

Hämolytisch-urämisches Syndrom und Capnocytophaga-animorsus-Sepsis

Marianna Friedli-Braun, Walter Brunner, Felix Fleisch, Walter H. Reinhart

Kasuistik

Ein bis anhin gesunder, 45-jähriger Polizist erkrankte plötzlich an Fieber und Schüttelfrost sowie Unterbauchschmerzen – begleitet von Übelkeit und Erbrechen. Zwei Wochen vor Krankheitsbeginn wurde vorübergehend wiederholt schleimig-blutiger Stuhl abgesetzt.

Bei Spitaleintritt hatte der Patient Fieber von 38,5 °C und eine deutliche Druckdolenz im linken Unterbauch. Der Blutdruck betrug 130/75 mm Hg, der Puls 88/Min., regelmässig. Laborchemisch bestand eine Niereninsuffizienz (Kreatinin 396 µmol/l), im Urinestreifen eine Proteinurie von ++ sowie eine Hämaturie von ++++ bei «nur» 2–5 Ec/Gesichtsfeld im Urinsediment. Es fanden sich Zeichen einer hämolytischen Anämie mit einem Hämoglobin von 111 g/l und ca. 26% Fragmentozyten, eine LDH-Erhöhung auf 1461 U/l und eine totale Bilirubin-erhöhung von 27,5 µmol/l. Weiter liess sich eine Thrombozytopenie von 29000/µl nachweisen. Die Fibrinspaltprodukte waren stark (D-Dimer >54 mg/l), die aPTT leicht erhöht (38 sec, normal 24–34 sec). INR und Fibrinogen waren normal. Zudem fanden sich Zeichen einer Rhabdomyolyse (CK 3018 U/l, CK-MB <8%) sowie erhöhte Transaminasen (GOT 189 U/l, GPT 143 U/l) und

eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (138 U/l).

Aufgrund der Niereninsuffizienz, der Thrombozytopenie sowie der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie wurde die Diagnose eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS) gestellt. Tägliche Behandlungen mit Membranplasmapherese (Plasmaersatz mittels FFP) wurden eingeleitet. Aufgrund erhöhter Infektionszeichen (Leukozyten 19300/µl, davon 40,5% Stabkernige, CRP 351 mg/l) wurde gleichzeitig eine empirische Antibiotikatherapie mit Imipenem begonnen. Die Sonographie des Abdomens war unauffällig. Die Nativ-Abdomen-CT-Untersuchung zeigte bis auf eine Volumenvermehrung der linksseitigen Nebenniere ebenfalls unauffällige intraabdominelle Strukturen. Die Stuhlbakteriologie und der ELISA-Test zum Nachweis von Verotoxin (enterohämorrhagische E. coli) fiel negativ aus. Ein HIV-Screening-Test war negativ, ebenso die Tests für ANA, ANCA, anti-GBM-AK und Rheumafaktoren. Es bestand eine Immunität gegen das Hepatitis-B-Virus (HBs-Ag neg., Anti-HBc IgG/IgM neg., Anti-HBs quantitativ 843 U/l). Am dritten Tag liessen sich in 2 der 4 abgenommenen aeroben Blutkulturen lange, dünne, gramnegative Stäbchen nachweisen, die am fünften Hospitalisationstag als *Capnocytophaga animorsus* identifiziert wurden. Als Folge wurde die antibiotische Therapie auf Penicillin G 6×4 Mio. U täglich für insgesamt 14 Tage umgestellt. Echokardiographisch zeigten sich keine Vegetationen auf den Herzklappen.

Nach total 6 Plasmapheresen (40 ml/kg/d) normalisierte sich die Thrombozytenzahl sowie die Nierenfunktion (Kreatinin bei Austritt 108 µmol/l). Eine Oligo- oder Anurie bestand zu keinem Zeitpunkt. Die LDH-Werte waren rasch regredient (LDH bei Spitalaustritt 660 U/l). Die übrigen Laborwerte normalisierten sich, mit Ausnahme des Hämoglobins (bei Austritt 88 g/l). Bei Spitalaustritt befand sich der Patient in einem sehr gutem Allgemeinzustand. Die Kontroll-CT- und MRI-Untersuchungen des Abdomens zwei Monate nach Spitalaustritt zeigten keinerlei pathologische Raumforderung im Bereich der linken Nebenniere mehr, so dass retrospektiv von einer damaligen Nebenniereneinblutung auszugehen war.


Der 45-jährige Polizist besitzt seit längerem einen Hund, wurde von diesem aber weder gebissen noch anderweitig verletzt, auch pflegte er keinen engeren Körperkontakt mit dem Hund (Abb. 1 )



Abbildung 1. Hundehalter mit dem natürlichen Träger von *C. animorsus*, dem Hund; nähere Körperkontakte als hier abgebildet fanden nicht statt.

Diskussion

Capnocytophaga canimorsus (canis: lat. Hund; morsus: Biss), früher Dysgonic fermenter 2 (DF-2) genannt, ist ein langsam wachsendes, gram-negatives, stäbchenförmiges Bakterium, das optimale Wachstumsbedingungen in CO₂-angereicherten Medien findet (deshalb *Capnocytophaga*) und erstmals im Jahre 1976 beschrieben wurde [1]. *C. canimorsus* kommt als natürlicher Kommensale im Speichel von Hunden und Katzen vor und kann deshalb durch Biss- (54%) und Kratzverletzungen (8,5%) oder durch die alleinige Exposition (27%), wie in unserem Fall, auf den Menschen übertragen werden [2]. Aufgrund der geringen Virulenz von *C. canimorsus* wurden systemische Infekte vor allem bei splenektomierten oder anderweitig immunsupprimierten Personen (z.B. Alkoholranke) beobachtet. Ca. 40% der systemischen *Capnocytophaga-canimorsus*-Infektionen treten aber bei gesunden Individuen ohne bekannte Risikofaktoren auf [2]. So war auch der von uns beschriebene Patient bis anhin stets gesund.

Das klinische Spektrum einer *Capnocytophaga-canimorsus*-Infektion ist breit. Als initiale Symptome werden – abgesehen von den üblichen Zeichen einer systemischen Infektion (Fieber, Schüttelfrost, Myalgien, Unwohlsein) – auch typischerweise Beschwerden wie Übelkeit, Diarrhoe sowie Bauchschmerzen beschrieben, so auch bei unserem Patienten. Zudem kommt es häufig zu Hautmanifestationen (makuläres oder makulopapuläres Exanthem, Purpura, erysipelähnliches Exanthem, Erythema nodosum, symmetrische periphere Gangrän) [2, 3]. Die klinischen Symptome einer systemischen *Capnocytophaga-canimorsus*-Infektion variieren von einer selbstlimitierenden Krankheit mit transients Hyperthermie über eine lokalisierte Infektion an Pleura oder Auge bis zu einer Meningitis, Endokarditis oder Arthritis. Beschrieben sind aber auch Septikämien mit teilweise fulminanten Verläufen – begleitet von disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), akutem Nierenversagen, ARDS und Schock. Zudem existieren gemäss unseres Wissens bisher 7 Fallberichte über ein hämolytisch-urämisches Syndrom/thrombotisch thrombozytopenische Purpura (HUS/TTP) infolge einer systemischen *Capnocytophaga-canimorsus*-Infektion [4–9]. Auch bei unserem Patienten wurde aufgrund der mikroangiopathischen hämolytischen Anämie, der Thrombozytopenie, der akuten Niereninsuffizienz sowie der fehlenden Hinweise für eine DIC (normales Fibrinogen, normaler INR) die Diagnose eines HUS gestellt. Ursächlich für das HUS nahmen wir die systemische *Capnocytophaga-canimorsus*-Infektion an, zumal jegliche Hinweise für eine

andere Ursache fehlten (keine vorgängige Medikamenteneinnahme, kein Anhaltspunkt für eine HIV-Infektion, fehlender Nachweis einer bakteriellen Enteritis, kein Anhaltspunkt für einen systemischen Lupus erythematodes oder eine Sklerodermie).

Ob bei dem von uns beschriebenen Patienten nun die Plasmaaustauschtherapie und/oder die antibiotische Therapie zu einer Normalisierung der Nierenfunktion und der hämatologischen Parameter führte, bleibt unklar. In den vorher beschriebenen HUS/TTP-Fallberichten wurden 5 der 7 beschriebenen Patienten ebenfalls mittels Plasmapherese behandelt [4, 5, 7–9], bei zwei Patienten wurden zusätzlich hochdosierte Steroide eingesetzt [4, 5]. Zudem mussten 4 der 7 Patienten hämodialysiert [8, 9] oder hämofiltriert [5, 7] werden. Bei unserem Patienten erholte sich die Nierenfunktion rasch wieder, so dass keine Dialyse notwendig wurde. *C. canimorsus* ist empfindlich auf Beta-Lactam-Antibiotika (Penicillin G, Amino-, Carboxy- und Ureidopenicillin, Cephalosporine der 1., 2. und 3. Generation und Carbapeneme), Penicillin G ist das Antibiotikum der Wahl.

Bei 5 der 7 beschriebenen Fällen fand sich ebenfalls eine Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase [5–9], bei den von Scarlett et al. [4] beschriebenen 2 Patienten mit TTP fehlten Angaben bezüglich der Leberparameter. Auch bei unserem Patienten fand sich eine reversible Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase, am ehesten als Ausdruck der *Capnocytophaga-canimorsus*-Sepsis. Auch in Zusammenhang mit der Sepsis interpretierten wir die passagere CK-Erhöhung.

Die Prognose einer systemischen *Capnocytophaga-canimorsus*-Infektion ist schlecht, die Gesamtmortalität wird in der Literatur mit ca. 30% angegeben [2]. Bei den 7 in der Literatur beschriebenen Fällen von durch *C. canimorsus* bedingter HUS/TTP kam es, wie bei unserem Patienten, bei 5 zu einer Restitutio ad integrum [4, 6–8]; bei einem Patienten mit HUS blieb eine Niereninsuffizienz bestehen [9], und bei einem Patienten mit TTP mussten aufgrund lokaler Durchblutungsstörungen mehrere Zehen amputiert und die Nase plastisch rekonstruiert werden [5].

Zusammenfassend berichten wir über einen seltenen Fall eines HUS bei einer *Capnocytophaga-canimorsus*-Sepsis mit gutem Verlauf unter der Plasmapheresebehandlung und hochdosierter Penicillintherapie. Die *Capnocytophaga-canimorsus*-Bakteriämie stellt eine lebensbedrohliche Infektion dar und gehört in die Differentialdiagnose einer schweren Sepsis sowie HUS/TTP, v.a. bei (immunkompromittierten) Besitzern von Hunden und Katzen.

Literatur

- 1 Bobo RA, Newton EJ. A previously undescribed gram-negative bacillus causing septicemia and meningitis. *Am J Clin Pathol* 1976;65:564–9.
- 2 Lion C, Escande F, Burdin JC. *Capnocytophaga canimorsus* infection in human: review of the literature and cases report. *Eur J Epidemiol* 1996;12:521–33.
- 3 Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in Denmark, 1982–1995: review of 39 cases. *Clin Infect Dis* 1996;23:71–5.
- 4 Scarlett JD, Williamson HG, Dadson PJ, Fassett R, Peel MM. A syndrome resembling thrombotic thrombocytopenic purpura associated with *Capnocytophaga canimorsus* septicemia. *Am J Med* 1991;90:127–8.
- 5 Finn M, Dale B, Isles C. Beware of the dog! A syndrome resembling thrombotic thrombocytopenic purpura associated with *Capnocytophaga canimorsus* septicemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1839–40.
- 6 Quilichini R, Zanlucca S, Baume D, Pichot de Champfleury M, Sansot D, Delbeke E. Attention, chien méchant! Un syndrome «ressemblant» au purpura thrombotique thrombocytopénic associé à une septicémie à *Capnocytophaga canimorsus*. *Rev Med Interne* 1998;19:451–2.
- 7 Kok RH, Wolfhagen MJ, Mooi BM, Offerman JJ. A patient with thrombotic thrombocytopenic purpura caused by *Capnocytophaga canimorsus* septicemia. *Clin Microbiol Infect* 1999;5:297–8.
- 8 Tobé TJ, Franssen CF, Zijlstra JG, de Jong PE, Stegeman CA. Hemolytic uremic syndrome due to *Capnocytophaga canimorsus* bacteremia after dog bite. *Am J Kidney Dis* 1999;33:e5.
- 9 Mulder AH, Gerlag PG, Verhoef LH, van den Wall Bake AW. Hemolytic uremic syndrome after *capnocytophaga canimorsus* (DF-2) septicemia. *Clin Nephrol* 2001;55:167–70.
- 10 Friedi-Braun M, Brunner W, Fleisch F, Reinhart WH. Hemolytic-uremic syndrome associated with *Capnocytophaga canimorsus* sepsis in an immunocompetent adult. *Swiss Med Forum* 2004;4:S45.

Korrespondenz:

Dr. med. Walter Brunner

LA Nephrologie

Rätisches Kantons-

und Regionalspital

Loestrasse 170

CH-7000 Chur

walter.brunner@ksc.gr.ch