

반복적인 유리체출혈로 진단한 여성 혈우병

Hemophilia A in a Female Patient with Recurrent Vitreous Hemorrhage

김현준 · 남명식 · 추헌구 · 김수한

Hyun Joon Kim, MD, Meong Sik Nam, MD, Hun Ku Choo, MD, PhD, Soo Han Kim, MD, PhD

연세대학교 원주의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: To report a case of recurrent intraocular hemorrhage due to type A hemophilia in a female patient without any previous medical history.

Case summary: A 51-year-old female patient without any previous medical history was referred to our clinic due to blurred vision in her left eye. Slit lamp microscopy of the anterior segment was nonspecific. Fundus examination revealed vitreous hemorrhage with retinal tear in her left eye. Vitrectomy and cataract surgery were performed. One day after surgery, hyphema and vitreous hemorrhage recurred. A coagulation disorder was suspected and further serological evaluation was conducted. Coagulation factor analyses showed that the activity of coagulation factors 8 and 12 decreased to 25% and 47%, respectively. Genetic sequence analyses were conducted, and a missense mutation of C6724G> A] was found in exon 25, and type A hemophilia was confirmed.

Conclusions: In patients who tend to show persistent bleeding even after proper treatment, hematological evaluation including coagulation factor assays, and the possibility of rare diseases such as hemophilia should be considered.

J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(12):1339-1343

Keywords: Coagulation factor VIII, Hemophilia A, Vitreous hemorrhage

반복되거나 잘 흡수되지 않는 유리체출혈이 있는 환자에 있어서 유리체절제술 등의 수술을 고려할 수 있다. 그러나 이러한 유리체절제술 후에도 출혈이 발생할 수 있으나, 당뇨망막병증을 제외하고는 드물다.^{1,2} 일반적으로 술 후 발생하는 출혈의 주요 원인으로는 절제 후 혈관조각이 남아있는 경우, 공막절제부위에 섬유혈관막이 자라난 경우, 홍채

신생혈관이나 망막신생혈관이 있는 경우 등이 있다.²

혈우병은 coagulation factor의 결핍으로 발생하는 출혈성 질환으로,³ 출혈에 의한 다양한 임상양상으로 피하 및 근육 하출혈에 의한 혈종, 말초신경증, 두개 내에 발생하는 출혈에 의한 증상, 혈뇨, 비출혈, 발치 후 과다출혈, 반복성 결막 하출혈 등을 보인다.⁴ 혈우병에서는 일반적으로 응고검사상 partial thromboplastin time (PTT) prolongation이 나타나게 되고,⁵ 이러한 혈우병은 거의 대부분 남성에게서만 발견되나, 터너증후군이 있는 여성에서나 자가면역에 의한 후천적인 A형 혈우병, 혹은 보인자 등에서 아주 드물게 보일 수 있다.⁶⁻⁸ 저자들은 내과적 과거력이 없는 51세의 여자 환자에서 유리체출혈에 의한 시력저하로 안과 검사 후 수술을 진행하였으나, 전방 출혈 및 유리체출혈 소견을 보여 발견된 A형 혈우병 보인자 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

■ Received: 2019. 6. 20. ■ Revised: 2019. 7. 25.

■ Accepted: 2019. 11. 29.

■ Address reprint requests to Soo Han Kim, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Wonju Severance Christian Hospital, #20 Ilsan-ro, Wonju 20426, Korea
Tel: 82-33-741-1346, Fax: 82-33-741-0460
E-mail: Dingo84@yonsei.ac.kr

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

© 2019 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.

증례보고

이전 내과적 과거력이 없는 51세 여자 환자가 4일 전부터 발생한 좌안의 시력저하로 본원 안과로 내원하였으며, 시력, 안압, 안저촬영 및 빛간섭단층촬영을 진행하였다. 초진 당시 교정시력은 우안 20/20, 좌안 안전수지감별능이었으며, 안압은 양안 10 mmHg였다. 세극등현미경검사에서 전안부에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 안저검사에서 우안은 정상 소견을 보였으며 좌안에서 유리체출혈 및 상비측 망막찢김 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 방책광응고술 시행 후에도 유리체출혈이 호전되지 않아, 유리체절제술을 시행하였다. 수술 전 시행한 complete blood cell count 및 PT/PTT를 포함한 혈청학적 이상은 관찰되지 않았다.

12일 후에 입원 후 전신마취하에 좌안에 대하여 유리체

절제술, 백내장 초음파유화술, 후낭 내 인공수정체삽입술, fluid-air exchange 후 Air 주사술, 360° 레이저 방벽술, 후태논낭 트리암시놀론주사술을 시행하였다. 유리체출혈 제거 후 망막에는 수술 전 발견했던 망막찢김 이외의 소견은 관찰되지 않았다. 수술 중 다른 출혈이 재발하지 않았으며, 특히 사향 없이 마무리하였다. 수술 다음 날부터 전방출혈 소견 및 유리체출혈이 재발하였다(Fig. 2). 혈액응고장애를 의심하여 coagulation factor에 대하여 검사를 진행하였다. 이후 전방출혈은 외래 경과 관찰 시 호전 소견을 보였으나, 수술 한 달 후 수술한 좌안에 tractional retinal membrane 및 proliferative vitreoretinopathy 소견을 보였다(Fig. 3A). 수술 후 2달 뒤에 좌안에 대하여 유리체절제술, 막절제술, 레이저방벽술을 다시 진행하였다. 이후 마지막 경과 관찰에서 교정시력 우안 1.0, 좌안 0.4로 안저검사상 tractional retinal



Figure 1. Fundus photo examination. At initial visit. OD = oculus dexter; R = right; OS = oculus sinister; L = left.



Figure 2. Fundus photo examination. After 1st vitrectomy (1 day). OD = oculus dexter; R = right; OS = oculus sinister; L = left.

membrane이 잘 제거되었다(Fig. 3B). 또한 혈액응고인자검사상 coagulation factor VIII 및 XII deficiency 소견을 보였으며, 활성도검사에서 coagulation factor VIII은 25%, factor XII은 47% 소견을 보였다. 이후 시행된 F8 gene sequencing 결과 25번 exon에서 c.6742G<A인 missense mutation 소견이 보여 A형 혈우병으로 확진하였다(Fig. 4). 이후 fresh frozen plasma 수혈 및 desmopressin spray 처방 후 수치 안정되어 경과 관찰하였다.

고 찰

혈우병에는 A, B, C의 세가지 종류가 있으며,³ A형 및 B형은 반성열성 유전으로 거의 대부분 남자에서 각각 coagulation factor VIII, IX 부족하여 발생하게 되며, C형 혈우병은 상염색체 열성 유전으로 발생하여 coagulation factor XI의 결핍으로 인해 발생하는 질환이다.⁸ 이 중 A형 혈우병 국내 혈우병 환자의 약 85%를 차지하는 것으로 알려져 있다.⁹ 일반적으로 A형 혈우병의 경우 PTT prolongation이 발생하게 되며 A형 혈우병의 진단은 일반적으로 residual coagulation factor VIII의 활성도를 측정하여 이루어지며, 1% 미만인 경우를 중증, 1-5%인 경우를 중등도, 6-30%의 경우를 경증으로 나눈다.³ Coagulation factor VIII은 glycoprotein으로 혈장을 순환하며, von Willebrand factor와 복합체를

이룬 후에, coagulation factor Xa 혹은 트롬빈의 단백질 분해 작용에 의하여 복합체에서 분리된 후에 coagulation factor IXa 등과 결합하여 intrinsic pathway로 진행된다.^{8,10} A형 혈우병의 경우 coagulation factor VIII 결핍은 coagulation factor 8에 관여하는 gene인 F8에 의하여 나타나게 되는데 F8은 X 성염색체의 장완의 끝, Xq28에 위치하고, 26개의 exon으로 구성되어 있다.^{11,12} 이러한 gene에서 발생하는 가장 흔한 결함으로는 intron 22에서 발생하는 inversion으로 혈우병 환자의 40-50%에서 발생한다.^{11,13} 이러한 결함 이외

1. Test Information

Analysed gene: F8 on Chromosome Xq28

Reference mRNA: NM_000132.3

Reference Protein: NP_000123.3 (Length: 461aa)

Mode of inheritance: X-linked recessive

Method: Direct Sequencing of F8 (CDS, UTR, Splicing region, etc.)

2. Clinical Information: Hemophilia A

F VIII: C 213.9 % Blood type: A+

3. Result

Variation	Type	Resion	HGMD	CHAMP	Amino Acid Change	Effect
c.6724G>A	Substitution	Exon 25	Yes	Yes	NP_000123: p. V2242 M	Missense

Figure 4. Genetic sequencing of patient. Gene of F8. CDS = coding sequence; UTR = untranslated regiion; HGMD = Human Gene Mutation Database; CHAMP = The Chip Analysis Methylation Pipeline.



Figure 3. Fundus photo examination OCT. (A) After vitrectomy (2 months). (B) After 2nd vitrectomy (1 year). OD = oculus dexter; R = right; OS = oculus sinister; L = left; OCT = optical coherence tomography.

에도 point mutation에 의해 발생하는 missense mutation, nonsense mutation 및 splicing이나 작은 염기서열들의 deletion 등에 의한 다양한 mutation에 의하여 발생할 수 있다.^{14,15} 대부분의 여성의 경우 한 개의 돌연변이 유전자만을 갖게 되어 일반적으로 증상이 없고, 보인자이나 극소수의 여성에서 터너증후군 같은 X 성염색체의 숫자적 혹은 구조적 이상, 무작위 X 성염색체의 비활성화, F8 gene의 mutation의 동형접합성, germline mosaicism이나 편친 이염색체 성과 같은 기전에 의해서 영향을 받을 수 있다.¹⁵

PTT prolongation이 없는 hemophilia A의 경우 수술 전 예방조치는 필요하지 않다고 알려져 있다. 그러나 PTT prolongation이 존재하는 경우 barbiturate therapy 등을 예방적으로 고려할 수 있다.¹⁶

이전에 발표된 증례들의 경우 터너증후군이 있는 여성이나,¹⁷ 혈우병이 있는 남자 환자에서 유리체출혈 경향을 보이는 증례들이 있었다.¹⁸ 하지만 본 증례의 환자에서는 이전부터 출혈 경향을 보이거나 다른 내과적 과거력이 없던 상태로 PT/PTT 등 일반적인 응고검사에서 이상 소견을 보이지 않았다. 수술 이후에 갑자기 발생한 전방출혈, 결막하출혈 및 재발성 유리체출혈 소견을 보여 혈액종양내과에 협진 의뢰를 진행한 환자로, 혈우병의 경우 터너증후군 등 특징적인 유전질환이 보이지 않는 한 거의 대부분 남성에서 발생하는 질환이었기 때문에 고려되지 않았던 환자였다. 본원 혈액종양내과에서 시행한 coagulation assay상 factor VIII이 26%로 감소된 소견을 보여 F8 gene에 대하여 sequencing을 진행하였다. Sequencing상 F8 gene의 25번 exon에서 c.6742G<A인 missense mutation 소견이 보여, A형 혈우병으로 확진되었다. 이후에 한 명의 여성 자녀에 대해서도 유전검사를 진행하였으나 이상 소견은 보이지 않았다. 따라서 출혈 경향을 보이는 여자 환자에서 적절한 치료 후에도 bleeding tendency가 지속되는 경우 혈액종양내과 진료 및 coagulation factor assay가 필요하며, Hemophilia 등의 드문 질환들도 고려해야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Yoon JT, Kim CK, Sohn JH, Yoon YH. Systemic risk factors for postoperative vitreous hemorrhage following diabetic vitrectomy. *J Korean Ophthalmol Soc* 2001;42:434-40.
- 2) Chung A, Chin EK, Almeida DR. Recurrent vitreous hemorrhage despite pars plana vitrectomy, laser, and injections. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:231-2.
- 3) Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994;330:38-47.
- 4) Gilbert L, Paroskie A, Gailani D, et al. Haemophilia A carriers experience reduced health-related quality of life. *Haemophilia* 2015;21:761-5.
- 5) Baglin T, Gray E, Greaves M, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-20.
- 6) DI Michele DM, Gibb C, Lefkowitz JM, et al. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. *Haemophilia* 2014;20:e136-43.
- 7) Karmaker M, Zerin I, Afrose S, et al. Acquired hemophilia in female - a case report. *J Med* 2017;18:119-22.
- 8) Mazurkiewicz-Pisarek A, Plucienniczak G, Ciach T, Plucienniczak A. The factor VIII protein and its function. *Acta Biochim Pol* 2016;63:11-6.
- 9) Hwang SH, Kim MJ, Lim JA, et al. Profiling of factor VIII mutations in Korean haemophilia A. *Haemophilia* 2009;15:1311-7.
- 10) Wagenman BL, Townsend KT, Mathew P, Crookston KP. The laboratory approach to inherited and acquired coagulation factor deficiencies. *Clin Lab Med* 2009;29:229-52.
- 11) Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, et al. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984;312:326-30.
- 12) Levinson B, Kenwick S, Lakich D, et al. A transcribed gene in an intron of the human factor VIII gene. *Genomics* 1990;7:1-11.
- 13) Liu ML, Shen BW, Nakaya S, et al. Hemophilic factor VIII C1- and C2-domain missense mutations and their modeling to the 1.5-angstrom human C2-domain crystal structure. *Blood* 2000;96:979-87.
- 14) Vehar GA, Keyt B, Eaton D, et al. Structure of human factor VIII. *Nature* 1984;312:337-42.
- 15) Aslam S, Poon MC, Yee VC, et al. Factor XIIIa calgary: a candidate missense mutation (Leu667Pro) in the beta barrel 2 domain of the factor XIIIa subunit. *Br J Haematol* 1995;91:452-7.
- 16) Bhoi D, Kashyap L. Perioperative management of a patient with hemophilia A and crigler-najjar syndrome. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;29:582-4.
- 17) Shahriari M, Bazrafshan A, Moghadam M, Karimi M. Severe hemophilia in a girl infant with mosaic Turner syndrome and persistent hyperplastic primary vitreous. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:352-3.
- 18) Kobayashi H, Honda Y. Intraocular hemorrhage in a patient with hemophilia. *Metab Ophthalmol* 1984-1985;8:27-30.

= 국문초록 =

반복적인 유리체출혈로 진단한 여성 혈우병

목적: 저자들은 특이 과거력이 없는 여성에서 A형 혈우병에 의하여 발생한 반복적인 안구내 출혈 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례요약: 이전 내과적 과거력이 없는 51세 여자가 4일 전부터 발생한 좌안의 시력저하 소견으로 본원 안과에 의뢰되었다. 세극등현미경검사서 전안부의 특이 소견은 관찰되지 않았다. 안저검사서 좌안 유리체출혈 소견이 관찰되어 유리체절제술 및 백내장수술을 시행하였다. 수술 후 1일 전방출혈 및 유리체출혈이 재발하였다. 이에 혈액응고장애를 의심하여 시행한 검사에서 Factor 8 및 Factor 12가 각각 25%, 47%로 저하되어 있는 소견을 보였다. 유전자 서열 변이 분석 결과상 Exon25에 c.6742G(A인 missense mutation 소견을 보여 A형 혈우병이 확진되었다.

결론: 출혈경향을 보이는 여자 환자에서 적절한 치료 후에도 bleeding tendency가 지속되는 경우 혈액내과 진료 및 Coagulation Factor Assay가 필요하며, Hemophilia 등의 드문 질환들도 고려해야 하겠다.

〈대한안과학회지 2019;60(12):1339-1343〉

김현준 / Hyun Joon Kim
연세대학교 원주외과대학 안과학교실
Department of Ophthalmology,
Yonsei University Wonju
College of Medicine

