

Eine Grippe mit Folgen

Roman Gaudenz^a, Susanne Sailer^b, Gian-Marco Widmer^c, Peter Kestenholz^d, Nicolas Müller^a

^a Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, UniversitätsSpital Zürich

^b Intensivmedizin, UniversitätsSpital Zürich

^c Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie, UniversitätsSpital Zürich

^d Klinik für Thoraxchirurgie, UniversitätsSpital Zürich

Fallbeschreibung



Ein 47-jähriger Patient litt an wenig produktivem Husten, Kopf- und Gliederschmerzen, verbunden mit Fieber. Seine Frau und seine drei Kinder wiesen dieselben Symptome auf. Fünf Tage später kam es zu akuten Halsschmerzen mit Beeinträchtigung des Schluckaktes sowie einer progredienten Behinderung der Atmung aufgrund einer zunehmenden Schwellung im Halsbereich. Das beim Hausarzt durchgeführte Thorax-Röntgenbild zeigte eine Transparenzminderung parasternal rechts. Der schwer reduzierte Allgemeinzustand machte eine umgehende Spitaleinweisung notwendig. In der persönlichen Anamnese war lediglich ein diätetisch gut eingestellter Diabetes mellitus seit 2006 bekannt.

Bei Eintritt fiel eine diffuse, sehr dolente Schwellung am Hals ventral auf. Enoral bestand keine Schwellung. Der Foetor roch faulig. Die Temperatur betrug 38,0 °C. Bei einem Blutdruck von 108/62 mm Hg war der Patient tachykard mit einem Puls von 114/Minute. Der tachydyspnoische und kaltschweissige Patient hatte eine Atemfrequenz von 35–40/Minute. Die periphere Sauerstoffsättigung lag ohne Sauerstoffzufuhr bei 97%.

Die Entzündungswerte waren erhöht: CRP 317 mg/l (Norm <5), Leukozyten $14,4 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Norm 3,0–9,6).

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Die Gerinnung war leichtgradig aktiviert: INR 1,3 (Norm <1,2), Quick 59% (Norm 70–120), Thrombinzeit I >200 Sek. (Norm <18), Thrombinzeit II 29 Sek.


Die Computertomographie des Halses und des Thorax zeigte eine ödematöse Imbibierung und eine Flüssigkeitskolektion dorsal der geraden Halsmuskulatur und rechts lateral von Ösophagus und Trachea (Abb. 1 ) , die sich über das Mediastinum bis zum Zwerchfell rechtsbetont ausdehnte (Abb. 2 ) .

Unter der Verdachtsdiagnose einer fulminanten Mediastinitis oder einer nekrotisierenden Fasziiitis wurde die antibiotische Therapie bewusst breit mit Piperacillin/Tazobactam $3 \times 4,5 \text{ g i.v./d}$ und Clindamycin $4 \times 900 \text{ mg i.v./d}$ eingeleitet. Aufgrund des ausgedehnten Befundes erfolgte die Verlegung in ein Zentrumsspital zur operativen Intervention.

Umgehend erfolgte die operative Revision. Über einen Kocher-Kragenschnitt wurde die Nekrosektomie und Drainage zervikal durchgeführt. Die Nekrosektomie mit Logeneröffnung mediastinal der rechtsbetonten Mediastinitis mit Eiteransammlung und die Drainage der Pleuraempyeme beidseits erfolgte über eine bilaterale Thorakotomie (Clamshell-Zugang).

Die mikrobiologischen Befunde aus Abstrichen der tiefen Wunden zeigten mikroskopisch Gram-positive Kokken in Ketten. Kulturell liessen sich Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes* [GAS]) auch aus dem Pleurapunktat und aus der ersten Blutkultur vor Antibiotikagabe nachweisen.

Im Nationalen Referenzzentrum für Streptokokken in Aachen (D) konnten mittels PCR folgende Superantigene nachgewiesen werden: *Streptococcus-pyogenes* (*erythrogenes*-)Exotoxin (spe) g, h und i.

Postoperativ kam es zu einer progredienten pulmonalen Verschlechterung mit Entwicklung eines schweren ARDS (acute respiratory distress syndrome) (Abb. 3 ) . Sechs Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation musste eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) installiert werden.

Von der Familie konnte erfahren werden, dass der Sohn des Patienten wegen Halsschmerzen beidseits beim Hausarzt und im Kinderspital vorstellig geworden war. Dabei waren beim Sohn im Rachenabstrich sowohl eine Influenza B als auch GAS nachgewiesen worden. Auch bei unserem Patienten fiel der Abstrich positiv für Influenza B aus. Wir behandelten mit Oseltamivir (Tamiflu®) für 7 Tage.

Nach einem prolongierten Verlauf konnte die ECMO nach 17 Tagen entfernt und der Patient am 39. Hospitalisationstag extubiert werden. Eine Woche später wurde er in die Rehabilitation entlassen.



Abbildung 1

CT Hals: Imbibierung und Flüssigkeitskolektion dorsal der geraden Halsmuskulatur und rechts lateral von Ösophagus und Trachea.

Zwei Monate nach der Entlassung ist der Patient wieder zu Hause. Er ist in einem guten Allgemeinzustand bis auf eine Plegie distal des linken Kniegelenkes. Pulmonal ist er im Alltag nicht eingeschränkt.

Kommentar

Die typische initiale Klinik mit Husten, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Nachweis von Influenza B beim Sohn und unserem Patienten ist suggestiv für eine

grippale Erkrankung der gesamten Familie. Während bei den übrigen Familienmitgliedern die Grippe komplikationslos abheilte, kam es bei unserem Patienten in der Folge zu einer schweren, lebensbedrohlichen invasiven Infektion mit Streptokokken der Gruppe A (GAS). Die Assoziation zwischen der Grippe und GAS ist seit der Influenza-A-Pandemie 1918 («Spanische Grippe») gut beschrieben. Morens et al. [1]. examinierten Lungengewebeschnitte von 58 Autopsien von Opfern der Spanischen Grippe. Sie überprüften Daten der Pathologie und der Bakteriologie von 109 publizierten Autopsie-Serien, welche 8398 Einzelaufnahmen beinhalteten. Diese akribische Suche ergab Resultate aus 15 Ländern und beinhaltete 96 Serien mit Lungengewebe-Kulturen, 42 Serien mit Blutkulturen und 35 Serien mit Pleuraerguss-Kulturen. In den Blutkulturen (n = 1887) und in den Pleuraerguss-Kulturen (n = 1245) konnten in 20%, respektive 43% *Streptococcus haemolyticus* nachgewiesen werden. Dieser Keim entspricht wahrscheinlich in den meisten Fällen dem heutigen *Streptococcus pyogenes*. Nur in 30% bzw. 20% dieser Proben konnte kein bakterielles Wachstum nachgewiesen werden. Von den Blutkulturen waren 27% positiv für *Streptococcus pneumoniae*. Morens et al. kamen zum Schluss, dass bei der überwiegenden Mehrheit eine sekundäre bakterielle Pneumonie zum Tod geführt hat.

Bisher wurde meist Influenza A als führendes Pathogen für Koinfektionen angesehen und die Influenza B als weniger pathogen beurteilt. Unser Fall und weitere Fälle [2, 3] zeigen aber, dass auch Influenza B Auslöser sehr schwerer Superinfektionen sein kann.

Aebi et al. [2] beschrieben 2 Patienten (39- und 27-jährig) ohne Komorbiditäten mit Pneumonie mit septischem Schock bei Nachweis von Influenza B und GAS. In beiden Fällen wurden GAS im Blut nachgewiesen, ein Patient starb an der schweren Pneumonie.

Scaber et al. [3] beschrieben eine Häufung von 19 Fällen mit invasiven GAS in Südostengland zwischen dem 1. Dezember 2010 und 15. Januar 2011. Bei 14 dieser Patienten bestand ein Prodromalstadium mit Influenza-ähnlichen Symptomen, und zehn Patienten starben. Bei 10 Patienten wurden Viren-Abstriche abgenommen. Influenza B wurde in vier Fällen bestätigt, wovon drei tödlich verliefen. Das mittlere Alter lag bei diesen drei Verstorbenen bei 26 Jahren. Sie hatten keine Komorbiditäten. Der vierte Patient mit Influenza B musste intubiert werden und verliess das Spital erst nach über 20 Tagen. Bei einem weiteren Patienten wurde Influenza A(H1/N1) 2009 nachgewiesen.

Parola et al. [4] stellten Anfang Februar 2011 einen Anstieg von positiven GAS-Rachenabstrichen von mehr als zwei Standardabweichungen zur normalen Häufung fest. Bei diesen Patienten, meist Kindern, bestand oft eine Influenza-ähnliche Infektion und eine Pharyngitis. Vom 1. Januar bis 28. Februar 2011 waren 227 Proben positiv für GAS, und bei 74 davon wurde ein Virusabstrich abgenommen. Total 23 Koinfektionen mit Influenza-Virus wurden identifiziert (31%), 15 davon mit Influenza B, sechs mit Influenza A (ohne Subtypisierung) und zwei mit Influenza A(H1/N1) 2009. Es zeigte sich in dieser Zeitperiode ein signifikanter Anstieg von invasiven Infektionen mit GAS.

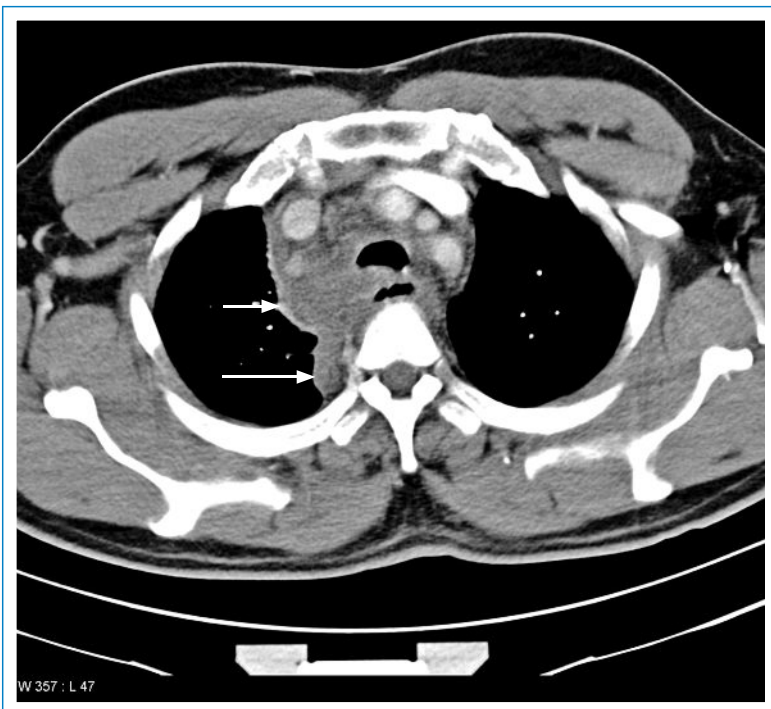


Abbildung 2
CT Thorax: Flüssigkeitskolektion im Mediastinum rechts.



Abbildung 3
Diffuse Konsolidationen und ground glass-Infiltrate, bei klinischem Befund eines ARDS.

Ballinger et al. [5] erklären den Mechanismus der bakteriellen Koinfektion als eine virusinduzierte Alteration der respiratorischen Epithelien, welche die Adhärenz und die Invasion der Bakterien vereinfacht. Die Abwehrzellen werden inadäquat rekrutiert oder aktiviert und die inadäquate Expression von Zytokinen fördert eine immunsuppressive Mikroumgebung, welche ein bakterielles Wachstum fördert.

Die Reihenfolge der Ansteckung innerhalb der Familie ist nicht mehr zu eruieren. GAS können in der gleichen Familie zirkulieren und zu wiederholten Ansteckungen führen; häufig sind Kinder Überträger der Influenza B. 3 Toxine konnten beim GAS nachgewiesen werden. Diese Superantigene aktivieren sehr effizient die T-Lymphozyten und können die Invasivität und Virulenz massiv steigern.

Die Koinfektion von Influenza B und GAS stellt ein Risiko für einen schweren, komplikationsreichen Verlauf dar. Bei einem Grippepatienten mit einer raschen klinischen Verschlechterung mit entsprechenden Symptomen sollten die diagnostischen und therapeutischen Schritte unverzüglich eingeleitet werden.

Korrespondenz:

PD Dr. Nicolas Müller
Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene
UniversitätsSpital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
nicolas.mueller@usz.ch

Literatur

- 1 Morens DM, Taubenberger JK, Fauci A. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198:1–9.
- 2 Aebi T, Weisser M, Bucher E, Hirsch HH, Marsch S, et al. Co-infection of influenza B and streptococci causing severe pneumonia and septic shock in healthy women. *BMC Infect Dis.* 2010;10:308.
- 3 Scaber J, Saeed S, Ihekweazu C, Efstratiou A, McCarthy N, et al. Group A streptococcal infections during the seasonal influenza outbreak 2010/11 in South East England. *Euro Surveill.* 2011;16(5).
- 4 Parola P, Colson P, Dubourg G, Million M, Charrel R, et al. Letter to the editor: Group A streptococcal infections during the seasonal influenza outbreak 2010/11 in South East England. *Euro Surveill.* 2011;16(11).
- 5 Ballinger MN, Standiford TH. Postinfluenza bacterial pneumonia: host defenses gone away. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30:643–52.

Qu'en pensez-vous? Une femme de 38 ans vient avec une fatigue et une faiblesse progressives depuis 2 mois. Elle présente en outre une légère faiblesse de contact des membres inférieurs et un discret trouble de la démarche. Le reste du status est sans particularité. Elle pèse 57 kg, sa tension artérielle est à 110/70 mm Hg, sa fréquence cardiaque à 110/min, sa saturation d'O₂ à l'air ambiant est normale. Le laboratoire donne une hémoglobine de 61 g/l, un MCV de 104 fl, réticulocytes 2,11%, leucocytes 1,1 G/l (60% de lymphocytes), thrombocytes 254 G/l. De quoi pourrait-il bien s'agir et pourquoi?

(Pour la solution voir colonne de droite)

Solution: Une carence en vitamine B₁₂? – Juste. Mais pourquoi? Elle a subi il y a 16 ans une dérivation gastrique en Y selon Roux. A 22 ans elle pesait 100 kg et après l'opération elle a perdu beaucoup de poids – et ce n'est que 16 ans plus tard que la carence en vitamine B₁₂ se manifeste. Elle peut durer à vie et cette patiente doit être contrôlée à vie. (*Mayo Clin Proc.* 2010;85:392–5.)