

## 말티즈견에서 발생한 파종성혈관내응고를 동반한 거미막하 출혈 증례

정해원 · 이희천 · 문종현 · 정동인<sup>1</sup>  
경상대학교 수의과대학 동물의학연구소

(게재승인: 2014년 3월 27일)

### A Case of Subarachnoid Hemorrhage with Disseminated Intravascular Coagulation in a Maltese Dog

Hae-Won Jung, Hee-Chun Lee, Jong-Hyun Moon and Dong-In Jung<sup>1</sup>

*Institute of Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University, Jinju 660-701, Korea*

**Abstract :** An 11-year-old male Maltese dog was presented with sudden onset of convulsion and right sided circling. On neurological examination, left side proprioception and menace reflexes were delayed. Blood examinations indicated severe thrombocytopenia and increased hepatic enzymes. On brain magnetic resonance imaging, lesions were founded on the left lateral subarachnoid space area. Those lesions showed hyperintense on T1-weighted images, hyperintense on T2-weighted images and hyperintense on fluid attenuated inversion recovery images. Cerebrospinal fluid analysis revealed xanthochromia and erythrophagocytosis. Coagulation test results demonstrated that fibrin degradation product and D-dimer concentrations were higher than normal range. The patient expired few hours after presentation. This case report demonstrates intracranial hemorrhage with disseminated intravascular coagulation in a dog.

**Key words :** intracranial hemorrhage, disseminated intravascular coagulation, dog.

## 서 론

파종성혈관내응고(disseminated intravascular coagulation; DIC)는 악성 종양, 췌장염, 패혈증, 면역 매개성 용혈성 빈혈, 간염, 열사병과 외상 등의 기저질환을 가진 개에서 빈번하게 나타난다(25). 그 발병기전은 전신적인 트롬빈(thrombin)과 플라스민(plasmin)의 생성으로 혈소판과 응고인자의 소비를 유발하며, 이차적으로 과섬유소용해(hyperfibrinolysis)를 유발하는 광범위한 지혈 계통의 불균형에서 기인한다(1,2,15,19, 24,25,28). 진단에 있어 혈소판 감소증, 응고시간의 지연, 낮은 항트롬빈 활성 그리고 증가된 섬유소분해산물의 농도를 포함하는 혈액학적 결과와 파종성혈관내응고를 의심할 수 있게 하는 임상증상을 함께 필요로 한다(8,24,25).

비외상성 두개내 출혈은 치명적인 질병으로 간주되며, 인 의에서 드물게 보고된다(13,18). 그 진단에 있어 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography; CT), 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI), 혈관조영술(angiography), 뇌척수액 검사가 이용된다(18). 그리고 출혈을 포함하는 두개 내의 구역에 따라 뇌실질내(intraparenchymal), 뇌실내(intraventricular), 경막하(subdural) 혹은 거미막하(subarachnoid) 출혈로 구별 된다.

파종성혈관내응고로 유발된 두개내 출혈의 임상 증상은 전 격적(fulminant)이며 치명적일 수 있다(14). 인의의 종양, 동 맥류 및 급성 백혈병 환자에서 급성 파종성혈관내응고의 결 과로 뇌 실질, 경질막하 공간 혹은 거미막하 공간으로의 출 혈이 보고되었다(9,13,14,20). 수의학에서도 종양, 광동주혈선 충증(angiostromyolysis), 혈관 기형 및 폰 빌레브란트 병(von Willebrand disease)에 따른 비외상성 두개내 출혈 및 혈중은 다수 보고되어 있으나(3-5,7,11,23,26,30), 파종성혈관내응고 로 인한 거미막하 출혈 증례는 보고되지 않았다.

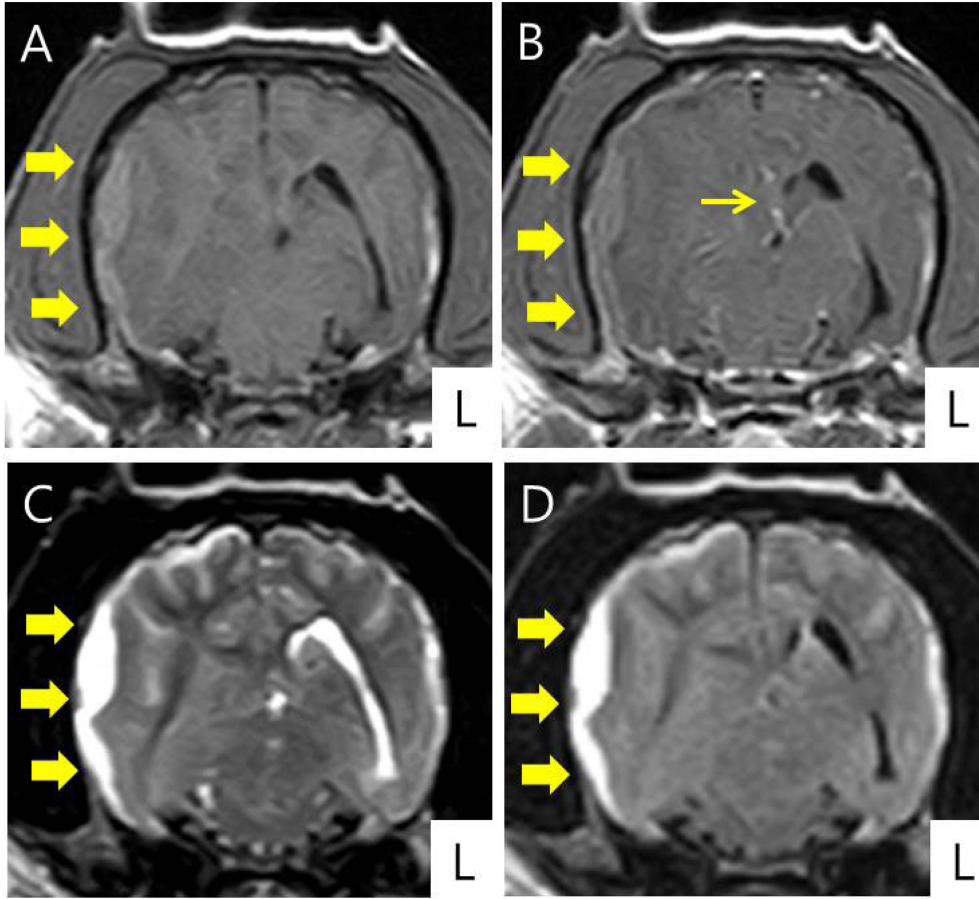
본 증례에서는 특발성 파종성혈관내응고를 동반한 거미막 하 출혈에 대해 보고하고자 한다.

## 증 례

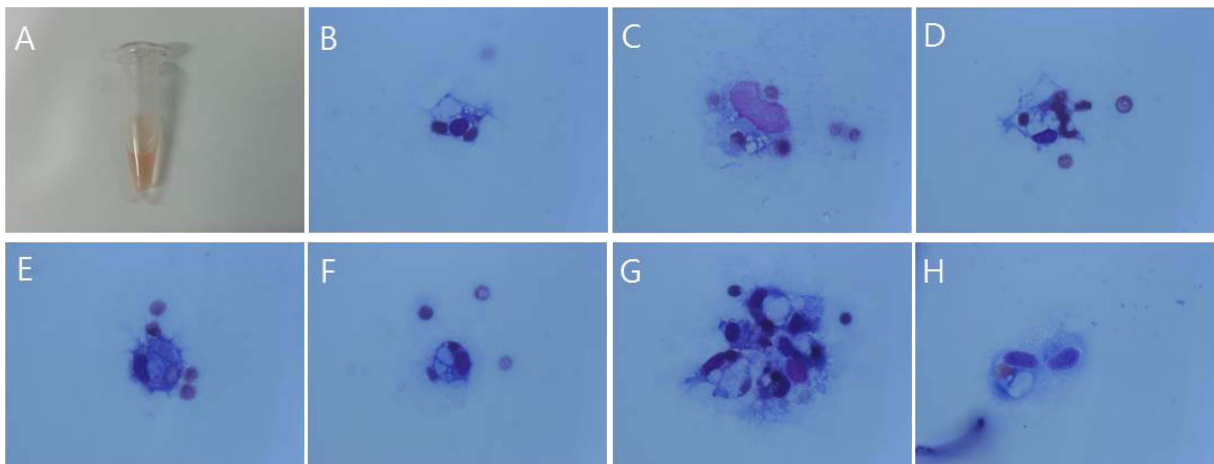
11살의 수컷 말티즈견이 전신적인 경련과 우측 방향으로의 선회증상(Circling)으로 본원에 내원하였다. 병력 상 두부 외 상 등 증상을 유발할 수 있는 특이사항은 없었고 본원 내원 하루 전부터 활력 저하와 미약한 보행부진이 관찰되었으며, 내원 당일 오전에 경련 및 선회증상이 시작되었다.

혈액검사 상에서 심한 혈소판 감소증(platelet: 21, reference range: 200-500  $10^9/L$ )과 alkaline phosphatase의 상승(ALP: 195, reference range: 20-150 IU/L)과 alanine aminotransferase의 상승(ALT: 135, reference range: 10-118 IU/L)이 확인되 었다. 신경검사서 좌측의 고유감각반사(proprioceptive

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : jungdi@gnu.ac.kr



**Fig 1.** Brain transverse magnetic resonance images of the present patient. There is a diffused lesion in the right-lateral subarachnoid space. The lesion (thick arrow) is hyperintense on T1-weighted images (A), hyperintense on T2-weighted images (C) and hyperintense on fluid attenuated inversion recovery images (D). Contrast enhancement was not seen on gadodiamide-enhanced T1-weighted images (B). Deviation of the falx cerebri (thin arrow) was observed on gadodiamide-enhanced T1-weighted images (B).



**Fig 2.** Cerebrospinal fluid analysis of the present patient. Color of cerebrospinal fluid indicate xanthochromia (A). Several vacuolated, phagocytic macrophages with engulfed erythrocytes are demonstrated (B, C, D, E, F, G, H; Diff-Quik stain, × 1000).

reflex)의 지연과 좌안의 위협반사(menace reflex)가 지연됨을 확인하였다. 방사선상 특이 사항이 없었으며, 전신 마취 후 두부 자기공명영상(APERTO 0.4, Hitachi Medical Co., Japan)의 촬영을 실시하였다. 우외측 거미막하 공간 전반적인 부분에 T1 강조영상에서 고신호, T2 강조영상에서 고신호, 액체 감약 반전 회복(fluid attenuated inversion recovery; FLAIR)

영상에서 고신호 강도를 나타내는 병변이 확인되었다(Fig 1). 이 병변은 조영제(gadodiamide 0.15 mmol/kg IV) 투여 후 T1 강조영상에서 조영증강이 되지 않았다. 병변이 확인된 범위에 걸쳐 midline의 left shift도 확인되었고, 시상사이접합(interthalamic adhesion) 수준에서 변위의 정도가 가장 컸다. 소뇌연수수조(cerebellomedullary cistern)를 통한 뇌척수액

의 채취 후 뇌척수액 검사를 실시하였다. 육안적으로 황색변색(xanthochromia)을 확인하였으며 뇌척수액의 침전 후 세포학적 검사상에서 다수의 포식세포(macrophage)에 의한 적혈구포식(erythrophagocytosis)을 확인할 수 있었다(Fig 2).

응고계 검사 결과, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT: 10.1 reference range: 6.2-8.2 sec), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(activated partial thromboplastin time, aPTT: 29.1 reference range: 10.0-17.0 sec), 섬유소분해산물(fibrin degradation product, FDP: 20 reference range: 4.10-5.30 mmol/L), D-dimer(0.4 reference range: 0.00-0.30 ug/ml)의 결과를 나타내었다.

자기공명영상 및 혈액검사 그리고 응고계 검사를 바탕으로 본 환자는 파종성혈관 내 응고를 동반한 뇌출혈을 의심할 수 있었다. 하지만 환자는 본원 내원 약 세시간 후 갑작스런 심정지로 폐사하였고 보호자의 거절로 사후 부검은 이루어지지 못했다.

## 고 찰

뇌혈관 질환은 뇌의 병적인 진행과정이며, 뇌혈액 공급이 정상적으로 이루어지지 않게 된다. 뇌혈관 사고(cerebrovascular accident) 혹은 뇌졸중(stroke)이 뇌혈관 질환에 있어 가장 일반적인 임상 증상이며, 하루 이상 지속되는 급성의 신경증상을 특징으로 한다(16). 이전에는 반려동물에서 드물게 보고되었으나, 영상진단기술의 발전으로 개와 고양이에서 뇌혈관 사고에 대한 보고가 증가되고 있다(23). 병리학적으로 뇌혈관 사고는 신경조직 손상의 시작에 기초하여 허혈성 및 출혈성 질환으로 분류할 수 있다(10,23). 거미막하 출혈은 출혈성 질환 중 하나의 형태로서 높은 치사율과 뇌압의 상승, 대뇌 혈류량의 감소 등을 특징으로 한다(6,23). 개에서 거미막하 출혈의 유발률은 알려져 있지 않으나, 외상이나 종양, 척수 조영과 관련해 보고되어 있다(21,23). 그리고 거미막하 출혈이 국소적인 혈관연축(vasospasm)을 유발하며, 뇌혈관 사고의 가장 일반적인 형태인 허혈성 경색을 나타낸다(23,27).

파종성혈관내응고는 섬유소분해산물(FDP) 검사와 D-dimer 검사를 통해 진단할 수 있다. 건강한 개와 파종성혈관내응고가 발병한 개의 비교 연구에서, 섬유소분해산물(FDP)과 D-dimer 검사가 85-100%의 민감도(sensitivity)와 90-100%의 특이도(specificity)를 나타내었고(25), 유사한 연구에서도 73%의 민감도와 97%의 특이도를 나타내어(17), 파종성혈관내응고를 진단함에 있어 섬유소분해산물(FDP) 검사와 D-dimer 검사의 유용성이 뒷받침되었다. 본 환자에서 섬유소분해산물과 D-dimer의 결과 모두 증가되어있는 것을 확인할 수 있었고, 이에 따라 파종성혈관내응고로 잠정 진단하였다.

인위에서 자기공명영상장치는 두개내의 출혈을 확인하는데 있어 가장 우수한 영상 기법이며, 컴퓨터 단층 촬영과 비교해 액체 감약 반전 회복(fluid attenuated inversion recovery; FLAIR) 연속 영상으로 22명의 거미막하 출혈 환자에 있어 100%의 민감도를 나타낸 보고도 있다(12,16,18,29). 수의에서도 두개내의 출혈 및 혈종을 자기공명영상장치를 통해 진단하며(16,26), 본 증례에서도 자기공명영상을 통해 거미막하

출혈을 확인할 수 있었다. T1 강조영상, T2 강조영상, 액체 감약 반전 회복(FLAIR) 영상에서 모두 고신호가 나타난 영상학적 평가를 통해 출혈은 아급성(subacute)의 양상인 것으로 생각된다(12,26). 이는 헤모글로빈의 산화되는 정도가 달라짐에 따라 자기공명영상장치의 신호 강도가 변함을 기초로 한 것이다(12,26).

본 증례의 뇌척수액의 세포학적 검사에서 포식세포(macrophage)에 의한 적혈구포식(erythrophagocytosis)을 확인할 수 있었다. 이는 파종성혈관내응고로 인해 뇌출혈이 유발되어 적혈구가 뇌척수액으로 유입되었고, 이후 대식세포가 유주를 하여 적혈구를 탐식하였기 때문으로 추측된다. 뇌척수액의 황색변색(xanthochromia)을 평가 함에 있어 분광광도계(spectrophotometer)를 이용할 수도 있다(18,22).

이번 증례에서의 한계는 우선 파종성혈관내응고에 의한 뇌출혈인지 뇌출혈에 의한 파종성혈관내응고인지 명확하게 구분 지을 수 있는 근거가 부족하다는 것이다. 파종성혈관내응고에 의한 이차적인 뇌출혈은 인위에서 드물게 보고되었으나(9,13,14,20) 수의학에서는 보고가 없었다. 또한 부검을 통한 뇌출혈 및 다른 장기 출혈의 육안적인 확인과 조직검사가 이루어지지 못했다는 점이다. 부검을 통해 혈괴나 출혈 부위의 육안적인 확인과 조직 검사를 통해 뇌 실질의 변화가 나타났는지에 대한 평가를 하지 못했으며 파종성혈관내응고로 인한 다른 장기의 다발성 출혈을 확인하지 못했다. 그리고 본원에 내원 및 진단 세시간 후에 폐사하여 연속적인 자기공명영상장치를 통한 영상학적인 평가가 이루어지지 못해 시간에 따른 거미막하 출혈의 영상학적 변화를 확인하지 못하였다.

하지만 본 증례에서는 파종성혈관내응고를 동반한 거미막하 출혈을 응고계 검사, 뇌척수액 검사 및 자기공명영상을 통해 확인할 수 있었으며, 파종성혈관내응고 환자에서 다른 실질장기와 마찬가지로 뇌출혈이 동반되어 조기폐사로 이어질 수 있음을 보여준다.

## 감사의 글

이 논문은 2013년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원을 받아 수행된 것임(2011-0008358)

## 참고문헌

1. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation. Objective laboratory diagnostic criteria and guidelines for management. Clin Lab Med 1994; 14: 729-768.
2. Carey MJ, Rodgers GM. Disseminated intravascular coagulation: clinical and laboratory aspects. Am J Hematol 1998; 59: 65-73.
3. Coulter DM, LaPine TR, Gooch WM. Treatment to prevent postnatal loss of brain water reduces the risk of intracranial hemorrhage in the beagle puppy. Pediatr Res 1985; 19: 1322-1326.
4. Denk D, Matiasek K, Just FT, Hermanns W, Baiker K, Herbach N, Steinberg T, Fischer A. Disseminated angiostrongylosis with fatal cerebral haemorrhages in two dogs in Germany: a clinical case study. Vet Parasitol 2009; 160: 100-

- 108.
5. Dennler M, Lange EM, Schmied O, Kaser-Hotz B. Imaging diagnosis--metastatic hemangiosarcoma causing cerebral hemorrhage in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48: 138-140.
6. Dietrich HH, Dacey RG, Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2000; 46: 517-530.
7. Dunn KJ, Nicholls PK, Dunn JK, Herrtage ME. Intracranial haemorrhage in a doberman puppy with von Willebrand's disease. *Vet Rec* 1995; 136: 635-636.
8. Feldman BF, Madewell BR, O'Neill S. Disseminated intravascular coagulation: antithrombin, plasminogen, and coagulation abnormalities in 41 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1981; 179: 151-154.
9. Furui T, Ichihara K, Ikeda A, Inao S, Hirai N, Yoshida J, Kageyama N. Subdural hematoma associated with disseminated intravascular coagulation in patients with advanced cancer. *J Neurosurg* 1983; 58: 398-401.
10. Garosi LS, McConnell JF. Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 521-529.
11. Garosi LS, Platt SR, McConnell JF, Wrayt JD, Smith KC. Intracranial haemorrhage associated with *Angiostrongylus vasorum* infection in three dogs. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 93-99.
12. Huisman TA. Intracranial hemorrhage: ultrasound, CT and MRI findings. *Eur Radiol* 2005; 15: 434-440.
13. Kawakami Y, Ueki K, Chikama M, Shimamura Y, Naito T. Intracranial hemorrhage associated with nontraumatic disseminated intravascular coagulation--report of four cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1990; 30: 610-617.
14. Kojima A, Okui S. Intracranial hemorrhage as the initial presentation of disseminated intravascular coagulation in association with malignancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 912 e911-913.
15. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341: 586-592.
16. Lowrie M, De Risio L, Dennis R, Llabres-Diaz F, Garosi L. Concurrent medical conditions and long-term outcome in dogs with nontraumatic intracranial hemorrhage. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 381-388.
17. Machida T, Kokubu H, Matsuda K, Miyoshi K, Uchida E. Clinical use of D-dimer measurement for the diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs. *J Vet Med Sci* 2010; 72: 1301-1306.
18. Mark DG, Pines JM. The detection of nontraumatic subarachnoid hemorrhage: still a diagnostic challenge. *Am J Emerg Med* 2006; 24: 859-863.
19. Maruyama H, Miura T, Sakai M, Koie H, Yamaya Y, Shibuya H, Sato T, Watari T, Takeuchi A, Tokuriki M, Hasegawa A. The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *J Vet Med Sci* 2004; 66: 573-575.
20. Navi BB, Reichman JS, Berlin D, Reiner AS, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology* 2010; 74: 494-501.
21. Packer RA, Bergman RL, Coates JR, Essman SC, Weis K, O'Brien DP, Johnson GC. Intracranial subarachnoid hemorrhage following lumbar myelography in two dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2007; 48: 323-327.
22. Perry JJ, Sivilotti ML, Stiell IG, Wells GA, Raymond J, Mortensen M, Symington C. Should spectrophotometry be used to identify xanthochromia in the cerebrospinal fluid of alert patients suspected of having subarachnoid hemorrhage? *Stroke* 2006; 37: 2467-2472.
23. Platt SR, Coates JR, Eifler DM, Edwards GL, Kent M, Bulsara KR. Effect of treatment with simvastatin and cyclosporine on neurotransmitter concentrations in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage in dogs. *Am J Vet Res* 2013; 74: 1111-1117.
24. Slappendel RJ. Disseminated intravascular coagulation. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1988; 18: 169-184.
25. Stokol T, Brooks MB, Erb HN, Mauldin GE. D-dimer concentrations in healthy dogs and dogs with disseminated intravascular coagulation. *Am J Vet Res* 2000; 61: 393-398.
26. Tamura S, Tamura Y, Tsuka T, Uchida K. Sequential magnetic resonance imaging of an intracranial hematoma in a dog. *Vet Radiol Ultrasound* 2006; 47: 142-144.
27. Thomas WB. Cerebrovascular disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1996; 26: 925-943.
28. Wiinberg B, Jensen AL, Johansson PI, Rozanski E, Tranholm M, Kristensen AT. Thromboelastographic evaluation of hemostatic function in dogs with disseminated intravascular coagulation. *J Vet Intern Med* 2008; 22: 357-365.
29. Yuan MK, Lai PH, Chen JY, Hsu SS, Liang HL, Yeh LR, Chen CK, Wu MT, Pan HB, Yang CF. Detection of subarachnoid hemorrhage at acute and subacute/chronic stages: comparison of four magnetic resonance imaging pulse sequences and computed tomography. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 131-137.
30. Zarelli M, Shiel R, Gallagher B, Skelly C, Cahalan S, McAllister H. Imaging diagnosis: CT findings in a dog with intracranial hemorrhage secondary to angiostrongylosis. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 420-423.