Schwere Hämolyse bei Mykoplasmenpneumonie

Christian Schandl[a], Sonja Bertschy[b], Pirmin Schmid[c]
Luzerner Kantonsspital;
[a] Innere Medizin, [b] Infektiologie und Spitalhygiene, [c] Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor

Fallbeschreibung

Die Zuweisung der 49-jährigen Patientin erfolgte mit dem Rettungsdienst aufgrund akuter Dyspnoe und Ikterus. Die ansonsten kardiopulmonal gut belastbare Patientin berichtete, die Symptome hätten schleichend und «wie eine Grippe» begonnen. Seit drei Wochen bestünden ein allgemeines Krankheitsgefühl, Inappetenz, Gliederschmerzen, hartnäckiger Husten (initial ohne, dann mit grün-gelblichem Auswurf) und Atemnot. Im Verlauf traten auch Ohrenschmerzen rechts auf. Zwei Tage vor Spitaleintritt kam es zu einer deutlichen Verschlechterung mit zunehmender Atemnot auch in Ruhe, Fieber und Schüttelfrost. Seit dem Vortag ist der Urin dunkel verfärbt, am Eintrittstag bestand zudem eine Gelbfärbung der Haut.
Vorerkrankungen waren keine bekannt, Fernreisen oder eine Dauermedikation wurden verneint. Wegen des Hustens hatte die Patientin ein schleimlösendes Präparat eingenommen. Gemäss Allergiepass bestand eine Allergie auf Metronidazol. Der Impfstatus war im Frühjahr überprüft und nötige Impfungen verabreicht worden.
Im Status zeigte sich eine Patientin in schlechtem Allgemeinzustand, tachykard (Puls 110/min), tachypnoeisch (Atemfrequenz 32/min) und subfebril (38,2 °C tympanal). Über der Lunge waren beidseits basal leise Rasselgeräusche hörbar. Der übrige Status war ohne pathologische Befunde. Es bestand eine Hämoglobinurie (Abb. 1 📷). Eine Sonographie schloss eine Hepatosplenomegalie, Cholestase, Raumforderungen der Leber oder einen Verschluss der Lebervenen aus. Konventionell-radiologisch fand sich ein Infiltrat im rechten Unterfeld.
Die Blutproben waren hämolytisch, was im Labor zu analytischen Problemen führte. Mündlich wurde mitgeteilt, der Hämatokrit sei tief, die Leukozytenzahl deutlich erhöht und der direkte Coombs-Test positiv. Nach erneuter Blutabnahme mit vorgewärmten und gewärmt ins Labor transportierten Röhrchen fanden sich folgende Laborresultate (nur pathologische Werte genannt): Hämoglobin 55 g/l, Leukozyten 24,7 G/l, Kalium 4,6 mmol/l, Bilirubin gesamt 116 µmol/l, Bilirubin direkt 11 µmol/l, LDH 2202 U/l, Haptoglobin 0,09 g/l, GOT 67 U/l, CRP 123 mg/l. Immunhämatologisch fand sich ein positiver direkter Antihumanglobulintest (DAT; Coombs) polyspezifisch sowie monospezifisch gegen Komplement C3c und C3d (je 4+); IgG und IgM waren negativ. Alle Zellen des Antikörpersuchtests (Gel IAT mit LISS bei 37 °C), sowohl Antikörperidentifizierung (Röhrchen IAT NaCl 37 °C) waren positiv (2–3+). Das Kältezellpanel war positiv bis 37 °C für alle Zellen ausser den Cord-Zellen (passend zu anti-I). Insgesamt bestand eine hämolytische Anämie bei Kälteagglutininen.

Wir gingen von einer ambulant erworbenen Pneumonie aus. Wegen der mutmasslich assoziierten Hämolyse vom Kältetyp bestand der Verdacht auf eine Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae*. Die septische Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt, und man begann eine empirische Therapie mit Azithromycin und zusätzlich Levofloxacin (bei schwerer Pneumonie mit Behandlung auf Intensivstation). In Anbetracht des schweren Verlaufs mit ausgeprägter Hämolyse erfolgte zudem die hochdosierte Gabe von Steroiden. Mit einem Bair Hugger® wurde die Körpertemperatur auf 37,0 °C gehalten. Infusionen und parenterale Medikamente wurden gewärmt verabreicht, so dass die Hämolyse nicht weiter unterhalten wurde. Eindrücklicherweise hatte die initial nicht gewärmte Infusion am arteriellen Gefässzugang prompt zu einer Agglutination am Katheter geführt.
Mittels PCR in der Sputumprobe konnte die Diagnose einer Mykoplasmenpneumonie bestätigt werden. Die Serologie zeigte stark reaktive Titer für *M. pneumoniae* mit IgG 1620 U/ml und IgM 2375 U/ml.
Die Patientin erholte sich unter der genannten Therapie rasch und konnte die Intensivstation am dritten Tag verlassen. Die gezielte antibiotische Therapie erfolgte mit Azithromycin (500 mg Erstdosis, danach 250 mg/Tag für vier Tage). Nach einer Woche konnte die Patientin in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden.
Fünf Tage später stellte sich die Patientin erneut vor mit einer proximalen tiefen Beinvenenthrombose rechts. Duplexsonographisch fand sich eine Thrombosierung der Vena femoralis superficialis und der Vena poplitea mit Ausdehnung bis crural und in die Venen des Tibialis-anterior-Gebiets. Es wurde eine Therapie mit Antikoagulation (Dalteparin und Vitamin-K-Antagonist) und lokaler Kompression begonnen.
In der Nachkontrolle vier Wochen später war die Patientin in gutem Allgemeinzustand. Ihre körperliche Belastbarkeit war nicht mehr pulmonal limitiert. Die Patientin schilderte, über drei Stunden wandern zu können, ohne Luftnot zu bekommen. Sie sei durch das rechte Bein im täglichen Leben noch eingeschränkt und etwas rascher ermüdbar als zuvor. Sie fühle sich im Allgemeinen jedoch wieder gesund. Eine Verlaufskontrolle der tiefen Venenthrombose nach vier Monaten zeigte eine Rekanalisation der tiefen Venen.

Kommentar

Mycoplasma pneumoniae ist eine der häufigsten Ursachen für ambulant erworbene Pneumonien mit einer Inzidenz von 7–20% [1]. Mykoplasmen kommen überall

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

Abbildung 1
Urinbefund der Patientin: deutliche makroskopische Rötung, im Sediment keine Erythrozyten nachweisbar.

vor und sind die kleinsten, selbst lebensfähigen Organismen. Es handelt sich um kurze Stäbchenbakterien. Da sie keine Zellwand haben, sind sie im Grampräparat nicht nachweisbar. Der Erreger ist von Mensch zu Mensch übertragbar und hochansteckend, die Inkubationszeit beträgt zehn Tage bis drei Wochen. Bei prinzipiell ganzjährigem Vorkommen findet die Mehrheit der Infektionen im Herbst und Winter statt. Wahrscheinlich entwickeln nur 3–10% der Infizierten eine Pneumonie. Es zeigt sich oft ein schleichender Beginn und Prodromi wie Kopfschmerzen, Malaise, erhöhte Körpertemperatur und Frösteln (jedoch selten Schüttelfrost). Der Verlauf ist meist benigne.

Die Pathogenität beruht auf einer sogenannten Tip-Struktur, über das die Mykoplasmen an Epithelzellen des Respirationstrakts anheften können. Nach Adhäsion an die Zellen werden diese und die Zilien durch produziertes Wasserstoffperoxid direkt geschädigt. Die Erreger sind auch intrazellulär zu finden. Andere Mechanismen beruhen auf Toxinen und Zytokinen. Man vermutet, dass die Virulenz auf einer Induktion pathologischer Immunreaktionen beruht, beispielsweise der Bildung von Autoantikörpern. Diese können, obwohl sie eigentlich gegen bakterielle Glycolipid-Antigene von *M. pneumoniae* gerichtet sind, mit Erythrozyten, Hirnzellen und weiteren Geweben kreuzreagieren. Die Mykoplasmenpneumonie kann mit einer autoimmunhämolytischen Anämie vom Kältetyp einhergehen, wobei die Oligosaccharide des I-Antigens auf Erythrozyten einen Rezeptor für *M. pneumoniae* darstellen [2]. Im Rahmen der Infektabwehr kommt es zu einer Boosterung der Autoanti-I-Antikörper [3]. Das I-Blutgruppen-Antigen wurde erstmals 1956 beschrieben. Eine N-Acetylglucosaminyltransferase führt von unverzweigten Oligosacchariden (i-Antigen) zu verzweigten Oligosaccharid-Verkettungen (I-Antigen), welche die Basis für spezifische Veränderungen bilden, die letztlich auch zu H-, A- und B-Antigenen auf den Erythrozyten und Gewebszellen führen. Bei Neugeborenen findet sich hauptsächlich das i-Antigen (Nabelschnur-/Cord-Zellen); mit enzymatischer Aktivität wird bei den meisten Menschen später auch das I-Antigen exprimiert. Die meisten Menschen haben auch anti-I-Kälteagglutinine (IgM), die bei tiefer Temperatur zu einer Agglutination führen, jedoch bei Körpertemperatur nicht reagieren und deshalb klinisch nicht relevant sind.

Eine Hämolyse lässt sich eine bis zwei Wochen nach Krankheitsbeginn im Labor bei über 50% der Patienten nachweisen (positiver Coombs-Test, erhöhte Retikulozytenzahl, Kälteagglutinine). IgM-Antikörper sind im Gegensatz zu den kleineren IgG aufgrund der grossen Pentamerstruktur in der Lage, Erythrozyten direkt zu vernetzen (Agglutination), was bei Kälte auch zu peripherer Durchblutungsstörung führen kann (Akrozyanose). Die Hämolyse erfolgt durch direkte Komplementaktivierung intravasal, nachweisbar durch den monospezifischen DAT für C3d. IgM lassen sich im DAT praktisch nie nachweisen. Die Hämolyse ist klinisch meist jedoch nicht relevant. Nebst seltenen Verläufen, wie dem hier beschrieben, bilden Patienten mit vorbestehenden Hämoglobinopathien eine wichtige Ausnahme. Die Bildung von Kälteagglutininen ist bei Kindern häufiger anzutreffen als bei älteren Patienten [4].

Insgesamt scheint *Mycoplasma pneumoniae* ein relativ harmloser Erreger zu sein. Einzelne fulminante Verläufe bis hin zur Ausbildung von hyalinen Membranen in der Lunge oder einer DIC und mit Komplikationen wie Thrombembolien, die zum Tod führen können, sind beschrieben. Für komplizierte Verläufe wie im geschilderten Fall gibt es keine Daten, welches Antibiotikum zu bevorzugen ist; auch die Therapiedauer ist nicht evaluiert. Von Experten wird eine Behandlung bis zur Erholung von den Symptomen empfohlen. Zur Begleittherapie existiert keine gesicherte Evidenz [5]. Lediglich in Fallberichten wird der Effekt von primär hochdosierter Steroidgabe bzw. auch Immunglobulinen oder einer Plasmapherese beschrieben. Supportiv sollen die Patienten gewärmt sowie Infusionen und Transfusionen nur vorgewärmt appliziert werden.

Korrespondenz:
Dr. med. Christian Schandl
Assistenzarzt Innere Medizin
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
christian.schandl[at]luks.ch

Literatur

1 Garbino J, Sommer R, Gerber A, Regamey C, Vernazza P, Genné D, et al. Prospective epidemiologic survey of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Switzerland. Int J Infect Dis. 2002;6:288–93.
2 Loomes LM, Uemura K, Childs RA, Paulson JC, Rogers GN, Scudder PR et al. Erythrocyte receptors for Mycoplasma pneumonia are sialylated oligosaccharides of Ii antigen type. Nature. 1984;307:560–3.
3 Feizi T, Loveless RW. Carbohydrate recognition by mycoplasma pneumoniae and pathologic consequences. Am J Respir Crit Care med. 1996;1954:5133–6.
4 Jacobs E. Serological Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Infections: A Critical Review of Current Procedures. Clin Infect Dis. 1993;17 Suppl 1:S79.
5 Jaime-Pérez JC, Rodriguez-Martinez M, Gomez-deLeon A, Tarin-Arzaga L, Gomez-Almaguer D. Current approaches for the treatment of autoimmune hemolytic anemia. Arch Immunol Ther Exp. 2013;61: 385–95.