

## ◆ 증례 1

## 지연된 출혈로 밝혀진 경증 혈우병 A에 대한 증례 보고

송제선 · 최병재 · 김성오 · 이제호 · 손흥규 · 김형준\* · 최형준

연세대학교 치과대학 소아치과학교실, \*구강악안면외과학교실, 구강과학연구소

## Abstract

## MILD HEMOPHILIA A DETECTED BY DELAYED BLEEDING: A CASE REPORT

Je Seon Song, D.D.S., MSD., Jae-Ho Lee, D.D.S., Ph.D., Seong-Oh Kim, D.D.S., Ph.D.,  
Byung-Jai Choi, D.D.S., Ph.D., Hyung Jun Kim, D.D.S., Ph.D. \*, Hyung-Jun Choi, D.D.S., Ph.D.*Department of Pediatric Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery\*,  
College of Dentistry and Oral Science Research Center, Yonsei University, Seoul, Korea*

Hemophilia A is an X-linked disorder resulting from a deficiency in factor VIII. Hemophilia A is classified into severe, moderate, and mild forms.

A 12-month old boy visited for uncontrolled bleeding on the upper labial frenum area. Spontaneous bleeding occurred about 13 days ago. We sutured the wound. However, the patient returned after 6 days with large hematoma formation. Consultation to the hematologist and laboratory examination were carried out. Activated PTT was elongated and factor VIII was only 6%. He was diagnosed as mild hemophilia A. Fresh frozen plasma (FFP) was provided and hemostasis was achieved. At 5-day check-up, no more bleeding was observed.

For the management of prolonged bleeding in hemophilia A patient, not only local hemostatic measures, but factor VIII replacement therapy, antifibrinolytics, and Desmopressin are also available. Mild hemophilia A often occurs without either familial or medical history. It is often first detected by dental trauma.

**Key words:** Hemophilia A, Delayed bleeding, Dental trauma, FFP, Factor VIII

## I. 서론

혈우병 A (Hemophilia A, Classic hemophilia) 는 혈액 응고 요소 중 intrinsic pathway에 속하는 8번 요소 (factor VIII)의 결핍에 의해 일어나는 성염색체 열성 유전질

환 (X-linked inherit disease)이다<sup>1,2)</sup>. 따라서 주로 남자에게서 나타나며 여성은 거의 보인자 (carrier)이다<sup>2)</sup>. 그러나 돌연변이로 발생되는 경우도 많기 때문에 가족력은 65%정도만 보인다<sup>3)</sup>. 발생 빈도는 인구 20,000명당 1-2명으로 알려져 있으며<sup>1)</sup> 8번 요소의 결핍 정도에 따라서 심도 (severe, 1%이하), 중등도 (moderate, 1-5%), 경도 (mild, 5%이상)로 구분한다<sup>3,4)</sup>.

혈우병 A의 임상증상으로서 관절이나 근육에 자발적인 출혈이 일어나기도 하며<sup>5)</sup>, 증상이 약한 경우에는 자발적인 출혈은 없으나 발치나 치과 외상 후에 출혈이 잘 조절되지

교신저자: 최형준

서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 치과대학 소아치과학교실

Tel: 02-2228-8800, Fax: 02-392-7420

E-Mail: choihj88@yuhs.ac

않거나 지혈된 후 시간이 지나서 다시 출혈되는 양상을 보인다<sup>1,4)</sup>. 병리 검사 소견으로는 activated partial thromboplastin time (aPTT)이 길어지며, 낮은 8번 요소 활성을 보이거나 정상적인 출혈 시간 (bleeding time, BT)과 prothrombin time (PT)을 보인다<sup>2,3)</sup>.

본 증례는 연세대학교 치과병원 소아치과에 내원한 남아에서 치과외상에 의해 경증 혈우병 A (mild hemophilia A)가 처음 발견된 증례를 보고하고자 한다.

### II. 증례보고

12개월 된 남아가 연세대학교 치과대학병원 소아치과에 상순 소대부위에서 피가 안 멈춘다는 주소로 내원하였다. 임상 관찰 시 혈병과 육아조직 주변으로 출혈 (oozing)이 지속되고 있었다 (Fig. 1). 보호자에 의하면 환자의 출혈은 13일 전부터 발생하였으며 자고 일어나니 피가 나기 시작했다고 하였다. 이에 근처 대학 병원 응급실에서 국소적 압박으로 지혈시켰으나 본 과에 내원하기 수일 전부터 다시 출혈이 되었다고 하였다. 환자 병력 상 이상 출혈에 대한 의과적 병력이나 가족력은 없었으므로 이물질 함입이나 다른 병리적 원인을 의심하여 육아조직과 혈병을 제거하고 봉합을 시행하였다 (Fig. 2). 2일 후 경과 관찰 시 더 이상의 출혈 소견이 없어 치료 종결하려고 하였으나 6일 후 큰 혈병이 생겨 재 내원하였다 (Fig. 3,4). 환자의 지연된 출혈 (delayed bleeding)양상으로 볼 때 혈액 응고 기전 (coagulation pathway)의 이상이 강하게 의심이 되어 구강악안면

외과를 경유하여 혈액 종양과로 의뢰하였다.

혈액 종양과 입원 하에 시행한 임상병리검사 상 PT는 정상 범위에 있었으나 aPTT가 54.6초 (정상 범위:27.9~41.6)로 길어져 있었고 8번 요소의 활성이 6%밖에 되지 않았다. 따라서 혈우병 A 혹은 von Willebrand's disease로 가진되었으며 신속한 지혈을 위해 신선동결혈장 (fresh frozen plasma, FFP)이 투여되었다. FFP 투여 직후 환자의 aPTT는 40.6초로 정상범위 내로 내려갔고 더 이상의 출혈은 관찰되지 않았다. 수일 후 von Willebrand's factor (vWF), ristocetin 조효소의 활성 검사 결과가 정상으로 밝혀졌으므로 경증 혈우병 A (mild hemophilia A)로 최종 진단되었다 (Table 1). 퇴원 5일 후 경과 관찰 시 aPTT은 다시 57.1초로 증가되었으나 더 이상의 출혈은 보이지 않아 치료 종결하였다.

### III. 총괄 및 고찰

8번 요소는 간이나 내피세포 (endothelial cell)에서 생성되고 vWF에 부착되어 혈장내에 순환하고 있으며 최소 30%의 활성이 있어야 정상적인 지혈이 가능하다고 알려져 있다<sup>3)</sup>. 8번 요소가 결핍되는 경우 본 증례와 같이 출혈이 지속되거나 지혈 후 시간이 지나 다시 출혈이 되는 경우가 종종 발생하는데<sup>6)</sup> 이와 같은 증상은 비단 8번 요소의 결핍뿐만 아니라 9번이나 다른 요소의 결핍에 의해서도 발생할 수 있다. 9번 요소의 결핍은 혈우병 B (Hemophilia B, Christmas disease)로 알려져 있으며 혈우병 A보다 5배 정도 적게 발생된다<sup>6,7)</sup>. 또한 혈액 응고 기전의 결함과 관련된 유전 질환 중 가장 많이 발생하는 von Willebrand's disease도 혈우병 A와 비슷한 증상과 병리 검사 결과 (정상적인 PT, 낮은 8번 요소의 활성, aPTT의 증가)를 보이기 때문에 감별진단이 필요하다<sup>2,4)</sup>. von Willebrand's disease는 vWF의 양적 혹은 질적 저하로 발생하는 질환으로서 혈우병 A에서와는 달리 출혈시간 (BT)이 증가되고 vWF가 감소되어 있거나 ristocetin 조효소의 활성이 감소되어 있다<sup>3,8,9)</sup>. 본 증례의 경우 vWF와 ristocetin 조효소의 활성은

**Table 1.** laboratory findings

	Result	Reference
Platelet (10x3/ $\mu$ l)	565	150-400
PT (sec)	10.8	9.8-13.4
PT (INR)	0.98	0.91-1.16
aPTT (sec)	54.6	27.9-41.6
Factor VIII (%)	6	50-150
Factor IX (%)	77	50-150
Ristocetin (%)	65	46-164
vWF : Ag (%)	160	48-151



**Fig. 1.** Intraoral view at first visit



**Fig. 2.** Intraoral view after suturing



**Fig. 3.** Intraoral view after 2 days



**Fig. 4.** Intraoral view after 6 days

정상이었으므로 혈우병 A로 진단할 수 있었다.

혈우병 A에서 출혈이 지속되는 경우 지혈시키는 방법에는 여러가지가 있다. 우선 압박지혈이나 봉합과 같은 물리적 방법과 Fibrin, Collagen, Thrombin, Gelatin glue와 같은 국소적 약제를 사용할 수 있다<sup>6,10,11</sup>. 전신적으로는 8번 요소의 보충 (factor VIII replacement)을 해 줄 수 있는데 여기에는 재조합 8번 요소 (recombinant factor VIII)나 신선동결혈장 (FFP) 등을 사용할 수 있다<sup>1,3,12</sup>. 간혹 반복적인 투여로 inhibitor (일종의 항체)가 생긴 경우 Human factor VIII inhibitor bypassing fraction (FEIBA)을 사용할 수도 있다<sup>3,12</sup>. 경증의 경우에는 항선용제 (antifibrinolytics)로서 epsilon-aminocaproic acid나 Tranexamic acid 등을 국소적으로 바르거나 전신적으로 복용할 수 있으며<sup>1,6,10</sup> Desmopressin (1-deamino-8-D arginine vasopressin(DDAVP))을 주사하여 8번 요소와 vWF의 방출을 증가시킬 수도 있다<sup>6,9,10</sup>. 본 증례의 경우 먼저 시행한 봉합술의 실패 후 FFP를 이용한 8번 요소의 보충을 통해 지혈을 얻었다.

본 증례에서 8번 요소의 보충 치료로서 사용된 신선동결혈장 (FFP)은 채혈 후 6시간 이내에 혈장을 분리하여 동결시킨 것으로 거의 모든 혈액응고 성분을 포함하고 있다<sup>13</sup>. 그런데 신선동결혈장은 간염 (hepatitis)이나 후천성면역결핍증 (AIDS)을 일으킬 수 있는 바이러스를 함유할 가능성이 있으며<sup>4,10</sup> 면역 반응을 일으킬 수 있기 때문에<sup>10</sup> 8번 요소의 보충치료로서 가급적이면 사용하지 않는 것이 바람직하다. 그러나 본 증례의 경우 von Willebrand's disease와의 감별진단에 사용되는 vWF와 ristocetin 조효소 활성 검사 결과가 나오는 데 시간이 걸리고 또한 현재 상황이 신속한 지혈을 필요로 하였으므로 우선 FFP를 사용하였다. 그렇지만 8번 요소의 활성이 6%로서 경증에 속하였으므로 Desmopressin이나 항선용제를 사용하여 지혈을 시키는 것도 좋은 방법이었으리라 사료된다. 또한 본 환자의 경우 13일 전부터 출혈이 있었고 이미 한 번 지혈후 출혈이 재발한 병력이 있었으므로 처음 내원시 봉합술 뿐 아니라 혈액 검사를 시행하였더라면 좀더 빨리 전신질환을 밝히고 그에 맞는 적절한 조치를 취할 수 있었을 것으로 사료된다.

혈우병 A를 가진 환자의 경우 치과 치료 시 주의해야 할 점으로서 연조직 손상을 주의해야 하며 러버댐 사용 시 치은을 자극할 수 있는 8A, 14A 클램프를 사용하지 않아야 한다<sup>2</sup>. 통증 조절을 하기 위해서 aspirin과 같은 NSAID 계열의 진통제를 처방할 경우 지혈이 더 어려울 수 있기 때문에 acetaminophen이나 codeine과 같이 중추신경계에 직접 작용하는 약제를 쓰는 것이 바람직하다<sup>1,10</sup>. 또한 국소마취로서 전달마취 시 혈관을 손상시키면 혈종이 발생하여 기도를 폐쇄할 위험이 있으므로<sup>1</sup> 가급적 침윤 마취나 치주인대내 마취를 하는 것이 추천되며 출혈 위험이 높은 발치보

다는 근관치료를 하는 것이 좋다<sup>3,13</sup>.

#### IV. 요 약

만 1세의 남아가 입에서 피가 계속 난다는 주소로 본과에 내원하였으며 지혈을 위해 봉합술을 시행하였다. 수일 후 다시 출혈 양상이 관찰되어 혈액종양과 협진 의뢰 및 임상 병리검사를 시행하여 경증의 혈우병 A로 진단하였고 FFP를 투여하여 최종 지혈을 얻었다. 경증의 혈우병은 치과 외상을 통해 처음 발견되는 경우가 종종 있기 때문에 출혈이 지속되거나 수일 후 재발되는 경우에는 혈액 관련 전문가에게 의뢰하고 병리 검사를 시행하는 것이 바람직하다.

#### V. 참고문헌

1. Kumar JN, Kumar RA, Varadarajan R, et al.: Specialty dentistry for the hemophiliac: is there a protocol in place? *Indian Journal of Dental Research* 18(2):48-54, 2007.
2. Jover-Cervero A, Poveda Roda R, Bagan JV, et al.: Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: an update. *Medicina oral, Patologia oral y Cirugia bucal* 12(5):E380-E387, 2007.
3. Scully C, Cawson RA: *Medical problems in dentistry*. 5th ed. Edinburgh, Elsevier, 135-148, 2005.
4. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada: Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. *Canadian Medical Association Journal* 153(1):19-25, 1995.
5. Rey EA, Puia S, Bianco RP, et al.: Haemophilic pseudotumour of the mandible: report of three cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 36(6):552-555, 2007.
6. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, et al.: Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, and Endodontics* 99(3):270-275, 2005.
7. 김수경, 박재홍, 이금호 외: 혈우병 B 환자의 전신마취 하 치과치료: 증례보고. *대한장애훈치과학회지* 4(1):7-11, 2008.
8. Stubbs M, Lloyd J: A protocol for the dental

- management of von Willebrand's disease, haemophilia A and haemophilia B. *Australian Dental Journal* 46(1):37-40, 2001.
9. Israels S, Schwetz N, Boyar R, et al.: Bleeding disorders: characterization, dental considerations and management. *Journal of the Canadian Dental Association* 72(9):827, 2006.
  10. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada: Hemophilia and von Willebrand's disease: 2. Management. *Canadian Medical Association Journal* 153(2):147-157, 1995.
  11. Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, et al.: Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. *Oral surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, and Endodontics* 93(3):247-250, 2002.
  12. Hay CR, Brown S, Collins PW, et al.: The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *British Journal of Haematology* 133(6):591-605, 2006.
  13. Gupta A, Epstein JB, Cabay RJ: Bleeding disorders of importance in dental care and related patient management. *Journal of the Canadian Dental Association* 73(1):77-83, 2007.