

Mycoplasma pneumoniae-udløst autoimmun hæmolyse

Anne Lisbeth Bohr¹, Thomas Granum Aagaard², Henrik Birgens² & Christian Søborg³

KASUISTIK

1) Øre-næse-hals-afdelingen, Nordsjællands Hospital
2) Hæmatologisk Afdeling, Herlev Hospital
3) Infektionsmedicinsk Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2015;177:V03150207

Mycoplasma pneumoniae er en bakterie, som mangler cellevæg. Den er resistent over for betalaktamaseantibiotika, men følsom for makrolider. Den overføres ved dråbeåret smitte og spredes typisk på steder, hvor mange mennesker er tæt samlet. Inkubationstiden er 2-3 uger og organismen kan kultiveres fra sputum op til måneder efter klinisk effektiv behandling. Børn har tendens til at få øvre luftvejsinfektioner, mens ældre typisk får pneumoni. Infektionen er sjældent indlæggelseskrævende. Kardinalsymptomet er langvarig tør hoste.

I mindst 50% af infektionerne dannes der kuldeagglutinin, som i sjældne tilfælde kan forårsage klinisk betydende autoimmun hæmolytisk anæmi [1]. Her beskrives to patienter med *M. pneumoniae*-udløst autoimmun hæmolytisk anæmi.

SYGEHISTORIER

I. En 50-årig tidligere rask mand blev indlagt på en hæmatologisk afdeling efter to uger med vægttab, feber, træthed, hoste og dyspnø uden effekt af penicillin eller amoxicillin. Ved indlæggelsen var han dyspnøisk med en respirationsfrekvens på 36/min. En røntgenundersøgelse af thorax viste ingen samlede infiltrater. Paraklinisk blev der målt følgende værdier: leukocytter

50,7 mia./l med granulocytose, C-reaktivt protein (CRP) 127 mg/l, hæmoglobin 3,1 mmol/l, retikulocytter 63 mia./l, haptoglobin < 0,08 g/l, laktatdehydrogenase 2.280 E/l, bilirubin 67 mikromol/l. En direkte antiglobulintest (DAT) var positiv for anti-C3d og negativ for antiimmunglobulin (Ig)G. Kuldeagglutinininterniveauet blev målt til 2.048.

Patienten blev sat i behandling med clarithromycin, cefuroxim, prednisolon og initialt også rituximab. Han fik opvarmet blod, og stuen blev opvarmet til 30 °C. På dag tre var der en positiv polymerasekædereaktion (PCR) for *M. pneumoniae* i ekspektoratet. Patienten fik fortsat clarithromycin givet i.v. indtil dag fem, og hæmolyseaktiviteten aftog hurtigt. Han kunne udskrives med i alt ti dages peroral antibiotikakur.

II. En 47-årig tidligere rask kvinde blev indlagt på en infektionsmedicinsk afdeling. Hun var svært dyspnøisk og febril efter seks dages influenzalignende symptomer uden effekt af en penicillinur. Paraklinisk blev der målt følgende værdier: leukocytter 9,8 mia./l og CRP: 195. Der var normale værdier for hæmoglobin og P-bilirubin. En røntgenundersøgelse af thorax (**Figur 1**) viste infiltrater bilateralt, og hun blev sat i behandling med penicillin og clarithromycin givet i.v. Penicillinen blev seponeret, efter at der var en positiv PCR-reaktion for *M. pneumoniae*. Pga. manglende effekt på dag fem til lagde man ciprofloxacin for at undgå evt. makrolidresistens. På dag seks faldt hæmoglobinniveauet til 3,2 mmol/l og P-haptoglobinniveauet til 0,08 g/l. P-bilirubinniveauet steg til 78 mikromol/l og retikulocyt-niveauet til 29 mia./l. På mistanke om kuldeagglutinin-udløst autoimmun hæmolytisk anæmi, kom patienten i behandling med prednisolon og blev optransfunderet med opvarmet blod. Dagen efter blev blodprøverne testet DAT-positive for antiC3d og negative for anti-IgG. Der blev desuden målt et kuldeagglutinin-niveau på 256. På dag otte fik patienten knugende brystmerter og blev overflyttet til kardiologisk regi, hvor man diagnosticerede et iskæmiudløst type 2-akut myokardieinfarkt uden sequelae. Derefter aftog hæmolysen hurtigt, og på dag 15 kunne hun udskrives til ambulans kontrol. Ciprofloxacin blev seponeret på dag 14 og clarithromycin på dag 22. På dag 26 tog man en ny ekspektoratprøve, som viste makrolidresistente *M. pneumoniae*-bakterier.

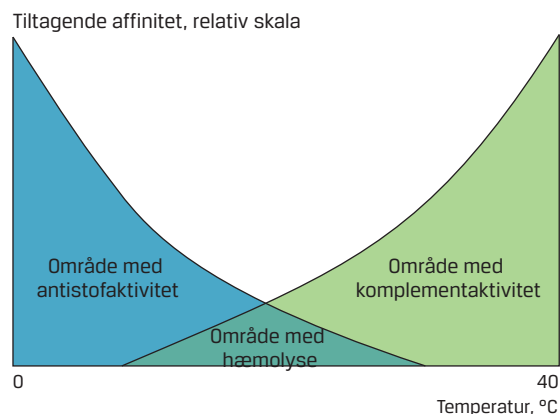
FIGUR 1

Røntgenbillede af thorax af patienten fra sygehistorie II.



 **FIGUR 2**

Skematisk illustration af termisk amplitude.



DISKUSSION

Ved autoimmun hæmolyse med kuldeantistoffer forekommer autoantistoffer med virkningsoptimum ved en temperatur $< 37^{\circ}\text{C}$, hyppigst rettet mod erythrocytanti-genet I/i. Som regel er der IgM- og sjældent IgG-antistoffer [2]. Hæmolysen sker dels intravaskulært pga. aktivering af den klassiske komplementkaskade, og dels ekstravaskulært som følge af binding til leverens Fc-receptorer [3]. Ved mistanke udføres DAT, der typisk er positiv for anti-C3d, men negativ for anti-IgG. IgM er svær at påvise, og der testes derfor ikke for anti-IgM. Om der in vivo er hæmolyse, afhænger af den termiske amplitude for antistoffet (Figur 2). Kuldeantistoffernes aktivitet tiltager med faldende temperatur, hvorimod aktiviteten af komplement aftager. Der kræves et overlap, før der ses hæmolyse. Ikke alle kuldeagglutininere har derfor biologisk betydning. Tilstanden ses bl.a. ved infektioner med *M. pneumoniae* og Epstein-Barr-virus. Behandlingen rettes mod den udløsende infektion og indebærer opvarmning af blod og omgivelser.

Den kliniske præsentation i de to sygehistorier var vidt forskellig, hvilket understreger vigtigheden af præcis mikrobiologisk diagnostik.

Makrolidresistens af *M. pneumoniae* ses sjældent i Danmark, men er et stigende problem, særligt i Asien, hvor man i undersøgelser har påvist resistens hos op til 90% hos børn [4] og 71% hos voksne [5]. Makrolidresistens undersøges ikke rutinemæssigt i Danmark, men kan være relevant ved manglende makrolid-behandlingsrespons.

SUMMARY

Anne Lisbeth Bohr, Thomas Granum Aagaard, Henrik Birgens & Christian Søborg:

Severe haemolysis caused by *Mycoplasma pneumoniae*
Ugeskr Læger 2015;177:V03150207

Mycoplasma pneumoniae is naturally resistant to beta-lactamase antibiotics but is sensitive to macrolides. Occasionally, infections with *M. pneumoniae* can lead to severe anaemia due to its ability to cause haemolysis when cold agglutination occurs. Increasing bacterial resistance to macrolid antibiotics is a growing concern worldwide. We present two cases where infection with *M. pneumoniae* caused severe haemolysis, one of which was macrolide-resistant.

KORRESPONDANCE: Anne Lisbeth Bohr.

E-mail: annebohr@hotmail.com

ANTAGET: 16. juni 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 19. oktober 2015

TAKSIGELSE: Radiologisk Afdeling, Herlev Hospital, takkes for udlevering af røntgenbilleder.

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Roelcke D. Cold agglutination. *Transfus Med Rev* 1989;2:140-66.
2. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood* 2013;122:1114.
3. Kirschfink M, Knoblauch K, Roelcke D. Activation of complement by cold agglutinins. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21:405-9.
4. Zhao F, Liu G, Cao B et al. Surveillance of macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae* in Beijing, China, from 2008-2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1521-3.
5. Yin YD, Cao B, Wang H et al. Survey of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* in adult patients with community-acquired pneumonia in Beijing, China. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013;36:954-8.