sup>10</sup>

중심정맥망막폐쇄에 대한 치료로는 발생원인에 대한 치료, 망막레이저광응고술, 유리체강내 스테로이드 주입술 등이 제시되고 있다.<sup>11</sup> 최근에는 유리체강내 항혈관내피성장인자 주입술과 스테로이드 이식술 등도 보고되고 있다. 하지만 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 발생한 중심망막정맥폐쇄의 경우에는 전신적인 치료, 유리체강내 주사

치료 등에도 호전을 보이다가 추후에 재발하는 경우도 있으며 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에게서 발생한 장애성 망막하액에 대해서는 치료에 대한 반응이 낮다는 보고도 있다.<sup>11-13</sup>

Menke et al<sup>14</sup>은 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에게 혈장교환술을 시행한 후 혈장 IgM과 혈장점도가 유의하게 감소하였으며 관련된 망막증상 역시 호전되었다고 보고했다. Fencia et al<sup>12</sup>은 유리체강내 텍사메타손 이식술을 시행하고 난 후 최종시력은 호전되지 않았으나 부분적인 해부학적 호전을 보였다고 했으며 전신적인 치료는 하지 않았다. Ratanam et al<sup>15</sup>의 보고에 따르면 전신적인 항암치료 및 치료적 혈장교환술과 유리체강내 베바시주맙 주입술을 병행하여 시력과 중심황반두께와 장애성 망막하액에서 호전을 보였지만 완전한 해부학적 호전은 이루어지지 않았다. Besirli and Johnson<sup>13</sup>은 유리체강내 텍사메타손이나 항혈관내피성장인자 주입술 등을 시행해도 호전이 없던 장애성 망막하액이 전신적인 항암치료와 혈장교환술을 통해 다소 호전되었다고 보고했지만, 완전한 호전은 이루어지지 않았다.



**Figure 4.** Optical coherence tomography (OCT) finding after the systemic chemotherapy. OCT shows decreased subretinal fluid and macular edema in the right eye (A) and the left eye (B). But, subretinal fluid and macular edema still remains. Subretinal fibrin accumulation or choroid neovascularization are not detected due to serous retinal detachment. OCT shows atrophy of the retinal pigment epithelium on the macula and decrease in outer neuro-retina layer thickness. OD = oculus dexter; OS = oculus sinister; R = right; L = left; T = temporal; N = nasal; S = superior.

일반적으로 망막정맥폐쇄에서 이차적으로 동반되는 황반부종은 모세혈관내피세포의 밀착연접의 손상으로 인한 혈액망막장벽의 파괴, 혈관내피성장인자나 인터루킨 등의 혈관투과성을 변화시키는 인자들이 망막색소상피세포, 모세혈관내피세포 등에서 분비되어 혈관 내에서 주변조직으로 액체의 이동이 유발되어 발생한다고 알려져 있다.<sup>10</sup>

하지만 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 발생한 황반부종 및 망막하액은 다른 기전으로 발생한다는 몇몇 가설이 있다. 이에 따르면 망막 장벽의 기능은 정상적이지만 망막색소상피의 펌프기능의 부전 및 과다한 세포 외 IgM에 의한 삼투압 차이를 극복하지 못하여 발생한다는 것이다.<sup>10,15</sup> 한 연구에 따르면 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 면역형광물질을 이용하여 망막하공간이나 모든 망막층에서 IgM을 감지하였다는 보고도 있으며,<sup>10</sup> 빛 간섭단층촬영상 망막하액이 있는 부분에서 망막층의 분열을 발견할 수 있고, 이러한 부분적인 망막층의 결손이 진행되어 IgM이 유입할 수 있는 통로가 마련되어 망막하액이 유입되는 데 기여할 것이라고 보는 가설도 있다.<sup>10</sup> IgM에 의해 형성된 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 항혈관내피성장인자 주입술이나 유리체강내 스테로이드 주입술, 혈관내피세포성장인자의 신호를 저하시키는 범망막광응고술에 대한 치료 반응이 적은 이유일 것으로 생각된다. 본 증례에서 확인하지는 못했지만 다른 연구에 따르면 장액성

황반박리가 있는 부위에서 “조용한 황반”이라 불리는 형광안저촬영에서의 형광누출을 보이지 않는 보고를 통해서도 망막하액이 발생하는 기전과는 다를 수 있다는 점을 확인할 수 있다.<sup>10,15</sup>

항혈관내피성장인자는 황반부종을 감소시키는 데 도움을 줄 수 있지만 혈장점도의 증가로 인한 저산소증은 진행적인 망막의 혈류저하를 초래할 것이고 다른 기전이 작용하여 일반적인 황반부종을 감소시키는 안과적 처치는 치료 반응이 낮을 것으로 생각된다. 따라서 이와 같은 치료는 물론 초기의 전신적인 치료가 중요함을 시사한다고 생각된다.

본 증례는 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 혈장점도의 증가에 의해 이차적으로 발생한 동시다발성 양안 중심망막정맥폐쇄와 내과적인 치료 이후 호전양상을 보이는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며 양측에 동시다발적으로 발생한 경우 혈장의 점도가 증가한 경우를 고려해 전신적인 검사 및 그에 관한 치료가 추가적으로 필요할 것으로 본다. 또한 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 발생한 망막하액은 다른 망막하액과는 다른 기전으로 발생할 수 있다는 점에서 일반적인 황반부종을 줄이는 치료에 반응이 낮을 수 있으므로 내과적, 전신적인 치료가 병행되는 것이 필요하고 황반부종의 기전 및 치료들에 대해 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) Lahey JM, Tunç M, Kearney J, et al. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmology* 2002;109:126-31.
- 2) Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis: risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:308-11.
- 3) Mehta J, Singhal S. Hyperviscosity syndrome in plasma cell dyscrasias. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:467-71.
- 4) Jung KI, Yum HR, Kim IT. Bilateral central retinal vein occlusion in patient with disseminated intravascular coagulation. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:1005-8.
- 5) Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: a review of therapy. *Am J Hematol* 2005;79:147-57.
- 6) Waldenström J. Incipient myelomatosis or «essential» hyperglobulinemia with fibrinogenopenia – a new syndrome? *Acta Medica Scandinavica* 1944;117:216-47.
- 7) Casares PZ, Gillet DS, Verity DH, Rowson NR. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion (CRVO) caused by Waldenström's macroglobulinaemia with acquired von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 2002;118:344-7.
- 8) Alexander P, Flanagan D, Rege K, et al. Bilateral simultaneous central retinal vein occlusion secondary to hyperviscosity in Waldenström's macroglobulinaemia. *Eye (Lond)* 2008;22:1089-92.
- 9) Lee YH, Lee JY, Kim YS, et al. Successful anticoagulation for bilateral central retinal vein occlusions accompanied by cerebral venous thrombosis. *Arch Neurol* 2006;63:1648-51.
- 10) Baker PS, Garg SJ, Fineman MS, et al. Serous macular detachment in Waldenström macroglobulinemia: a report of four cases. *Am J Ophthalmol* 2013;155:448-55.
- 11) Caimi A, Giani A, Bottoni F, Staurenghi G. Serous macular detachment in Waldenström macroglobulinemia: a report of 4 cases. *Am J Ophthalmol* 2013;155:955-6.
- 12) Fencia V, Balestrieri M, Perdicchi A, et al. Intravitreal injection of dexamethasone implant in serous macular detachment associated with Waldenström's disease. *Case Rep Ophthalmol* 2013;4:64-9.
- 13) Besirli CG, Johnson MW. Immunogammopathy maculopathy associated with Waldenström macroglobulinemia is refractory to conventional interventions for macular edema. *Retin Cases Brief Rep* 2013;7:319-24.
- 14) Menke MN, Feke GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1157-60.
- 15) Ratanam M, Ngim YS, Khalidin N, Subrayan V. Intravitreal bevacizumab: a viable treatment for bilateral central retinal vein occlusion with serous macular detachment secondary to Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2015;170:431-4.

---

= 국문초록 =

## 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에게서 발생한 동시다발성 양안 중심망막정맥폐쇄 1예

**목적:** 발덴스트림 거대글로불린혈증 환자에서 발생한 동시다발성 양안 중심망막정맥폐쇄 1예를 경험하여 보고하고자 한다.

**증례요약:** 65세 남자 환자가 약 6개월 전부터 발생한 양안 시력저하를 주소로 내원하였다. 당시 최대교정시력 우안 0.02 좌안 0.06으로 측정되었으며 안저소견은 양안의 광범위한 망막출혈, 정맥울혈, 황반부종 소견을 보였다. 6개월 전 재발성 비출혈, 양안 중심망막정맥폐쇄로 타원에서 진료를 보았으며 이에 대해 타원에서 우안 유리체강내 텍사메타손 이식제 투여 및 베바시주맙 주입술을 시행 받았으며 혈액검사서 빈혈, 고단백질혈증 등의 소견이 보여 본원 혈액종양내과로 입원하여 정밀검사를 시행하였다. 골수생검상 대부분이 림프형질세포성 림프구로 차지한 발덴스트림 거대글로불린혈증소견을 보였고, 이에 대해 항암요법을 시행 받았다. 항암치료를 시작한 1년 후 최대교정시력 우안 0.15 좌안 0.6으로 측정되었으며 안저소견상 양안의 정맥울혈 및 황반부종은 감소하였다.

**결론:** 당뇨, 고혈압 등의 전신질환이 없는 성인에서 양측의 중심망막정맥폐쇄가 동시에 발생한 경우, 발덴스트림 거대글로불린혈증과 같은 혈장점도에 따른 변화를 의심하고 이에 관한 전신적인 검사를 하는 것이 필요하며 원인질환에 대한 내과적 치료가 시력예후에 도움이 될 것이다.

〈대한안과학회지 2016;57(6):1012-1017〉

---