

27 Nur Asthma?

MARION CARSTENSEN, JÜRGEN AMBRASSAT,
BERNHARD ZÖLLNER, RAINER LAUFS, DIETRICH MACK

Klinische Präsentation

Ein 5-jähriges Mädchen wird bei seinem Kinderarzt wegen anhaltenden Hustens, der seit 3 Monaten besteht, sowie wegen Schnupfens vorgestellt. Fieber ist nicht vorhanden. Seit mehreren Monaten befinden sich Zwergkaninchen in der Wohnung. In der Familie sind Allergien bekannt, vor allem leidet die Mutter an einem atopischen Ekzem.

Untersuchungsbefunde

Die Untersuchung des Mädchens ergibt bei gutem altersentsprechendem Allgemeinzustand ein sehr rauhes Atemgeräusch, insbesondere expiratorisch, sowie ein fraglich verlängertes Expirium als Hinweis auf eine Atemwegsobstruktion.

Bei der *laborchemischen Untersuchung* sind folgende Parameter im Normbereich:

BSR, CRP, Immunglobuline der Klassen IgG, IgA und IgM, GGT, ALT, AST, Harnsäure, Kreatinin, Cholesterin, Triglyceride, Kalium, Natrium, Eisen, Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl sowie Hämoglobin, Hämatokrit, MCV, MCH, MCHC.

Im *Differenzialblutbild* fallen bei normalen Werten für Lymphozyten, Basophile und Neutrophile folgende pathologische Werte auf:

- Eosinophile 6% (Normwert 3%),
- Monozyten 11% (Normwert 5%).

Zum Ausschluss einer atypischen Pneumonie werden folgende serologische Parameter bestimmt:

	Aktueller Befund	Bewertung
Adenovirus-KBR	1:10	Unauffällig
RS-Viren-KBR	Negativ	
<i>Legionella pneumophila</i> IFT	1:64	Erhöht
<i>L.-bozemanii</i> -Antikörper	Negativ	
<i>L.-gormanii</i> -Antikörper	Negativ	
<i>L.-micdadei</i> -Antikörper	Negativ	
Chlamydien-KBR	1:20	Erhöht
<i>C.-trachomatis</i> -Antikörper	Negativ	
<i>C.-pneumoniae</i> -Antikörper	Negativ	
Mykoplasmen-KBR	1:40	Unauffällig

Ein weiterhin durchgeführter In-vitro-Allergietest (Radio-Allergo-Sorbent-Test, RAST) erbringt das folgende Ergebnis:

Allergen	RAST-Klasse	Allergen	RAST-Klasse
Bäume-Frühlüher	2	Schimmelpilzmischung	Negativ
Bäume-Spätblüher	2	Hausstaubmischung	Negativ
Kindernahrung	Negativ	Katzenepithelien	Negativ
Epithelienmischung	2	Pferdeepithelien	3
Federmischung	Negativ	Rinderepithelien	Negativ
Gräser-Frühlüher	4	Kaninchenepithelien	Negativ
Gräser-Spätblüher	4	Hundeepithelien	Negativ

Der IgE-Serumspiegel liegt bei 103 IU/ml (Referenz-Mittelwert: 25 IU/ml, obere Grenze: 120 IU/ml in der Altersklasse 4–6 Jahre).

? Fragen

1. Welche Verdachtsdiagnosen sind zu berücksichtigen?
2. Welche weiteren Untersuchungen sollten aufgrund der Befunde durchgeführt werden?
3. Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich zu diesem Zeitpunkt?

Weiterer klinischer Verlauf

Bei klinischem Verdacht auf eine bronchiale Hyperreagibilität wird das Mädchen zunächst mit Cromoglicinsäure-Nasenspray sowie Acetylcystein 100 mg Brausetabletten behandelt.

Differenzialdiagnostisch kommt eine akute Atemwegsinfektion in Betracht. Zur Abklärung der auffälligen ersten Serumprobe bezüglich Chlamydien und Legionellen wird eine serologische Verlaufskontrolle 19 Tage später durchgeführt. Der KBR-Titer für Chlamydien beträgt nun 1:10, es können auch in der 2. Serumprobe keine spezifischen Antikörper gegen *Chlamydia trachomatis* oder *Chlamydia pneumoniae* nachgewiesen werden. Der IFT-Titer für *Legionella pneumophila* bleibt unverändert bei 1:64. Obwohl weder für Chlamydien noch für Legionellen eine signifikante Titeränderung festgestellt werden kann, wird wegen der positiven Chlamydien-KBR ein direkter Chlamydiennachweis aus Rachenabstrichen durchgeführt: Mittels LCR kann keine *Chlamydia-trachomatis*-DNA in der Probe nachgewiesen werden. Auch der Nachweis von *Chlamydia trachomatis* durch Anzucht auf McCoy-Zellen bleibt negativ. Es gelingt jedoch die Anzüchtung von *Chlamydia pneumoniae* auf Hep-2-Zellen nach der ersten Zellkulturpassage (Abb. 1).

Bei fortbestehendem Husten, Rhinitis, leichter Rötung im Rachen und auskultatorisch abgeschwächtem Atemgeräusch rechts wird nun aufgrund der positiven *Chlamydia-pneumoniae*-Anzucht eine systemische Therapie mit Erythromycin-Trockensaft 3-mal 300 mg/Tag (45 mg/kgKG) eingeleitet. Fieber ist auch zu diesem Zeitpunkt nicht vorhanden. Nach einer Woche ist eine deutliche klinische Besserung feststellbar und nach 15 Tagen der antibiotischen Therapie sistiert auch der Husten. Es können auskultatorisch jedoch nach wie vor Zeichen einer Atemwegsobstruktion und mittelblasige Rasselgeräusche festgestellt werden.

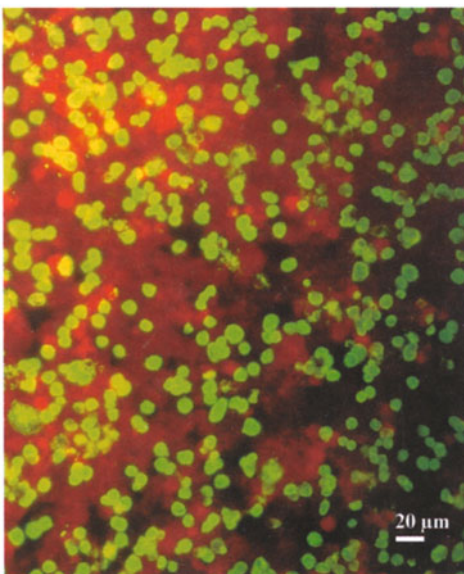


Abb. 1. Anzüchtung von *Chlamydia pneumoniae* auf Hep-2-Zellen: immunfluoreszenzmikroskopische Darstellung der Einschlusskörperchen durch FITC-gekoppelte monoklonale Antikörper gegen das Hauptmembranprotein von *Chlamydia pneumoniae* (IMAGEN *Chlamydia pneumoniae*, Dako)

Die leichte Erhöhung der eosinophilen Granulozyten ist auch Wochen später noch nachweisbar. Im weiteren Verlauf bleibt der Verdacht eines Asthma bronchiale bestehen. Eine Indikation zu Dauerbehandlung wird allerdings nicht gesehen.

! Diagnose

Akute Bronchitis durch *Chlamydia pneumoniae* mit begleitender bronchialer Hyperreagibilität

Diskussion

Akute Bronchitiden mit dem Leitsymptom Husten sind häufig viraler Genese (Tabelle 1). Als bakterielle Infektionserreger kommen v. a. *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* und *Chlamydia pneumoniae* in Betracht. Der Husten stellt das Hauptsymptom dar, ist unproduktiv und hält meist mehrere Wochen bis zu einem Monat an (Gwaltney 2000). Bei 25% der Kinder, bei denen Viren, Chlamydien oder Mykoplasmen als Ursache der Infektion der tiefen Atemwege gefunden werden, kommen Mischinfektionen mit *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus-influenzae*-Kapseltyp b vor (Sehrt 1991).

Als hinweisender laborchemischer Parameter für eine solche bakterielle Superinfektion gilt ein CRP-Spiegel >20 mg/dl (Peltola u. Jaakkola 1988).

Im vorliegenden Fall passen der subakute Verlauf und der lang anhaltende Husten über viele Wochen ohne Fieber zu einer *Chlamydia-pneumoniae*-Infektion. Dieser Erreger wird für ca. 10% der Pneumonien und ca. 5% der Bronchitiden bei Erwachsenen verantwortlich gemacht. Häufig verläuft die Infektion mit *C. pneumoniae* asymptomatisch oder milde. Bei klinischer Manifestation beginnt die Infektion der Atemwege meistens mit Pharyngitis und gelegentlich Heiserkeit. Im weiteren Verlauf tritt ein trockener, sehr hartnäckiger Husten auf. Fieber kann nur in seltenen Fällen beobachtet werden (Kuo 1995). Im Unterschied zu Infektionen mit anderen respiratorischen Erregern, verläuft die Infektion mit *C. pneumoniae* meistens sehr langwierig: bei Erstinfektion 2–10 Wochen, bei Reinfektion bis zu 25 Wochen (Freidank 1992).

Tabelle 1. Erregerspektrum bei Infektionen der tiefen Atemwege im Kindesalter. (Nach Isaacs 1983; Matsumoto 1991; Sehrt 1991)

Erreger	Häufigkeit (%)
Influenza- und Parainfluenzavirus	4–13
Adenovirus	1–7
Rhinovirus	5–31
Coronavirus	3–30
Respiratory-syncytial-Virus	20–28
Coxsackie-Virus	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5–10
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	6–12

Ob in dem vorliegenden Fall ein ätiologischer Zusammenhang zwischen der *C.-pneumoniae*-Infektion und den asthmatischen Beschwerden bestand, kann nicht endgültig geklärt werden. Eine Assoziation zwischen bestimmten Viren wie RSV, Parainfluenzavirus, Influenza-A- und B-Virus, Coronavirus, Adenovirus, Rhinovirus und Asthma wurde in der Literatur mehrfach gezeigt (Johnston 1995, 1996). Auch *C. pneumoniae* scheint eine asthmatische Symptomatik initiieren zu können (Hagiwara 1999; Hahn u. McDonald 1998; Miyashita 1998). Möglicherweise kann durch die akute Bronchitis der Beginn einer asthmatischen Erkrankung getriggert werden oder umgekehrt die Empfänglichkeit des respiratorischen Gewebes für Infektionserreger bei bronchialer Hyperreagibilität gesteigert sein.

Bei dem Kind des vorliegenden Falles besteht zwar eine gewisse Sensibilisierung gegenüber Gräsern, die eine bronchiale Hyperreagibilität bedingen könnte. Insgesamt jedoch ist die asthmatische Symptomatik mild und die Ergebnisse der allergologischen Diagnostik sprechen gegen eine atopische Erkrankung, sodass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Atemwegsinfektion und bronchialer Hyperreagibilität durchaus möglich ist.

Die *Therapie* der *C.-pneumoniae*-Infektion sollte über einen längeren Zeitraum erfolgen (Tabelle 2), da es sich gezeigt hat, dass bei zu kurzer Antibiotikatherapie die Infektion in vielen Fällen rezidiert oder persistiert. Auch die neueren Makrolide Azithromycin und Clarithromycin sind in der Regel wirksam gegen *C. pneumoniae*. Wenn nach einem Therapiezyklus weiterhin Symptome bestehen, sollte ein 2. Therapiezyklus erfolgen (Kuo 1995).

Retrospektiv konnten in beiden Serumproben der Patientin in einer serologischen Studie erhöhte Antikörpertiter der IgG-, IgA- und IgM-Klasse gegen gattungsspezifische Chlamydien-Antigene (Chlamydien-Lipopolysaccharide) nachgewiesen werden, was eindeutig für eine frische Infektion mit Chlamydien spricht. Dieser serologische Test stimmt gut mit der Referenzmethode, dem Mikroimmunfluoreszenztest (MIF), bei der Diagnostik von akuten *C.-pneumoniae*-Infektionen überein (Persson u. Haidl 2000). Da in den beiden Serumproben jedoch keine spezifischen Antikörper der Klassen IgG und IgA gegen *C. trachomatis* nachweisbar sind, kann eine aktive *C.-trachomatis*-Infektion bei dem Kind ausgeschlossen werden. Die serologische Konstellation bestätigt also, zusätzlich zu dem kulturellen Erregernachweis, die aktive *C.-pneumoniae*-Infektion.

Tabelle 2. Therapieschema der *Chlamydia-pneumoniae*-Infektion bei Erwachsenen. (Nach Kuo 1995)

Antibiotikum	Dosierung
Tetracyclin	500 mg 4-mal/Tag für 14 Tage
Doxycyclin	100 mg 2-mal/Tag für 14 Tage
Erythromycin	500 mg 4-mal/Tag für 14 Tage oder 250 mg 4-mal/Tag für 21 Tage

Literatur

- Freidank H (1992) Akute respiratorische Infektion durch *Chlamydia pneumoniae*. Dtsch Med Wochenschr 117: 187–191
- Gwaltney JM (2000) Acute Bronchitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases, 5th edn. Churchill Livingstone, Philadelphia, pp 703–705
- Hagiwara K, Ouchi K, Tashiro N, Azuma M, Kobayashi K (1999) An epidemic of a pertussis-like illness caused by *Chlamydia pneumoniae*. Pediatr Infect Dis J 18: 271–275
- Hahn DL, McDonald R (1998) Can acute *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection initiate chronic asthma? Ann Allergy Asthma Immunol 81: 339–344
- Isaacs D, Flowers D, Clarke JR, Valman HB, MacNaughton MR (1983) Epidemiology of coronavirus respiratory infections. Arch Dis Child 58: 500–503
- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al. (1995) Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9–11 year old children. BMJ 310: 1225–1229
- Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al. (1996) The relationship between upper respiratory infections and hospital admission for asthma: A time-trend analysis. Am J Respir Crit Care Med 154: 654–660
- Kuo C-C, Jackson LA, Campbell LA, Grayston T (1995) *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) Clin Microbiol Rev 8: 451–461
- Matsumoto I, Yoshida S, Takahashi K, Kawana R (1991) Virological surveillance of acute respiratory tract illness of children in Morioka, Japan I. Epidemiological patterns of infection with respiratory viruses over a 10-year period. Kansenshogaku-Zasshi 65: 423–432
- Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, Niki Y, Kawane H, Matsushima T (1998) *Chlamydia pneumoniae* and exacerbations of asthma in adults. Ann Allergy Asthma Immunol 80: 405–409
- Peltola H, Jaakkola M (1988) C-reactive protein in early detection of bacteremic vs. viral infections in immunocompetent and compromised children. J Pediatr 133: 641–646
- Persson K, Haidl S (2000) Evaluation of a commercial test for antibodies to the chlamydial lipopolysaccharide (MedacTM) for serodiagnosis of acute infections by *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) and *Chlamydia psittaci*. APMIS 108: 131–138
- Sehrt P, Zielen S, Rabenau H et al. (1991) Atypisches Erregerspektrum bei außerhalb der Klinik erworbenen Infektion der tiefen Atemwege im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 139: 602–606