

## German Shepherd에서 골수침윤과 재생불량성빈혈을 동반한 급성림프모구성백혈병 1증례

신남식 · 최윤주 · 정동희 · 권오경\* · 이창우\*<sup>1</sup> · 임채형\*\*  
삼성에버랜드, \*서울대학교 수의과대학, \*\*서울동물의료원

### Acute Lymphoblastic Leukemia with Bone Marrow Infiltration and Hypoplastic Anemia in a German Shepherd

Nam-Sik Shin, Yoon-Ju Choi, Dong-Hee Chung, Oh-Kyeong Kweon\*,  
Chang-Woo Lee<sup>1</sup>\*, Chae-Hyoung Lim\*\*

Everland Zoological Gardens, \*College of Veterinary Medicine Seoul National University,  
\*\*Seoul Animal Medical Center

**ABSTRACT** : A male German Shepherd dog, 2½ years of age, was admitted with sudden anemia, weakness, hyperpyrexia, anorexia and lethargy. The patient showed hypoplastic anemia, thrombocytopenia, absolute and relative lymphocytosis, absolute and relative granulocytopenia, hypoalbuminemia, slight hepatic disorder, slight azotemia, hematuria and proteinuria by the screening examination. The bone marrow aspiration smear showed high cellularity, severe infiltration of lymphoblasts and prolymphocytes, and mitotic figures of lymphoid cells. The liver aspiration smear demonstrated infiltration of lymphoblasts. Acute lymphoblastic leukemia was diagnosed as none of the superficial lymph nodes showed enlargement and marked functional disorder of important organs other than the liver was not found. The patient was treated with vincristine, cyclophosphamide, prednisolone for chemotherapy and blood transfusion and either ampicillin or cefoperazone for supportive treatment. But the patient did not show marked remission and died 9 days after the start of the chemotherapy. The necropsy was not permitted.

**Key words** : dog, lymphoblastic leukemia, chemotherapy, bone marrow, hypoplastic anemia

## 서 론

백혈병은 골수에서 유래하는 악성 종양이다. 백혈병에 걸린 동물에서 종양세포가 순환혈액에 출현할 수도 있고, 출현하지 않을 수도 있다. 골수내에서 종양세포가 증식하고 있지만 순환혈액내에는 출현하지 않던가 거의 없을 때 무백혈병성백혈병(aleukemic leukemia) 및 아백혈병성백혈병(subleukemic leukemia)이라고 한다. 또한 백혈병은 종양세포의 유래에 따라 골수구성과 림프구성으로 분류할 수 있고, 출현하는 종양세포의 성숙 정도에 따라 세분할 수 있다<sup>9</sup>

개의 림프육종 및 림프구성백혈병의 병인은 아직 확인되지 않았으나 몇가지 가능성이 제시되었다. 개의 림프종 조직에서 retrovirus가 배양된 것으로 보고

되었지만 이것이 병인인지는 확인되지 않았다<sup>1,10-12</sup>. 고염제로 잘 알려진 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)를 살포한 잔디밭에서 사는 개는 그렇지 않은 개에 비해 림프육종의 발생율이 2배 이상 훨씬 높은 것으로 보고되었다<sup>5</sup>. 그 외에 면역대개성혈소판감소증과 같이 면역계통에 변화가 있는 개에서 림프육종에 걸릴 위험이 높은 것으로 보고되었다<sup>7</sup>.

개에 있어서 백혈병은 혈액림프성 종양 전체의 10% 미만이다<sup>9</sup>. 그리고 급성백혈병 중에는 골수구성백혈병이 림프구성백혈병보다 훨씬 많이 발생하며, 급성백혈병의 약 3/4은 골수구성이다. 그리고 초진에서 림프구성백혈병으로 진단되어도 정밀진단에 의해 그것의 1/3 내지 1/2은 골수구성으로 확진된다<sup>9</sup>. 한편 림프종을 세포의 성숙도에 따라 분류할 때 림프모구성 림프종은 림프종 전체의 0~17%로서 그 발생율이 아주 낮다<sup>6</sup>.

<sup>1</sup>Corresponding author.

저자들은 쇠약, 빈혈, 식욕부진, 기면증 등을 주요 소로 입원한 German Shepherd 개에 대해 혈액학적 검사를 한 결과 골수침윤과 재생불량성빈혈을 동반한 급성림프모구성백혈병으로 진단되어 그 진단과정과 폐사하기까지의 경과를 보고한다.

**증 례**

**환자**

에버랜드에서 사육하던 2년 6개월령의 수컷 German Shepherd 개

**임상증상**

진단 및 치료과정. 1997년 10월 21일, 급작스럽게 빈혈, 쇠약, 발열(41°C), 식욕부진, 기면증 등을 나타내었다. 임상병리학적 검사를 한 결과 빈혈, 혈소판 감소, 저알부민혈증, 경도의 간장애 및 경도의 질소혈증을 나타내었으며(Table 1), 경도의 혈뇨와 단백뇨를 배설하였다. 빈혈에 대한 대증치료로서 PCV가 50%인 건강한 개의 혈액을 500 ml 수혈하고, flunixin meglumine 1mg/kg을 1일 1회 및 ampicillin 22 mg/kg을 1일 2회 정맥주사하였다.

1997년 10월 22일, 상태가 호전되지 않아서 서울대학교 수의과대학 부속동물병원에 진단을 의뢰하였다. 이때 전날 사용하고 남은 수혈 전의 혈액 시료를 같이 의뢰하였다. 임상증상은 서맥, 심음 미약, 호기시 호흡기 잡음, 오줌의 잠혈반응 양성 등을 나타내었으며 체표림프절의 종대는 관찰되지 않았다. 수혈 전에 채취한 혈액의 백혈구 감별계산 결과 총백혈구 9,600/ $\mu$ l 중 림프구가 9,552/ $\mu$ l로서 99.5%를 나타내었고, 호

중구가 48/ $\mu$ l로서 0.5%를 나타내어, 절대적 림프구증가증, 상대적림프구증가증, 절대적 과립구감소증, 상대적 과립구감소증을 나타내었다(Table 1).

림프구는 대부분 대형으로서 염색질 구조가 로프형을 나타내었고, 세포질에 공포를 갖고 있는 것이 있었으며, 3개 내지 8개가 집단을 이루고 관찰되는 것이 많았다(Fig 1, 2). New methylene blue로 초생체염색한 혈액도말표본에서 망상적혈구는 전혀 발견되지 않았다. 우측 장골능에서 골수를 흡인하여 도말표본을 제작하고 100배의 광학현미경하에서 검사한 결과 세포충실도는 90%이상으로 관찰되었고, 유헤세포는 대부분 한 가지 형태로 관찰되었다(Fig 3). 1000배로 검사한 결과 출현하는 유헤세포가 대부분 미성숙 림프구로서 염색질의 구조가 섬세한 망상 구조를 나타내었고, 핵소체 또는 핵소체 ring을 갖고 있는 것이

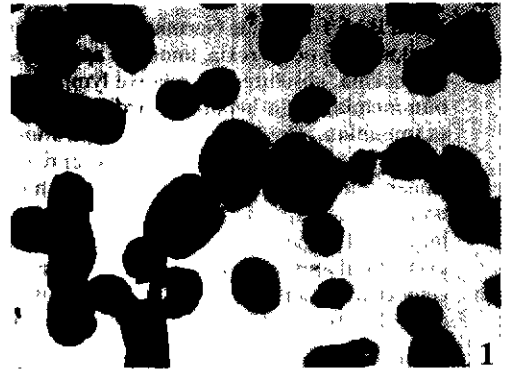


Fig 1. Three large immature lymphocytes in peripheral blood smear. The chromatin structure is ropy. Two cells have cytoplasmic vacuole  $\times$  1000, Wright stain.

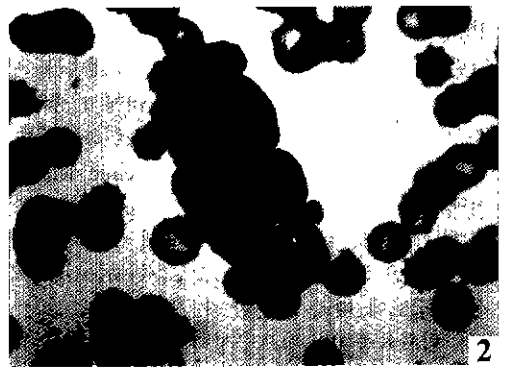
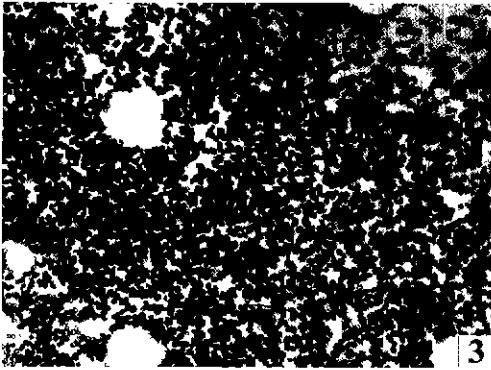


Fig 2. Three large immature lymphocytes in peripheral blood smear. The chromatin structure is either ropy or fine. Two cells have cytoplasmic vacuole.  $\times$  1000, Wright stain.

Table 1. Chmncopathological data on October 21, 1997

Parameter	Value
PCV	18%
Hb	6.5 g/dl
MCHC	36 g/dl
WBC	9,600/ $\mu$ l
Lymphocytes	9,552/ $\mu$ l(99.5%)
Neutrophil	48/ $\mu$ l(0.5%)
Platelet	35,000/ $\mu$ l
Total protein	6.2 g/dl
Albumin	2.6 g/dl
ALT	158 IU/L
ALP	300 IU/L
BUN	33 mg/dl
Creatinine	1.3 mg/dl



**Fig 3.** Bone marrow aspiration smear. The cellularity is very high.  $\times 100$ , Wright stain.



**Fig 6.** Liver aspiration smear showed infiltration of immature lymphoid cells 1000, Wright stain.



**Fig 4.** Bone marrow aspiration smear. Most of the cells are either lymphoblast or prolymphocyte and chromatin structure is fine reticular. Mitotic figure is also shown.  $\times 1000$ , Wright stain.



**Fig 5.** Bone marrow aspiration smear. Most of the cells are either lymphoblast or prolymphocyte and chromatin structure is fine reticular. Mitotic figure is also shown.  $\times 1000$ , Wright stain.

**Table 2.** Differential count ( $/\mu\text{l}$ ) of blood leukocytes on October 25, October 29 and November 2, 1997

Cell	October 25	October 29	November 2
Lymphocyte	20,100 (100%)	8,800 (100%)	7,326 (99%)
Neutrophilic metamyelocyte	0	0	37 (0.5%)
Neutrophilic myelocyte	0	0	37 (0.5%)

있었으며, 유사분열 중인 것도 다수 발견되었다(Fig 4, 5). 간 흡인 도말표본에서도 핵소체를 갖고 있는 림프모구들이 관찰되었다(Fig 6) 방사선학적 검사에서 간종대와 비종대가 확인되었다.

1997년 10월 23일부터 11월 2일까지 Cotter와 Goldstein<sup>3</sup>에 준해 항암요법으로서 vincristine, cyclophosphamide 및 prednisolone을 투여했으며, 2차 감염을 억제하기 위해 ampicillin 또는 세포페라존을 투여하였으나 차도를 보이지 못하다가 11월 3일에 폐사하였다. 10월 25일, 10월 29일 및 11월 2일에 각각 혈액학적 검사를 하였는데 항암제의 투여에도 불구하고 림프구증가증은 별로 억제되지 못하였다(Table 2).

축주의 사정상 폐사 후 부검을 할 수 없었다.

## 고 찰

초진의 혈액학적 검사에서 빈혈을 나타내면서 망상적혈구가 전혀 출현하지 않은 것은 골수에서 적혈구의 재생이 전혀 이루어지고 있지 않다는 것을 제시한다. 이것과 함께 순환혈액내 절대적 및 상대적 림프구증가증을 나타낸 것은 골수에 중앙성림프구의 침윤을 제시하는 것이다. 이것을 증명하기 위해 골

수검사를 한 결과 세포총실도가 90% 이상이고, 유핵 세포는 대부분 한 가지 형태이며, 유핵세포의 대부분이 미성숙 림프구로서 염색질의 구조가 섬체한 망상 구조를 나타내었고, 핵소체 또는 핵소체 ring을 갖고 있는 것이 다수 있었는데 이것은 골수내 종양성 림프구의 침윤을 입증하는 것이었다. 그리고 재생불량성빈혈을 나타낸 것은 골수의 정상적인 조혈조직이 종양성림프구로 대체되었기 때문으로 확인되었다. 간 흡인 도말표본에서도 핵소체를 갖고 있는 림프모구들이 관찰되어 간에도 종양성림프구가 침윤된 것이 확인되었으며 방사선학적으로 간종대가 관찰된 것도 이 때문인 것으로 판단되었다. 혈청ALT와 ALP활성도의 증가, 저알부민혈증 등도 이로 인한 간장애를 제시하는 것으로 사료된다. 혈소판감소에 의한 혈뇨도 저알부민혈증에 기여했을 것으로 사료된다. 방사선학적으로 확인된 비장종대도 종양성림프구의 침윤때문으로 생각되지만 부검을 할 수 없어서 확인하지 못했다. 림프육종과 림프구성백혈병은 최초의 발생부위에 의해 구별되며, 림프구성백혈병의 경우 골수가 최초의 발생부위이다<sup>6</sup>. 이 환축에 있어서 골수의 종양성림프구의 침윤이 너무 심하여 다른 유핵세포를 관찰할 수 없었고, 체표림프절의 종대가 없었으며, 다른 주요 장기의 기능장애는 현저하지 않았기 때문에 일차적 발생부위는 골수로 판단되어서 급성림프모구성백혈병으로 진단하였다. 이 환축은 급성림프모구성백혈병으로 진단된 후 vincristine, cyclophosphamide 및 prednisolone을 항암제로 사용하고, 항생제와 소염제 등을 보조제로 사용하였으나 13일만에 폐사하였다. 급성림프모구성백혈병의 예후는 극히 불량하며 Matus<sup>8</sup> 등은 vincristine과 prednisone으로 21두를 치료한 결과 생존일수는 2 내지 24일이었으며, 생존일수의 중위수는 19일이고 평균은 68일이었다고 하였다. 급성림프모구성백혈병의 치료에 있어서 항암제와 함께 수혈, 감염 방지를 위한 항생제의 투여 등 지지요법이 강조되고 있지만 이 질병의 완치는 과히 기대하기 힘든 것으로 생각된다. 한편 정확한 진단을 위해 혈액 검사와 함께 골수의 검사가 필수적인 것으로 사료된다.

## 결 론

2년 6개월령의 수컷 German Shepherd가 급작스럽게 빈혈, 쇠약, 발열(41°C), 식욕부진, 기면증 등을 나타내었다. 임상병리학적 검사를 한 결과 빈혈, 혈소판감소, 저알부민혈증, 경도의 간장애 및 경도의 질

소혈증을 나타내었으며 경도의 혈뇨와 단백뇨를 배설하였다. 혈액학적 검사에서 재생불량성빈혈, 림프구중가증, 혈소판감소증을 나타내었으며, 골수도말표본에 출현한 유핵세포는 대부분 미성숙한 종양성림프구이었다. 간에 종양세포의 침윤이 증명되었지만 체표림프절의 종대가 나타나지 않았으며, 다른 주요 장기의 현저한 기능장애가 관찰되지 않아서 골수에서 유래한 것으로 판단하고, 급성림프모구성백혈병으로 진단하였다. Vincristine, cyclophosphamide, prednisolone 등의 항암제와 함께 수혈, 항생제 투여 등의 지지요법을 실시하였으나 진단 후 13일만에 폐사하였다.

## 참 고 문 헌

1. Armstrong SJ, Thomley FM, Nunes DeSouza PA. *et al.* Reverse transcriptase activity associated with canine leukemia and lymphosarcoma. In Yohn DS, Blakeslee JR ed. *Advances in Comparative Leukemia Research*. Elsevier:New York 1982: 411-412.
2. Carter RF, Valli VEO, Lumsden JH. The cytology, histology and prevalence of cell types in canine lymphoma classified according to the National Cancer Institute Working Formulation. *Can J Vet Res* 1986; 50 154-164.
3. Cotter SM, Goldstein MA. Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone: I. Treatment of dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 1983; 19: 159-165.
4. Greenlee PG, Filippa DA, Qumby FW, *et al.* Lymphoma in dogs: A morphologic, immunologic, and clinical study. *Cancer* 1990, 66: 480-490.
5. Hayes HM, Tarone RE, Cantor KP, *et al.* Case-control study of canine malignant lymphoma: Positive association with dog owner's use of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and canine malignant lymphoma: report of an expert panel. *Regul Toxicol Pharmacol* 1991; 83: 1226-1231.
6. Henry CJ, Lanevski A, Marks SL, *et al.* Acute lymphoblastic leukemia, hypercalcemia, and pseudohyperkalemia in a dog. *JAVMA* 1996; 208: 237-239.
7. Keller ET. Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. *Cancer* 1992; 70. 2334-2337.
8. Matus RE, Leifer CE, Gregory E. Acute lymphoblastic leukemia in the dog: A review of 30 cases. *JAVMA* 1983 859-862.
9. Nelson RW, Couto CG. Leukemias In: *Essentials of Small Animal Internal Medicine*. St Louis Mosby. 1994:871-878
10. Onions D. RNA dependent DNA polymerase activity

- in canine lymphosarcoma. Eur J Cancer 1980; 16: 345-350.
11. Strandstrom HV, Rimaila-Parmanen E Canine atypical malignant lymphoma. Am J Vet Res 1979; 40: 1033-1034.
12. Tomley FM, Armstrong SJ, Mahy BW, *et al.* Reverse transcriptase activity and particles of retroviral density in cultured canine lymphosarcoma supernatants. Br J Cancer 1983; 47: 277-284.