



# Macrolide 불응성 마이코플라즈마 폐렴과 적혈구포식림프조직구성: 증례보고와 문헌고찰

마성연 · 김단비 · 이주영 · 조경순 · 서진순 · 이수영

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

## Macrolide-refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and hemophagocytic lymphohistiocytosis: case report and literature review

Sung-Yun Ma, Danbi Kim, Juyoung Lee, Kyoungsoon Cho, Jin-Soon Suh, Soo-Young Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

*Mycoplasma pneumoniae* causes various extra-pulmonary complications. As a rare but fatal hematological complication, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) can be observed in children with *M. pneumoniae* infection. We report a case of a 6-year-old girl with HLH who was initially presumed to have macrolide-refractory *M. pneumoniae* pneumonia. Despite the combination treatment of antimicrobial and anti-inflammatory agents, she showed persistent fever, hepatosplenomegaly, and thrombocytopenia. Secondary HLH associated with *M. pneumoniae* should be considered if unexplained clinical deterioration is noted in children with macrolide-refractory *M. pneumoniae* pneumonia.

**Key words:** Child; Lymphohistiocytosis, Hemophagocytic; Macrolides; *Mycoplasma pneumoniae*; Treatment Failure

### 서론

폐렴마이코플라즈마(*Mycoplasma pneumoniae*)는 지역사회 폐렴의 주요 원인균이다<sup>1)</sup>. 이 세균에 의한 폐렴은 학령기 소아 및 젊은 성인에 호발하고, 4-7년마다 유행한다. 마이코플라즈마 폐렴에 대한 1차 선택약으로 macrolide

계 항균제를 사용하는데, macrolide-refractory *M. pneumoniae* (MRMP) 폐렴이 증가하는 추세이다<sup>2)</sup>. MRMP 폐렴은 임상증상이 심하고 예후가 나빠서<sup>3)</sup>, 병인 규명 및 치료법 개발을 위한 연구가 진행 중이다. 최근 한국 지침은 세균의 내성 기전을 극복하는 2차 항균제 및 숙주의 과도한 면역반응을 제어하는 항염증제 요법을 권고한다<sup>1)</sup>.

마이코플라즈마 감염 자체의 경과는 양호하지만, 조절되지 않는 면역반응으로 피부, 중추신경계, 혈액, 심장, 위장관, 근골격계를 침범하는 폐 외 합병증이 유발될 수 있다<sup>4)</sup>. 드물지만 심각한 혈액학적 합병증으로, 적혈구포식림프조직구성(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)이 발생할 수 있다<sup>5-7)</sup>. 본 저자는 MRMP 폐렴에 대한 항균제 및 항염증제 병합요법에도 지속적인 열, 간비장비대, 혈소판감소증을 보인 6세 환자에서 HLH를 의심하고 치료한 증례를 문헌고찰과 함께 보고한다. 본 연구는 가톨릭

Received: Jun 16, 2020      Revised: Sep 10, 2020

Accepted: Sep 22, 2020

### Corresponding author

Soo-Young Lee (ORCID 0000-0002-5354-3135)

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 14647, Korea

Tel: +82-32-340-2080 Fax: +82-32-340-2314

E-mail: sylee@catholic.ac.kr

대학교 부천성모병원 임상연구심사위원회의 승인을 받았고, 보호자 동의는 면제됐다(IRB no. HC20ZISI0041).

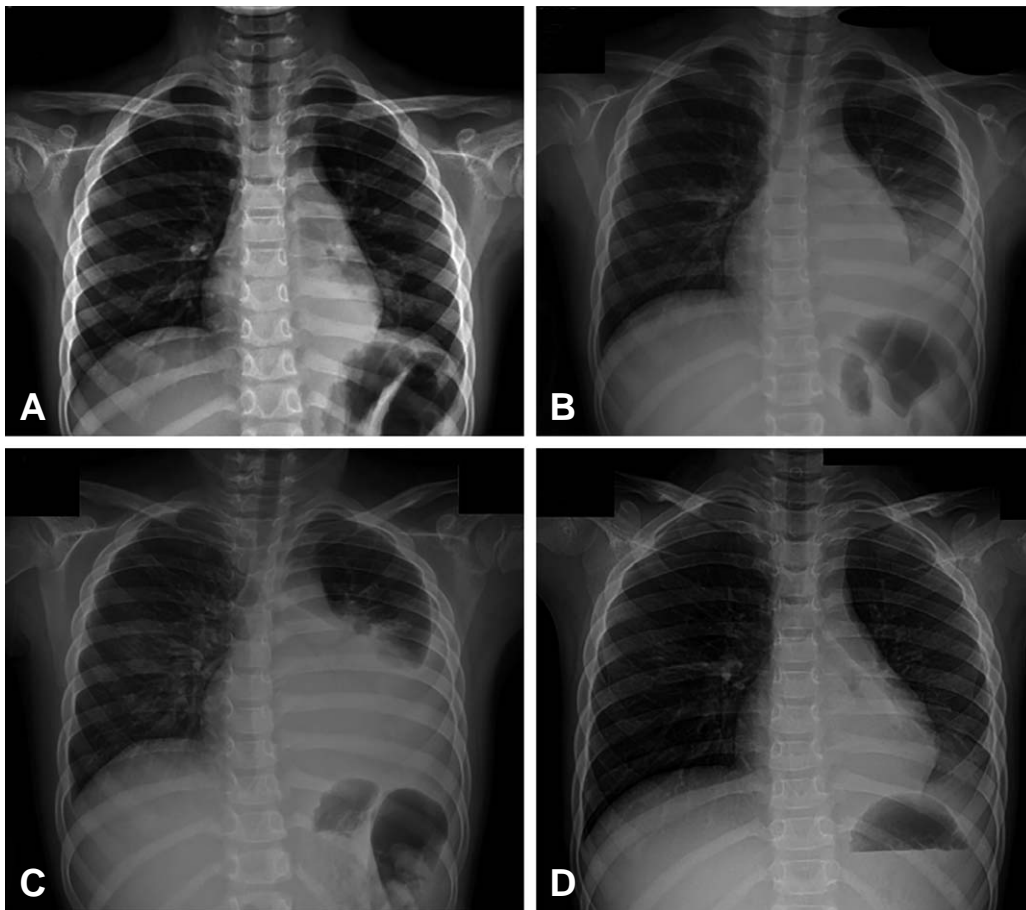
## 증 례

6세 여자가 6일 전부터 항생제 요법에도 불구하고 지속한 열과 기침으로 본원 응급실을 방문했다. 당시, 유치원 친구 2명이 폐렴으로 입원 중이었다. 과거력 및 가족력에 특이사항이 없었다. 초기 활력징후는 혈압 114/67 mmHg, 심장박동수 96회/분, 호흡수 24회/분, 체온 37.1°C였다. 급성 병색이었으나, 청진을 포함한 신체검사에서 이상 소견은 없었다. 혈액검사에서 백혈구 4,700/ $\mu$ L, 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 181,000/ $\mu$ L였고, C-반응단백질은 63 mg/L, 아스파르트산아미노기전달효소는 46 U/L였다. 흉부 단순방사선사진에서 보인 좌측 하부 폐야 및

심장 후방의 경화 병소를(Fig. 1A) 세균폐렴으로 추정하고, 경험적 항균제로 amoxicillin-clavulanate 및 clarithromycin을 투여했다.

제3병일에 열이 지속하고 호흡곤란을 동반하여, 산소요법을 추가로 시행했다. 새로 발생한 흉막삼출(Fig. 1B)에 대해 흉강천자를 시행하고, 항균제를 cefotaxime 및 azithromycin으로 교체했다. 제4병일에 열과 호흡곤란이 지속하고, 마이코플라스마 중합효소연쇄반응이 비인두 및 흉수에서 모두 양성하였고, 항체 역가도 11.2 U/mL에서 452.5 U/mL (참고치, 0-50 U/mL)로 상승했다. 이에, 적절한 항균제 요법 72시간 이후에도 호전이 없는 MRMP 폐렴으로 진단하고, 보조요법으로 경구 prednisolone (1 mg/kg/day)을 투여했다<sup>1)</sup>.

하지만, 제6병일까지 체온이 40°C 이상으로 지속했고 흉막삼출이 악화했다(Fig. 1C). 또한, 간비대(4 cm) 및 비장비대(2 cm)가 새로 발생하고, 추적 혈액검사 결과도



**Fig. 1.** Findings of serial chest radiographs. On day 1, consolidation in the left retrocardiac area was noted (A). On day 3, left pleural effusion developed (B), and subsequently, pleural effusion worsened on day 6 (C). We noted improvement of the pneumonia on day 13 (D).

**Table 1.** Diagnostic criteria for secondary HLH

HLH-2004 criteria <sup>8)</sup>	HScore (points) <sup>10)</sup>
1. Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}^*$	1. Fever $< 38.4^{\circ}\text{C}$ (0); $38.4^{\circ}\text{C}$ - $39.4^{\circ}\text{C}$ (33); $> 39.4^{\circ}\text{C}$ (49)*
2. Splenomegaly*	2. No organomegaly (0); hepato- or splenomegaly (23); both (38)*
3. Cytopenia $\dagger \geq 2$ lineages (Hepatitis is included in the modified HLH criteria 2009)	3. Cytopenia $\dagger$ , 1 lineage (0); 2 lineages (24)*; 3 lineages (34)
4. Triglyceride $> 265$ mg/dL* or fibrinogen $< 150$ mg/dL	4. Aspartate transaminase $< 30$ U/L (0); $\geq 30$ U/L (19)*
5. Ferritin $> 500$ ng/mL*	5. Triglyceride $< 133$ mg/dL (0); 133-354 mg/dL (44)*; $> 354$ mg/dL (64)
6. Hemophagocytosis $\ddagger$ in the bone marrow, spleen or lymph nodes	6. Fibrinogen $> 250$ mg/dL (0); $\leq 250$ mg/dL (30)*
7. Soluble interleukin-2 receptor $> 2,400$ U/mL	7. Ferritin $< 2,000$ ng/mL (0)*; 2,000-6,000 ng/mL (35); $> 6,000$ ng/mL (50)
8. Low or absent natural killer cell activity	8. Hemophagocytosis $\ddagger$ , no (0)*; yes (35)
NA	NA
HLH is diagnosed if $\geq 5/8$ criteria are met ('HLH-2004 $\geq 5'$ ) <sup>  </sup>	9. Known immunosuppression, no (0)*; yes (18)
	HLH is diagnosed if sum of points $\geq 169$ <sup>¶</sup>

\* The case patient's clinical and laboratory findings.

$\dagger$  Hemoglobin  $< 9.0$  g/dL, neutrophils  $< 1,000/\mu\text{L}$ , platelets  $< 100,000/\mu\text{L}$ .

$\ddagger$  Hemoglobin  $< 9.2$  g/dL, leukocytes  $< 5,000/\mu\text{L}$ , platelets  $< 110,000/\mu\text{L}$ .

$\S$  Note that hemophagocytosis is not mandatory for diagnosis of HLH<sup>11)</sup>.

$\parallel$  If  $\geq 4$  of the 8 criteria are met ('HLH-2004  $\geq 4'$ ), HLH is diagnosed according to the modified HLH criteria 2009<sup>8)</sup>, and treatment for HLH must start immediately as delays may be fatal<sup>10)</sup>.

$\¶$  Sum of points  $\geq 180$  (HScore  $\geq 180$ ) has been widely used in recent studies<sup>20)</sup>.

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis.

## 고찰

MRMP 폐렴은 macrolide 투여 48-72시간 이후 임상적 또는 영상의학적 호전이 없는 경우로 정의한다<sup>1)</sup>. Macrolide 불응성은 미생물학적으로 마이코플라즈마의 항균제 내성에 기인하고, 구체적으로 이 세균의 23S 리보솜 리보핵산에 점돌연변이가 발생하여, 리보솜에 결합하는 macrolide의 친화성을 감소시킨다<sup>2)</sup>. 이 기전은 tetracycline 또는 quinolone계 2차 항균제 요법으로 극복할 수 있다. MRMP 폐렴 환자에 스테로이드를 투여하는 것은 면역학적 원인을 고려한 것이다. 이는 마이코플라즈마 폐렴의 병태생리에 숙주의 과도한 면역반응과 그에 따른 사이토카인 분비 증가가 연관되기 때문이다<sup>3)</sup>. 이 면역학적 이상은 호흡부전 동반 폐렴 또는 심각한 폐 외 합병증을 유발할 수 있다<sup>3,4)</sup>.

본 증례 환자는 초기에 MRMP 폐렴을 시사하는 임상증상을 보였다. 이에 대해 경구 스테로이드 요법을 추가했으나, 환자는 지속적인 열, 간비장비대, 혈소판감소증을 보였다. 이 폐렴은 HLH로 진행할 수 있으므로<sup>5-7)</sup>, 마이코플라즈마 폐렴 환자가 적절한 치료에도 임상적으로 설명할 수 없게 악화하면, HLH를 적극적으로 선별해야 한다<sup>11,12)</sup>. 염증의 중증도 면에서, 악화했다(백혈구  $4,100/\mu\text{L}$ , 혈색소  $12.5$  g/dL, 혈소판  $101,000/\mu\text{L}$ , C-반응단백질  $213$  mg/L, 아스파르트산아미노기전달효소  $54$  U/L, 페리틴  $1,120$  ng/mL [참고치,  $10$ - $60$  ng/mL], 중성지방  $278$  mg/dL [ $30$ - $200$  mg/dL], 섬유소원  $230$  mg/dL [ $200$ - $400$  mg/mL]). 악화된 임상증상은 HLH-2004 진단기준 8개 중 4개를 충족했고, hemophagocytic syndrome diagnostic score (HScore) 204점이었다 (Table 1)<sup>8-10)</sup>.

마이코플라즈마 연관 HLH를 추정 진단으로 정맥내 methylprednisolone 요법( $10$  mg/kg/day)을 시작했다. 상기 증상은 24시간 이내에 대부분 호전됐고 제8병일에 해열됐다(열은 총 14일 지속). 제10병일에 산소요법을 중단하고 혈액검사 결과도 호전됐으며, 제13병일에는 폐 병소가 호전되어 퇴원했다(Fig. 1D).

본 증례 환자는 초기에 MRMP 폐렴을 시사하는 임상증상을 보였다. 이에 대해 경구 스테로이드 요법을 추가했으나, 환자는 지속적인 열, 간비장비대, 혈소판감소증을 보였다. 이 폐렴은 HLH로 진행할 수 있으므로<sup>5-7)</sup>, 마이코플라즈마 폐렴 환자가 적절한 치료에도 임상적으로 설명할 수 없게 악화하면, HLH를 적극적으로 선별해야 한다<sup>11,12)</sup>. 염증의 중증도 면에서,

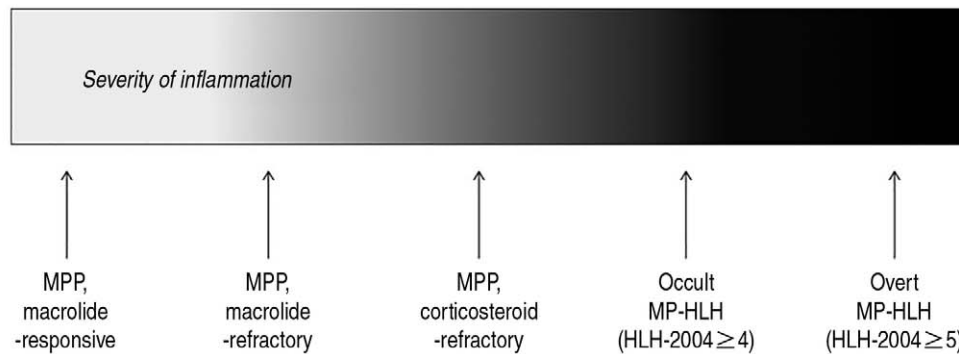
MRMP 폐렴, 스테로이드 불응성 마이코플라스마 폐렴, 잠재적(occult) 그리고 명시적(overt) HLH와의 연관을 추정할 수 있다(Fig. 2)<sup>13)</sup>.

HLH는 T 세포와 대식세포가 과도하게 활성화하여 사이토카인 폭풍을 일으키는 염증 질환으로, 열, 간비장비대, 혈구감소증, 장기부전이 특징이다<sup>11)</sup>. HLH는 이차(가축성) 및 이차로 분류한다. 전자는 세포독성기능을 하는 단백질의 유전적 결함과 관련이 있으며, 후자는 감염, 류마티즘, 종양, 면역결핍, 약물 등과 연관된다<sup>12,13)</sup>. 바이러스, 세균, 리케차 또는 진균 감염처럼, 마이코플라스마 연관 HLH가 발생할 수 있다<sup>14-18)</sup>.

마이코플라스마 연관 HLH는 1987년 캐나다에서 첫 성인 증례를 보고했고<sup>9)</sup>, 1993년 한국 및 노르웨이에서 각각

소아 증례를 보고했다<sup>6,7)</sup>. 지금까지의 소아 증례를 요약하면, 열 지속기간은 7-30일이었고 간비장비대는 9/13명, 혈소판감소증은 11/13명, 아스파르트산아미노기전달효소 증가는 7/10명에서 관찰됐다(Table 2)<sup>6,7,14-18)</sup>. 모든(11/11명) 환자에서 페리틴 농도가 증가했고(범위, 937-36,050 ng/mL), 혈구포식은 10/13명에서 관찰됐다. 대개 스테로이드 요법으로 치료받았으며, 중증 환자는 다른 이차 HLH처럼 정맥내 면역글로불린, cyclosporine, etoposide 요법으로 치료받았다. 엡스타인-바바이러스 감염 연관 HLH 환자는 복잡한 화학요법에도 56.7%의 사망률을 보였지만<sup>12)</sup>, 마이코플라스마 연관 HLH 환자는 단순한 항염증제 요법에도 사망률이 10%-15%였다<sup>15,18)</sup>.

감염 연관 이차 HLH 진단에 유용한 도구가 활용되고



**Fig. 2.** A spectrum from macrolide-refractory MPP to overt MP-HLH in terms of severity of inflammation. MPP: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, MP-HLH: *M. pneumoniae*-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis.

**Table 2.** Previous reports of *Mycoplasma pneumoniae*-associated HLH<sup>5,7,14-18)</sup>

Age, y /sex	Fever duration, d	Hepato-splenomegaly	Platelet, / $\mu$ L	AST/ALT, U/L	Ferritin, ng/mL	Hemophagocytosis in bone marrow	Treatment	Outcome
11/F	30	+	94,000	12/19	NA	+	Conservative	CR
3/M	NA	+	56,000	324/141	NA	-	Splenectomy	Expired
11/F	16	-	136,000	484/191	19,620	+	PD, IVIG	CR
10/M	14	-	193,000	1,109/869	2,553	+	PD	CR
1/M	8	+	57,000	NA/26	36,050	+	PD, IVIG	CR
5/M	9	+	175,000	NA/40	1,394	+	PD, IVMP	CR
9/F	7	-	121,000	NA/46	1,365	+	Conservative	CR
11/F	11	+	131,000	NA/67	1,070	+	PD	CR
7/F	9	+	37,000	48/28	1,565	Not performed	PD	CR
6/F	20	+	103,000	NA	937	-	DEX, IVIG	CR
3/M	21	+	97,000	NA	3,656	+	PD, IVIG	CR
1/M	30	+	79,000	NA	7,477	+	CSA, VP-16*	Expired
3/M	17	-	116,000	1,788/332	7,718	+	PD, IVIG	CR

\* DEX and IVIG were also given.

HLH: hemophagocytic lymphohistiocytosis, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase, CR: complete resolution, PD: prednisolone, IVIG: intravenous immunoglobulin, IVMP: intravenous methylprednisolone, DEX: dexamethasone, CSA: cyclosporine, VP-16: etoposide.

있다(Table 1)<sup>8-10</sup>. HLH 진단에 가장 자주 이용하는 HLH-2004 기준은 8개 항목 중 5개 이상을 만족하면 진단 가능하다. 하지만 이 기준은 이차 HLH 진단에는 민감도가 부족하다. 이를 보완하기 위해, 최근 연구에서 HLH-2004 기준에 4개 이상 해당하면 HLH로 간주하여 적극적으로 치료할 것을 권장하며<sup>19,20</sup>, 2009년 수정된 HLH 기준도 4개 이상 해당하면 HLH로 진단하도록 제안한다<sup>9</sup>. 또한 HLH-2004 기준 중, 자연살해세포 활성도 및 수용성 인터루킨-2 수용체 검사는 기술 및 비용 면에서 임상에 적용하기 어렵다<sup>10</sup>. 이 제한점은 임상에서 쉽게 검사할 수 있는 항목으로 구성된 HScore를 HLH-2004 기준과 병용함으로써 보완할 수 있다<sup>10</sup>. HScore는 9개 항목 총점이 169점 이상이면 HLH로 진단하는데, 최근 HScore 180점 이상을 “HSprobability  $\geq 70$ ”으로 정의한 기준이 이차 HLH의 진단에 폭넓게 사용된다<sup>20</sup>.

HLH는 잠재적으로 치명적이므로, 조기 진단 및 적극적인 치료가 중요하다<sup>11</sup>. 본 증례 환자의 악화된 임상증상은 HLH-2004 기준 4개 이상 및 HSprobability  $\geq 70$ 에 해당하므로, 빠른 치료가 필요했다<sup>19,20</sup>. 지금까지 소아 연구에서 경구 스테로이드가 효과가 없으면, 정맥내 methylprednisolone 또는 면역글로블린 요법을 추천했다<sup>14-18</sup>. 본 저자는 일차적으로 전자의 요법을 선택했다. 임상적 호전이 없다면 추가 검사(자연살해세포 활성도, 수용성 인터루킨-2 수용체, 골수 생검) 및 다른 약물요법(정맥내 면역글로블린, cyclosporine 등)을 고려했으나, 정맥내 methylprednisolone 요법으로 빠르게 호전됐다. 결과적으로, 환자는 HLH-2004 8개 항목 중 4/5개를 만족했으나 5/8

개 이상(HLH-2004  $\geq 5$ )을 만족하지는 못했다. 또한, macrolide 불응성과 연관된 23S 리보솜 리보핵산 유전자 분석을 시행하지는 못했다.

요약하면, MRMP 폐렴의 임상적 악화는 이차 HLH로 진행할 수 있다. 따라서 적절한 치료에도 상기 폐렴 환자가 지속적인 열, 간비장비대, 혈소판감소증을 보인다면, HLH를 합병증으로 고려해야 한다.

## ORCID

Sung-Yun Ma (<https://orcid.org/0000-0002-2961-3121>)

Danbi Kim (<https://orcid.org/0000-0002-5145-7620>)

Juyoung Lee (<https://orcid.org/0000-0001-7650-5126>)

Kyoungsoon Cho (<https://orcid.org/0000-0002-0212-0992>)

Jin-Soon Suh (<https://orcid.org/0000-0002-6566-6618>)

Soo-Young Lee (<https://orcid.org/0000-0002-5354-3135>)

## 이해관계

모든 저자는 이 논문과 관련된 이해관계가 없음.

## 재정지원

모든 저자는 이 논문과 관련된 재정지원을 받지 않았음.

## References

1. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease, Korean Society of Pediatric Infectious Disease. 2019 Guidelines for macrolide-refractory severe mycoplasma pneumonia in children [Internet]. Seoul (Korea): Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease, Korean Society of Pediatric Infectious Disease; 2019 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://www.guideline.or.kr/guide/view.php?number=1095&cate=A>.
2. Kim HS, Sol IS, Li D, Choi M, Choi YJ, Lee KS, et al. Efficacy of glucocorticoids for the treatment of macrolide refractory mycoplasma pneumonia in children: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med* 2019; 19:251.
3. Zhang Y, Zhou Y, Li S, Yang D, Wu X, Chen Z. The clinical characteristics and predictors of refractory Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. *PLoS One* 2016;11:e0156465.
4. Narita M. Classification of extrapulmonary manifestations due to Mycoplasma pneumoniae infection on the basis of possible pathogenesis. *Front Microbiol* 2016;7:23.
5. Gill K, Marrie TJ. Hemophagocytosis secondary to Mycoplasma pneumoniae infection. *Am J Med* 1987;82:668-70.
6. Eom JS, Kwon JS, Kim MS, Kim HS, Kang CM. A case of bacteria associated hemophagocytic syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:126-31. Korean.
7. Abrahamsen TG, Bentsen BS, Brandtzaeg P. Increasing values of serum acid phosphatase in a child with Mycoplasma pneumoniae-associated hemophagocytic histiocytic syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:77-9.
8. Henter JI, Horne A, Aric? M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr*

- Blood Cancer 2007;48:124-31.
9. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;127-31.
  10. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2613-20.
  11. Crayne C, Cron RQ. Pediatric macrophage activation syndrome, recognizing the tip of the iceberg. *Eur J Rheumatol* 2019;7:1-8.
  12. Oh SB, Koh CY. A case of hemophagocytic lymphohistiocytosis caused by an Epstein-Barr virus infection, presenting with unremitting fever and rash. *Pediatr Emerg Med J* 2019;6:26-30.
  13. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1133-8.
  14. Ishida Y, Hiroi K, Tauchi H, Oto Y, Tokuda K, Kida K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatr Int* 2004;46:174-7.
  15. Yoshiyama M, Kounami S, Nakayama K, Aoyagi N, Yoshikawa N. Clinical assessment of *Mycoplasma pneumoniae*-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* 2008;50:432-5.
  16. Koike Y, Aoki N. Hemophagocytic syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Case Rep Pediatr* 2013;2013:586705.
  17. Lu Z, Yang J, Wang Y, He Y, Bai D, Ma H, et al. Analysis of 3 cases with *Mycoplasma pneumoniae*-associated hemophagocytic syndrome and review of literature. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2014;52:792-6. Chinese.
  18. Yasutomi M, Okazaki S, Hata I, Tanizawa A, Tamamura S, Kawakita M, et al. Cytokine profiles in *Mycoplasma pneumoniae* infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:813-6.
  19. Nair V, Das S, Sharma A, Sharma S, Sharma P, Ray S, et al. A clinicopathological analysis of 26 patients with infection-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis and the importance of bone marrow phagocytosis for the early initiation of immunomodulatory treatment. *Postgrad Med J* 2013;89:185-92.
  20. Kan FK, Tan CC, Von Bahr Greenwood T, Khalid KE, Supramaniam P, Hed Myrberg I, et al. Dengue infection complicated by hemophagocytic lymphohistiocytosis: experiences from 180 patients with severe dengue. *Clin Infect Dis* 2020;70:2247-55.