

# 마이코플라즈마 폐렴에 의해 용혈성 빈혈이 발현된 유전성 구상 적혈구증 1례

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실\*

나혜연 · 신선희 · 이규만\* · 김광남

## A Case of Hereditary Spherocytosis with Hemolytic Anemia due to *Mycoplasma pneumoniae*

Hye-Yeon Na, M.D., Seon-Hee Shin, M.D., Kyu-Man Lee, M.D.\* and Kwang-Nam Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Hallym University

Department of Laboratory Medicine\*, College of Medicine, Hallym University

*Mycoplasma pneumoniae* is a common cause of community-acquired pneumonia in children, with a peak incidence at 5-14 years. Extrapulmonary manifestations occur in 20-25% of patients with *M. pneumoniae* infection. Most auto-antibodies that cause immune hemolytic anemia in humans are cold agglutinins. The formation of cold agglutinins is frequently observed during *M. pneumoniae* infections, and cold agglutinin disease usually occurs during *M. pneumoniae* infections. Nevertheless, severe hemolysis is exceptional. If a patient has any underlying disease related to hemolysis, it is possible to accelerate hemolysis. Hereditary spherocytosis is a common cause of hereditary hemolytic anemia resulting from red blood cell membrane defects. Hemolysis of red cells may result from corpuscular abnormalities or extracorporeal abnormalities, such as immune or non-immune mechanisms. We report a case of hereditary spherocytosis associated with severe hemolytic anemia due to *Mycoplasma pneumoniae*. (Korean J Pediatr Infect Dis 2009;16:215-219)

**Key Words :** *Mycoplasma pneumoniae*, Hemolytic anemia, Spherocytosis

### 서 론

마이코플라즈마 폐렴은 5-14세에 호발하며, 환자의 20-25%에서 폐외 증상이 동반되어 나타난다. 폐외 증상에는 혈액계 질환, 신경계 질환, 간염, 심근염, 관절염 등이 있으며 이중 혈액계 질환에는 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 혈구포식세포 증식증(hemophagocytosis) 등이 있다<sup>1)</sup>. 마이코플라즈마 감염시 흔히 한랭 응집소치가 상승하고 이로 인해 경미한 용혈과 망상 적혈구 증식이 일어날 수 있으나 심한 용혈성 빈혈은

드물다고 알려져 있다<sup>2)</sup>. 하지만 기저 질환이 있을 경우 마이코플라즈마 감염으로 용혈이 가속화될 수 있을 것으로 생각된다.

유전성 구상 적혈구증은 말초 혈액 도말 검사에서 구상 적혈구가 존재하는 것을 특징으로 하는 유전성 용혈 질환 중 가장 흔한 질환이다<sup>3)</sup>. 이것은 적혈구의 세포막 결함으로 세포막 주성분인 spectrin, ankyrin, band 3, proteins 4,1의 결함으로 적혈구 막의 소실로 인하여 모양이 구상을 이루어 비장 통과시 모양 변화 능력이 떨어져 파괴가 쉬워지기 때문에 발생한다<sup>4)</sup>. 75%에서 상염색체 우성으로 유전되며<sup>5)</sup>, 가장 흔한 임상적 특징은 용혈성 빈혈이고, 빈혈은 보상될 수 있는 가벼운 정도부터 수혈을 필요로 하는 심한 정도까지 다양하게 나타난다<sup>6)</sup>. 용혈성 빈혈은 자가 면역이나 동종 면역의 기전으로 발생하며, 자가 면역 용혈성 빈혈은 온항체에 의한 것과 냉항체에

접수: 2009년 8월 7일, 수정: 2009년 9월 10일  
승인: 2009년 9월 13일  
책임저자: 김광남, 한림대학교 의과대학 한강성심병원 소아청소년과  
Tel: 02)2639-5201, Fax: 02)2637-1006  
E-mail: kwangnamkim@naver.com

의한 것으로 분류된다. 이 중 냉항체에 의한 자가 면역 용혈성 빈혈의 원인으로 흔한 것은 감염이며, 이 중 마이코플라즈마 폐렴이나 전염성 단핵구증에 의한 경우가 많다<sup>7)</sup>.

저자들은 마이코플라즈마 폐렴에 의해 용혈성 빈혈이 발견되어 진단된 유전성 구상 적혈구증 1례를 경험하였기에 문헌 보고와 함께 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

9세 남자 환자로 내원 10일 전부터 발열과 기침 증상이 시작되어 개인 병원에서 약 처방받아 복용하였으나 증상 지속되어 시행한 흉부 방사선 검사에서 좌측 폐의 하엽에 폐렴과 흉수 관찰되어 본원으로 전원되었다. 환아는 만삭질식분만, 3.4 kg으로 출생하였고, 주산기적 문제는 없었으며 이후에도 입원 및 수술력은 없었다. 환아는 부모님과 여동생 1명이 있었으며 가족력에서 특이 사항은 없었다. 내원시 활력 징후는 맥박수 136회/분, 호흡수 32회/분, 혈압 100/70 mmHg, 체온은 38.2 °C였다. 환아는 급성 병색이었으나 의식은 명료하였다. 두경부 진찰상 인두부 발적이 관찰되었고 입술과 혀는 말라 있었다. 호흡시 대칭적인 흉곽 확장을 보였으나, 좌측 폐의 하엽에서 호흡음이 감소되어 있었다. 복부는 부드럽고 편평하였고,

장음은 정상적이었으나 8 cm 이상의 간비종대가 각각 관찰되었다. 사지 및 피부 진찰 소견은 정상이었고 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었다.

처음 내원시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 13,170/mm<sup>3</sup> (분절백혈구 90.6%, 림프구 4.3%, 단핵구 3.3%), 혈색소 8.1 g/dL, 적혈구 용적 21.6%, 혈소판 460,000/mm<sup>3</sup>이었다. 적혈구의 평균 혈구 용적은 74.1 fL, 적혈구내 혈색소 농도 37.7 g/dL, 적혈구 분포 폭은 16.0%이었다. 일반화학검사상 혈액 요소질소(BUN) 9.6 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 단백질 6.0 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL로 정상이었고, lactate dehydrogenase (LDH)는 1,643 IU/L로 증가되어 있었다. C 반응 단백(C-reactive protein, CRP)이 147.0 mg/L로 증가되어 있었으며 항마이코플라즈마 항체는 1:80이었다. 내원 당시 촬영한 흉부방사선 사진에서는 좌측 폐 하엽의 허탈(collapse)과 흉수, 대엽성 폐렴이 관찰되었다(Fig. 1).

입원 후 흉막 천자를 시행하였다. 흉수의 비중은 1.032, 적혈구 20/mm<sup>3</sup>, 백혈구 1,800/mm<sup>3</sup> (분절백혈구 41%, 림프구 15%, 단핵구 44%)이었고, 당 124 mg/dL, 단백질 4,800 mg/dL, 알부민 2,700 mg/dL, LDH 4,505 IU/L이었으며, Tb-PCR은 음성이었다. 결핵 피부 반응 검사도 음성으로 나

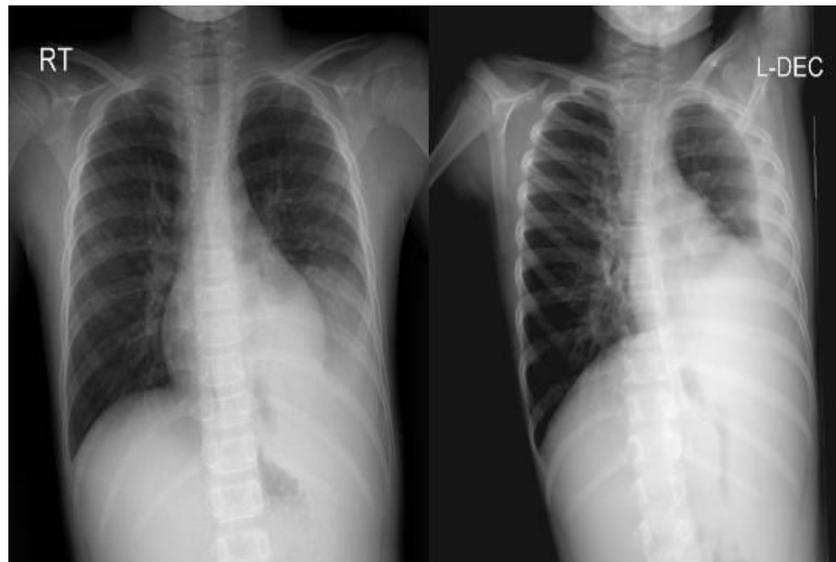


Fig. 1. Initial chest X-ray showed lobar pneumonia with pleural effusion in the left lung.

타났다. 빈혈의 감별을 위해 시행한 검사에서 직접 Coombs 검사 양성, 간접 Coombs 검사 음성, 삼투압 취약성 검사 결과 잠복기 이전 0.7%에서 잠복기 이후 0.8%로 정상 대조군인 4.5%보다 증가되어 있고, ferritin 1,641.3 ng/mL로 증가했으며 말초혈액 도말에서 정구성 고색소성 구상 적혈구 증가증과 다염성이 관찰되었다(Fig. 2). 입원 3일째 시행한 흉부 전산화 단층 촬영에서는 좌측 하엽의 폐렴과 비비대가 관찰되었다.

입원 후 경험적 항생제로 amoxicillin/clavulanic acid 90 mg/kg/day 사용하였으나 38°C 이상의 발열이 지속되어 5병일째 3세대 cephalosporin 100 mg/kg/day을 정주로 주입하였으며 erythromycin 50 mg/kg/day을 경구 복용하였다. 교정 망상적혈구는 4병일째 3.09%에서 8병일째 12.91%로 증가되었으며 항마이코플라스마 항체는 1:80에서 1:1,280 이상으로 증가하였고 한랭 응집소치 역시 1:1,024로 증가되어 마이

코플라스마 폐렴 확진 후 erythromycin 대신 azithromycin 10 mg/kg/day을 3일간 투여하였다. Hb은 6.7 g/dL까지 감소하였으나 이후 폐렴이 조절되면서 수혈하지 않고 20일 후 11.4 g/dL까지 회복되었다(Table 1).

환아의 가족을 검사한 결과, 아버지의 말초혈액 도말에서 구상 적혈구 증가증이 관찰되었으나 특별한 증상 없이 일상 생활을 하고 있었다. 환아는 퇴원 후 외래에서 추적 관찰하고 있으며 좌측 폐에 무기폐가 남아 있으나 특이 증상 없이 Hb 11.4 g/dL로 유지되고 있다.

## 고 찰

마이코플라스마 폐렴은 5-14세에 호발하며 환자의 20-25%에서 폐외 증상이 발생하는 것으로 알려져 있다. 폐외 증상에는 혈액계 질환, 신경계 질환, 간염, 심근염, 관절염 등이

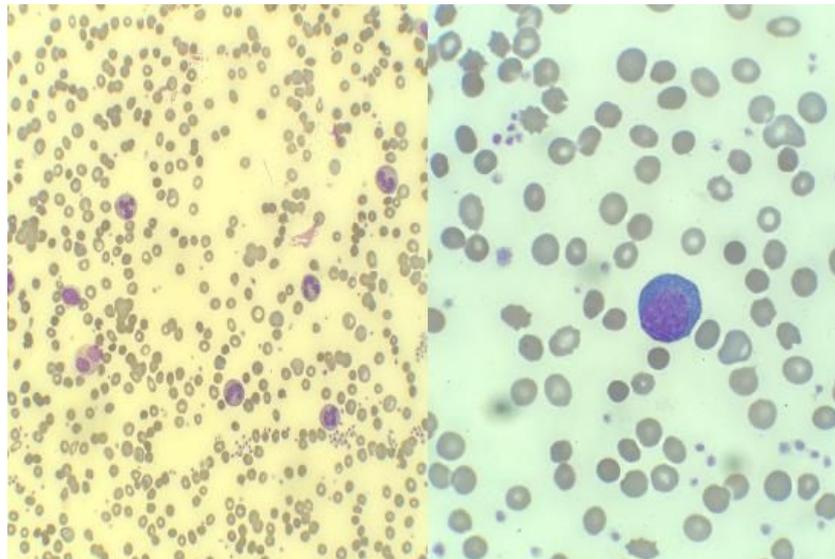


Fig. 2. Peripheral blood smear revealed multiple spherocytes (Wright stain, X 100, X 400).

Table 1. Laboratory Data of Patient

	Hospital day #1	Hospital day #4	Hospital day #8	Hospital day #28
Hemoglobin (g/dL)	8.1	7.9	6.7	11.4
Reticulocyte count (%)		3.09	12.91	3.41
Anti-mycoplasma antibody	1:80		>1:1,280	1:1,280
Cold agglutinin			1:1,024	1:64

있으며 이 중 혈액계 질환에는 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 혈구포식세포 증식증(hemophagocytosis) 등이 있다<sup>1)</sup>.

마이코플라즈마 감염이 있는 환자의 절반 가량에서 관찰되는 한랭 응집소는 체간보다 상대적으로 온도가 낮은 사지에서 적혈구 세포와 결합하여 용혈을 일으키게 된다<sup>9)</sup>. 한랭 응집소가 용혈을 일으키는 기전은 보체가 복합체에 결합하여 직접 용혈을 일으키거나 간에서 C3에 의해 탐식된 세포를 제거하여 일어나거나, 응집된 세포가 작은 혈관을 폐쇄하는 기계적 손상에 의한 혈관내 파괴에 의한 것으로 생각된다<sup>9)</sup>. 한랭 응집소의 90% 이상은 적혈구의 I 항원과 결합하고 나머지 10%는 i 항원과 결합한다<sup>10)</sup>. I 항원은 모든 성인의 적혈구에 존재하고 i 항원은 대대혈과 신생아의 적혈구에서 발견되는데 출생후 18개월까지 I 항원으로 바뀌게 된다<sup>9)</sup>. 마이코플라즈마 감염이 있을 때에는 2가지의 기전으로 한랭 응집소 형성이 유도된다. I/i 항원이 마이코플라즈마 수용체로 작용하여 결합 후 I 항원이 바뀌어서 자가 면역을 촉진한다고 하며<sup>11)</sup>, 마이코플라즈마 자체에 있는 I 유사 항원이 항체의 교차 반응을 유도하여 미생물과 자가 항원 양쪽과 모두 결합하면서 한랭 응집소 형성을 유도한다는 주장도 있었다<sup>12)</sup>. 이 한랭 응집소는 질병 시작 1주째에 나타나서 2-6주 후에는 감소하게 되므로 한랭 응집소가 마이코플라즈마 감염의 진단적 도구로 이용되기도 한다<sup>2)</sup>. 하지만 한랭 응집소치가 상승함에도 불구하고, 심각한 용혈은 마이코플라즈마 감염의 매우 드문 합병증으로 알려져 있다<sup>13)</sup>.

다른 연구에서 마이코플라즈마에 감염된 환자의 12.8%만이 혈색소가 2 g/dL 이상 감소하는 것으로 나타났다<sup>8)</sup>. 본 증례에서 혈색소가 6.7 g/dL까지 감소하였으나, 이것은 환자에게 마이코플라즈마 감염 외에 기저 질환으로 유전성 구상 적혈구증이 존재했기 때문이라고 생각된다.

유전성 구상 적혈구증 환자의 골수에서는 정상적으로 오목한 형태의 적혈구 세포를 만들지만, 세포막 골격 구조의 결함 때문에 비장을 통과할 때 세포막의 손실이 생겨 적혈구의 파괴가 일어난다<sup>14)</sup>. 이 세포막 손실이 결과적으로 부피에 대한 표면적의 비율을 감소시켜서 적혈구가 구상의 형태를 갖게 된다. 이 비율에 대해 알아보는 삼투압 취약성 검사가 유전성 구상 적혈구증을 진단하는 기본적인 방법이다<sup>15)</sup>. 본 증례에서 빈혈의 감별을 위해 시행한 말초혈액 도말 검사에서 구상 적혈

구가 발견되어 삼투압 취약성 검사를 시행한 결과 잠복기 전에 0.7%, 37°C에서 24시간 잠복기를 거친 후 0.8%로 정상 대조군인 0.45%보다 증가되어 있어 유전성 구상 적혈구증을 진단할 수 있었다.

자가 면역 용혈성 빈혈의 원인으로는 온항체와 냉항체가 있으며 냉항체의 흔한 원인은 감염이나 림프구 증식성 질환으로 알려져 있다. 용혈성 빈혈을 일으키는 냉항체의 원인이 되는 감염 질환에는 마이코플라즈마 폐렴이나 전염성 단핵구증이 잘 알려져 있고 주로 사춘기 청소년이나 젊은 성인에서 흔하다<sup>7)</sup>. 냉항체에 의한 용혈성 빈혈이 발생하면 혈색소는 감소하고 망상 적혈구는 약간 증가하는 경우가 많으며, 간접 빌리루빈과 LDH가 증가할 수 있다<sup>6)</sup>. 감염에서 기인한 냉항체에 의한 용혈성 빈혈은 보통 일시적이어서 면역억제제는 거의 필요하지 않으며 추운 환경을 피하고 엽산을 공급하는 것이 도움이 될 수 있다<sup>9)</sup>. 마이코플라즈마 폐렴에 대한 항생제 사용이 용혈성 빈혈에는 도움이 되지 않지만 이로 인해 병원균을 박멸하고 회복을 도울 수 있다<sup>6)</sup>. 빈혈을 치료하기 위해 수혈을 하는 경우 수혈된 적혈구들이 냉항체에 의한 용혈의 기회를 더욱 증가시킬 수 있어 주의해야 한다<sup>16)</sup>. 마이코플라즈마 폐렴으로 인한 용혈성 빈혈에서 스테로이드 사용이 몇몇 환자에서 유용하였다는 보고도 있으나 보통은 권장되지 않는다<sup>17)</sup>. 본 증례의 환자에서는 수혈이나 스테로이드 치료 없이 마이코플라즈마 폐렴에 대한 항생제를 사용하였고, 이후 폐렴이 조절되면서 냉항체 수치도 감소하였고 이와 함께 혈색소 수치도 자연적으로 회복되는 것을 볼 수 있었다.

본 증례의 환자는 마이코플라즈마 폐렴이 확진되고 심한 용혈성 빈혈이 나타나 이에 대한 검사를 하는 도중 유전성 구상 적혈구증이 진단되었는데, 환자의 용혈성 빈혈이 마이코플라즈마 폐렴의 폐외 증상으로 나타난 것인지, 마이코플라즈마 폐렴의 냉항체에 의해 구상 적혈구증의 용혈이 발생한 것인지는 명확하지는 않으나, 냉항체의 역가와 빈혈의 정도가 상관관계가 있으며 회복 과정에서 수혈 없이 빈혈이 회복되어 냉항체에 의한 자가 면역 반응으로 인한 용혈성 빈혈인 것으로 생각된다. 유전성 구상 적혈구증 환자에서 가벼운 감염이 있을 때에는 빈혈이 심하지 않으나 본 증례의 경우 마이코플라즈마 폐렴의 냉항체에 의하여 더 심한 빈혈이 발생한 것으로

생각된다.

본 증례의 환자는 발열, 기침 증상과 좌측 폐의 폐렴을 주소로 본원으로 전원된 환자였다. 마이코플라스마 폐렴이 확진되었기 때문에 환자의 빈혈을 마이코플라스마 폐렴의 폐외 증상으로만 간주하고 간과하였다면 환자의 유전성 구상 적혈구증은 진단되지 못했을 수도 있겠다. 마이코플라스마 폐렴의 폐외 증상으로 나타나는 용혈성 빈혈의 경우 심한 용혈로 혈색소치가 많이 감소하는 경우는 흔하지 않기 때문에<sup>8, 13)</sup> 마이코플라스마 폐렴 환자라 하더라도 용혈성 빈혈이 심한 경우 빈혈에 대한 추가적인 검사를 진행하여 빈혈의 원인을 확인하는 것이 필요하겠다.

## 요 약

5-14세에 호발하는 마이코플라스마 폐렴은 20-25%에서 폐외 증상을 일으키는 것으로 알려져 있으며 이 중 혈액계 질환에는 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 혈구포식세포 증식증(hemophagocytosis) 등이 있다. 마이코플라스마 폐렴에서의 냉항체에 의한 자가면역성 용혈로 용혈성 빈혈이 발생할 수 있으며, 이 때 항체의 역가와 용혈의 정도에 상관관계가 있을 수 있다. 저자들은 마이코플라스마 폐렴에 의해 용혈성 빈혈이 발현된 유전성 구상 적혈구증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## References

- 1) Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728.
- 2) Daxböck F, Zedtwitz-Bievenstein K, Burgmann H, Granninger W. Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking *Mycoplasma pneumoniae*. *Ann Hematol* 2001;80:180-2.
- 3) Segel GB. Hereditary Spherocytosis. In : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Textbook of pediatrics*. 18th ed. Philadelphia : WB Saunders Co,

- 2007:2020-3.
- 4) Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis - defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol* 2004;41:118-41.
- 5) Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane disorders. *Br J Haematol* 1999;104:2-13.
- 6) Hassoun H, Palek J. Hereditary spherocytosis : a review of the clinical and molecular aspects of the disease. *Blood Rev* 1996;10:129-47.
- 7) Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
- 8) Ali NJ, Sillis M, Andrews BE, Jenkins PF, Harrison BD. The clinical spectrum and diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Q J Med* 1986;58:241-51.
- 9) Inaba H, Geiger TL, Lasater OE, Wang WC. A case of hemoglobin SC disease with cold agglutinin-induced hemolysis. *Am J Hematol* 2005;78:37-40.
- 10) Fukuda MN, Fukuda M, Hakomori S. Cell surface modification by endo-beta-galactosidase. Change of blood group activities and release of oligosaccharides from glycoproteins and glycosphingolipids of human erythrocytes. *J Biol Chem* 1979;254:5458-65.
- 11) Loomes LM, Uemura K, Childs RA, Paulson JC, Rogers GN, Scudder PR, et al. Erythrocyte receptors for *Mycoplasma pneumoniae* are sialylated oligosaccharides of Ii antigen type. *Nature* 1984;307:560-3.
- 12) Costea N, Yakulis VJ, Heller P. The mechanism of induction of cold agglutinins by *Mycoplasma pneumoniae*. *J Immunol* 1971;106:598-604.
- 13) Feizi T, Loveless RW. Carbohydrate recognition by *Mycoplasma pneumoniae* and pathologic consequences. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 2):S133-6.
- 14) Palek J, Jarolim P. Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. *Semin Hematol* 1993;30:249-83.
- 15) Streichman S, Gescheidt Y. Cryohemolysis for the detection of hereditary spherocytosis : correlation studies with osmotic fragility and autohemolysis. *Am J Hematol* 1998;58:206-12.
- 16) Jaffe CJ, Atkinson JP, Frank MM. The role of complement in the clearance of cold agglutinin-sensitized erythrocytes in man. *J Clin Invest* 1976;58:942-9.
- 17) Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993;17(Suppl 1):S47-51.