


# Pneumokokkensepsis mit hämolytisch-urämischem Syndrom

Gudrun Schaad, Hans Jakob Gloor, Sigmund Rüttimann

## Fallbeschreibung

Eine 49jährige, bisher gesunde Patientin wird mit septischem Schock zugewiesen, nachdem 36 Stunden vorher erstmals Fieber und Schüttelfrost aufgetreten waren. Die Eintrittsuntersuchung zeigte eine schwerkranke Patientin mit einem Blutdruck von 60 mm Hg systolisch, peripherer Zyanose, Tachypnoe und petechialen Blutungen im Bereich von Nase, Wangen und Fussrücken bei vorbestehenden Druckläsionen von Schuhschnallen (Abb. 1 ). Der Neurostatus fiel unauffällig aus. Ein Infektfokus liess sich klinisch und bildgebend (Thorax-Röntgen, Abdomenultraschall, Echokardiographie) nicht finden.

Das Eintrittslabor zeigte folgende Parameter: Leukozyten  $31 \times 10^9/l$  (3,0–9,6) mit erheblicher Linksverschiebung und toxischen Zeichen, Thrombozyten  $11 \times 10^9/l$  (140–400), Quick 21% (70–100), aPTT 85 Sek. (<40), Fibrinogen <30 mg% (170–410), CRP 457 mg/l (<10), Kreatinin  $327 \mu\text{mol/l}$  (44–80), Harnstoff  $13 \text{ mmol/l}$

(1,7–8,3), LDH  $5570 \text{ U/l}$  (240–480), GOT  $2017 \text{ U/l}$  (10–35), GPT  $624 \text{ U/l}$  (10–35), alkalische Phosphatase  $58 \text{ U/l}$  (39–117), Blutgasanalyse:  $pO_2$  8,91 kPa,  $pCO_2$  3,28 kPa,  $HCO_3^-$  14,0 mmol/l, pH 7,29. Die Patientin erhielt umgehend Piperacillin/Tazobactam. Am nächsten Tag wurde die Antibiose auf Penicillin umgestellt, nachdem in den Blutkulturen Pneumokokken gewachsen waren. Am zweiten Hospitalisationstag verschlechterte sich der Zustand der Patientin rapide. Sie wurde tachypnoisch (45/min) und entwickelte ein Nierenversagen mit einem Kreatininanstieg auf  $498 \mu\text{mol/l}$ . Sie musste intubiert und beatmet werden, und eine kontinuierliche Hämodiafiltration (cvvHDF) wurde begonnen. Die initiale disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) normalisierte sich unter Gabe von Fresh-frozen-plasma (FFP) nach drei Tagen. Dementsprechend befanden sich das Fibrinogen mit 216 mg%, die aPTT mit 39 Sekunden und der Quick mit 92% wieder im Normbereich.

Zwei Tage später entwickelte sie ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) mit persistierendem oligo-anurischem Nierenversagen, Anämie (Hb 8,2 g/dl), Auftreten von Fragmentozyten (85%), einem LDH-Anstieg auf  $9600 \text{ U/l}$  sowie tiefen Thrombozytenzahlen (minimal  $8 \times 10^9/l$ ). Der direkte Coombs-Test fiel positiv aus. Neben Beatmung und Hämodiafiltration erhielt die Patientin Penicillin, FFP (300–1200 ml/Tag), insgesamt 8 Erythrozyten- und 16 Thrombozytenkonzentrate, Prednisolon und Vitamin E.

Elf Tage nach Klinikeintritt konnte die Patientin extubiert und auf eine konventionelle Hämodialyse umgestellt werden. Der weitere Verlauf bis zur Entlassung am 43. Tag war noch durch verschiedene Komplikationen (Hypertonie, Herzinsuffizienz, Pankreatitis, fibrinöse Iritis, Rhabdomyolyse) erschwert. Die Nierenfunktion erholte sich nach 8 weiteren Wochen soweit, dass keine Hämodialyse mehr nötig war. In der später durchgeführten Nierenbiopsie fanden sich die typischen Zeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie im fortgeschrittenen Stadium.

Der Follow-up nach einem Jahr zeigte eine stabile Kreatinin-clearance um  $45 \text{ ml/l}$ . Abgesehen von dieser moderaten Niereninsuffizienz und einer medikamentös gut behandelten Hypertonie bestanden keine Residuen, und die Patientin hatte ihre früheren Aktivitäten wieder voll aufgenommen.



Abbildung 1.

**Kommentar**

Nach der Erstbeschreibung 1955 durch Ganser, et al. betrachtete man das HUS lange Zeit als eine primär pädiatrische Erkrankung unbekannter Ursache. Später wurden verschiedenste Auslöser gefunden und auch Fälle bei Erwachsenen beschrieben. Bei Kindern ist das HUS fast immer infektassoziiert. Im Gegensatz hierzu findet sich bei Erwachsenen häufig eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen, Nierentransplantation, Tumoren, Schwangerschaft oder Nebenwirkungen von Medikamenten. Nur selten sind Infekte beteiligt. Grundsätzlich können bei infektassoziierten Fällen zwei Gruppen unterschieden werden: erstens eine Gruppe mit enterotoxinproduzierenden Mikroorganismen, meist *E. coli*, und zweitens eine Gruppe mit neuraminidaseproduzierenden Mikroorganismen, meistens *S. pneumoniae*. Neuraminidaseassoziierte HUS-Fälle sind sehr seltene Erkrankungen. Bei Kindern sind in der Literatur bisher etwa 40 Fälle beschrieben [1–4], bei Erwachsenen wurden in den letzten 30 Jahren nur fünf solcher Fälle publiziert (Tab. 1 ↩).

Neuraminidase kann zu einer Schädigung von Gefässendothelien führen, indem sie das sog. Thomsen-Friedenreich-Antigen (TF-Ag) freilegt. Das TF-Ag gehört zu den Oberflächenstrukturen von Erythrozyten, Thrombozyten und glomerulären Endothelzellen und ist normalerweise durch die Neuraminsäure verdeckt. Nach Expo-

sition des TF-Ag durch die Neuraminidase kann das TF-Ag mit den natürlich etwa ab dem 6. Lebensmonat vorkommenden Anti-TF-IgM-Antikörpern im Plasma reagieren. Diese Antigen-Antikörper-Reaktion kann die Zerstörung von Erythrozyten, Thrombozyten und Endothelzellen zur Folge haben. Es finden sich aber auch Hinweise für eine direkte Zelltoxizität der Neuraminidase [5].

Zerstörte Thrombozyten und Endothelzellen können ungewöhnlich grosse Von-Willebrand-Faktor-Multimere freisetzen, die wesentlich stärker plättchenaggregationsfördernd wirken als gewöhnliche vWF-Multimere und somit den mikroangiopathischen Prozess in Gang halten. Bei Untersuchungen an Kindern fiel bei *S. pneumoniae*-assoziierten HUS-Fällen der direkte Coombs in bis zu 89% positiv aus [2].

Obwohl bei unserer Patientin initial zweifelsohne eine DIC vorlag, denken wir nicht, dass diese für die schwere Niereninsuffizienz verantwortlich war. Bereits drei Tage nach der Aufnahme hatten sich sämtliche Gerinnungsparameter vollständig und anhaltend normalisiert. Trotzdem kam es zu einer Progredienz des mikroangiopathischen Prozesses mit Auftreten von Fragmentozyten und noch wochenlang anhaltender Anämie, Thrombozytopenie und Urämie. Neben dem klinischen Bild sprechen auch die Nierenhistologie und der positive Coombs-Test für das Vorliegen eines hämolytisch-urämischen Syndroms.

**Tabelle 1. Neuraminidaseassoziierte Infektionen mit HUS bei Erwachsenen.**

Literatur	Alter/ Geschl.	Erreger	Infektfokus	Diagnose	Therapie/ Dialyse	Verlauf
Hamilton, et al. Clin Lab Haematol 1983;5:109–12	66 f	<i>E. coli</i>	Cholezystitis	+ TF-Ag-Test – Anti-TF-Ak + Coombs-Test + Nierenbiopsie + Kultur-Dialysat	Gentamicin Heparin Peritonealdialyse Hämodialyse ass. Beatmung	verstorben nach 19 Tagen
von Eyben, et al. Nephron 1985;40:501–2	35 m	Pneumokokken	Meningitis	+ Blut- u. Liquorkulturen	Penicillin/FFP Hämodialyse mech. Beatmung	geheilt, entlassen nach 50 Tagen
Rumpf, et al. Dtsch med Wochenschr 1990;115:1270–5	36 f	unbekannt	Colitis ulcerosa	+ TF-Ag-Test + Coombs-Test + Nierenbiopsie – Blutkulturen	Plasmapherese, FFP Kollitistherapie	normale Nierenfunktion nach 6 Wochen
Meyers, et al. Clin Infect Dis 1993;17:1037–40	50 f	Pneumokokken	Sepsis	+ Blutkulturen	Ampicillin/ Gentamicin Hämodialyse Plasmaaustausch Steroide	Nierentransplantation
Ohlmann, et al. Nervenarzt 1996;67:880–2	52 f	Pneumokokken	Pneumonie	+ Blutkulturen	Ceftriaxon/Netilmicin Hämodialyse Steroide	normale Nierenfunktion nach 52 Tagen
Aktueller Fall	49 f	Pneumokokken	Sepsis	– Anti-TF-Ak + Coombs-Test + Nierenbiopsie + Blutkulturen	Penicillin/FFP Hämodiafiltration Hämodialyse Steroide	mittelschwere Niereninsuffizienz

– = Testresultat negativ  
+ = Testresultat positiv

Bei unserer Patientin fiel der während der Hospitalisation durchgeführte Anti-TF-Antikörpertest negativ aus. Das negative Testresultat schliesst eine Antigen-Antikörper-Reaktion nicht aus, da während des akuten Infektes ein Verbrauch von Antikörpern stattfinden kann. Eine direkte Zelltoxizität der Neuraminidase – wie das in der Literatur ebenfalls postuliert wird [5] – könnte ebenfalls eine Rolle gespielt haben. Zusammenfassend erhärtet unser Bericht die Vermutung, dass auch bei Erwachsenen neuraminidaseproduzierende Mikroorganismen ein

HUS verursachen können. Der Fall unserer Patientin verlief besonders schwer. Eine rasche Diagnose und optimale intensivmedizinische Betreuung ermöglichten ein Überleben ohne schwere persistierende Organschäden.

#### Danksagung

Wir danken Dr. med. D. Nadal (Kinderspital Zürich, Infektiologie) für die Unterstützung bei der Durchführung und Interpretation der Anti-TF-Antikörpertests.

#### Literatur

- 1 Seger R, Joller P, Baerlocher K, Kenny A, Dulake C, Leumann E, et al. Hemolytic-uremic syndrome associated with neuraminidase-producing microorganisms: treatment by exchange transfusion. *Helv Paediat Acta* 1980;35:359–67.
- 2 von Vigier RO, Seibel K, Bianchetti MG. Positive Coombs Test in pneumococcus-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1999;82:183–4.

- 3 Cabrera GR, Fortenberry JD, Warshaw BL, Chambliss CR, Butler JC, Cooperstone BG. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive *Streptococcus pneumoniae* infection. *Pediatrics* 1998;101:699–703.
- 4 Begue R, Dennehy PH, Peter G. Hemolytic uremic syndrome associated with *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1991;325:133–4.
- 5 Eber SW, Polster H, Quentin SH, Rumpf KW, et al. Hämolytisch-urämisches Syndrom bei Pneumokokkenmeningitis und -sepsis. *Monatsschr Kinderheilk* 1993;141:219–22.

Korrespondenz:  
Dr. med. H. J. Gloor  
Geissbergstrasse 81  
Kantonsspital  
Abteilung Innere Medizin  
CH-8201 Schaffhausen  
[hansjakob.gloor@kssh.ch](mailto:hansjakob.gloor@kssh.ch)