

Choroba zimnych aglutynin w przebiegu zapalenia płuc u 15-letniej dziewczynki — opis przypadku

Cold agglutinin disease in the course of pneumonia in a 15-year old girl — Case Report

Marta Szablewska¹, Irena Wojsyk-Banaszak¹, Katarzyna Jończyk-Potoczna², Katarzyna Derwich³, Anna Mania⁴, Anna Bręborowicz¹

¹ Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Szpital Kliniczny im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, PL,

² Zakład Radiologii Pediatrycznej, Szpital Kliniczny UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, PL,

³ Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatrycznej, Szpital Kliniczny UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, PL,

⁴ Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, Szpital Kliniczny UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, PL

Streszczenie

Wstęp: *Mycoplasma pneumoniae* stanowi czynnik etiologiczny 40% pozaszpitalnych zapaleń płuc u dzieci. Zakażenie najczęściej dotyczy dróg oddechowych, u niektórych chorych występują objawy ze strony innych narządów i układów, w tym niedokrwistość autoimmunohemolityczna z zimnymi aglutyninami.

Opis przypadku: Dziewczynka 15-letnia została przyjęta do szpitala z powodu zapalenia płuc. W badaniach laboratoryjnych, z odchyleń, poza podwyższonymi wykładnikami stanu zapalnego, stwierdzono obniżenie liczby krwinek czerwonych i hematokrytu, przy prawidłowym stężeniu hemoglobiny. Wykluczono masywną hemolizę jako przyczynę niedokrwistości, natomiast wykazano dodatni odczyn Coombsa, a w rozmazie krwi obwodowej obecność skupisk pozlepianych erytrocytów. Badaniem serologicznym potwierdzono mykoplazmatyczne podłoże infekcji. Wyniki morfologii uległy znacznej poprawie po ogrzaniu próbki krwi. Rozpoznano niedokrwistość autoimmunohemolityczną z zimnymi aglutyninami w przebiegu zapalenia płuc o etiologii *Mycoplasma pneumoniae*.

Wnioski: Nieprawidłowe parametry czerwonokrwinkowe u dzieci z infekcją układu oddechowego powinny skłaniać do diagnostyki w kierunku mykoplazmatycznej etiologii zapalenia i poszukiwań zimnych aglutynin.

Słowa kluczowe: *Mycoplasma pneumoniae*, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, choroba zimnych aglutynin

Abstract

Background: *Mycoplasma pneumoniae* is a major cause of community acquired pneumonia in children, accounting for up to 40% of episodes. Patients usually present with respiratory manifestations, but extrapulmonary symptoms may also be present, among them autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinins.

Case Report: A 15-year-old girl was admitted to hospital due to pneumonia. Laboratory tests results revealed, elevated C-reactive protein serum concentration, decreased erythrocyte count and hematocrit and elevated MCH and MCHC values. Hemoglobin level was within the reference ranges. Additional tests ruled out massive hemolysis. However direct Coombs test was positive and peripheral blood smear showed agglutination of red blood cells. The infection was confirmed by elevated IgM levels. The results of the complete blood count performed after the blood sample had been warmed were close to normal. Thus diagnosis of autoimmune hemolytic anemia with cold agglutinins in the course of *Mycoplasma pneumoniae* infection was established.

Conclusions: *Mycoplasma pneumoniae* infection and cold agglutinins should be suspected in children with decreased red blood cells count in the course of respiratory tract infection.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, autoimmune hemolytic anemia, cold agglutinin disease

Otrzymano: 15-05-2016 → Zaakceptowano: 5-07-2016 → Opublikowano: 15-08-2016

✉ Marta Szablewska, Sekretariat Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Szpital Kliniczny UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, tel. 601 395 977, e-mail: mb.szablewska@gmail.com

Wstęp

Mycoplasma pneumoniae jest czynnikiem etiologicznym 10–20% wszystkich pozaszpitalnych zapaleń płuc, aż 40% zapaleń płuc u dzieci (najczęściej w wieku 4–15 lat) i 18% zapaleń płuc u dzieci wymagających hospitalizacji [1–3]. Przebieg kliniczny choroby może być zróżnicowany – od niegroźnie przebiegającej infekcji (w opracowaniach anglosaskich dla podkreślenia łagodnego jej przebiegu ukuto określenie „walking pneumonia” [3]), po ciężkie przypadki powikłane wysiękiem w jamie opłucnej, ropniem płuca, czy martwiczym zapaleniem płuc [1, 4–7]. W przebiegu ciężkich zapaleń płuc może dojść do rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych i późnych powikłań, jak rozstrzenia oskrzeli, czy włóknienie płuc. Zmiany radiologiczne oraz nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych układu oddechowego mogą się utrzymywać nawet kilka miesięcy po chorobie [8, 9]. Opisywano również przypadki powikłań śmiertelnych zarówno u dzieci jak i dorosłych [2].

Zakażenie *Mycoplasma pneumoniae* w 15–55% przypadków przebiega bezobjawowo. Objawy, jeśli występują, są najczęściej łagodne, obejmują kaszel (początkowo suchy, następnie produktywny), ból gardła, ból głowy, gorączkę i ogólne złe samopoczucie, mogą rozwijać się stopniowo i utrzymywać się przez kilka tygodni, a nawet miesięcy. Najczęstszą postacią zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci jest zapalenie tchawicy i oskrzeli. U większości choroba ulega ograniczeniu, jednak u niewielkiego odsetka (1 na 30 zakażonych), nawet pomimo leczenia antybiotykami makrolidowymi, zakażenie postępuje i dochodzi do zapalenia płuc. Okres wylegania zapalenia płuc wynosi 1 do 3 tygodni, zwykle po trwającym 1 do 3 dni okresie prodromalnym objawów zakażenia górnych dróg oddechowych. Najczęstszym objawem zapalenia płuc jest kaszel i gorączka. Często współistnieje zapalenie ucha środkowego, sporadycznie nieżyt nosa. U 75% pacjentów mogą występować zmiany osłuchowe w badaniu przedmiotowym: furczenia, rzężenia, trzeszczenia, świsty. Utrzymują się one zazwyczaj około 2 tygodnie, a nierzadko ponad miesiąc. U większości chorych objawy ustępują w ciągu dwóch do czterech tygodni, nawet jeśli początkowy efekt antybiotykoterapii jest niezadowalający. Zazwyczaj najdłużej utrzymuje się kaszel. U niemowląt *Mycoplasma pneumoniae* jest przyczyną około 5% zapaleń oskrzeli [1–3, 10, 11].

Obraz radiologiczny zapalenia płuc o etiologii *Mycoplasma pneumoniae* nie jest charakterystyczny. Zmiany zazwyczaj dotyczą jednego płuca, częściej płatów dolnych. W początkowym stadium choroby występują zmiany śródmiąższowe, z czasem pojawiają się zagęszczenia pęcherzykowe, czy obszary segmentowej niedodmy. Rzadko dochodzi do zajęcia całego płata. U 1/3 pacjentów można stwierdzić limfadenopatię wnęk, a u 20% płyn w jamie opłucnej [12].

W wyniku bezpośredniej inwazji patogenu lub zjawisk immunologicznych towarzyszących zakażeniu dochodzić może do zajęcia procesem chorobowym innych narządów i układów: zapalenia węzłów chłonnych, stawów, wątroby, kłębuszkowego zapalenia nerek, zmian skórnych (rumień, wysypki, zespół Stevens – Johnsona), a także zapalenia mózgu i opon mózgo-

wo – rdzeniowych, poprzecznego zapalenia rdzenia kręgowego, zespołu Guillain–Barre, zapalenia mięśnia sercowego, osierdza oraz zaburzeń hematologicznych, takich jak trombocytopenia, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, czy niedokrwistość hemolityczna [1–3, 13–17]. Objawy pozapłucne występują u 20% chorych hospitalizowanych z powodu zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* [2].

W przebiegu zakażenia wytwarzane są specyficzne przeciwciała klasy IgM, IgA i IgG skierowane przeciwko czynnikowi chorobotwórczemu, wykorzystywane w praktyce klinicznej w diagnostyce infekcji oraz heterogenna grupa przeciwciał o działaniu patogennym: zimne aglutyniny i przeciwciała przeciwko antygenom narządowym. Homologia sekwencji białek i glikolipidów obecnych na powierzchni *Mycoplasma pneumoniae* z białkami obecnymi w ludzkich tkankach prowadzić może na zasadzie mimikry molekularnej poprzez produkcję krzyżowo reagujących przeciwciał do reakcji autoimmunologicznych. Adhezyny bakteryjne wykazują homologię sekwencji aminokwasów z antygenem I glikoprotein i łańcucha węglowodanowego F1 erytrocytów, czy antygenami MHC II limfocytów [1, 2]. W przebiegu zakażenia mogą powstawać również kompleksy immunologiczne, a drobnoustroje działają mitogennie na limfocyty B i T, indukując reakcje autoimmunologiczne poprzez aktywację limfocytów T skierowanych przeciwko komórkom organizmu, czy poliklonalnych limfocytów B [2]. Niedokrwistość autoimmunohemolityczna wywołana obecnością zimnych aglutynin krzyżowo reagujących z czerwonymi krwinkami stanowi jedno z częstszych powikłań powstających w mechanizmie autoimmunologicznym w przebiegu zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*.

Przyczyną niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (NAIH) są patologiczne przeciwciała skierowane przeciw antygenowi I erytrocytów gospodarza. W zależności od optymalnej temperatury ich działania wyróżnia się NAIH z przeciwciałami typu ciepłego (najczęściej klasy IgG, o maksymalnej aktywności w temperaturze 37 st.C) i NAIH z przeciwciałami typu zimnego, nazywaną również chorobą zimnych aglutynin (najczęściej klasy IgM, o największej aktywności w temperaturze 4 st.C) [18, 19]. Przebieg hemolizy może być ostry lub przewlekły, nasilony lub łagodny, zależnie m.in. od typu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i podłoża autoagresji. W diagnostyce NAIH wykorzystuje się bezpośredni test antyglobulinowy, który pozwala wykryć przeciwciała lub składowe dopełniacza na powierzchni krwinek czerwonych pobranych od pacjenta. Krwinki umieszcza się w osoczu, którego przeciwciała wiążą ludzkie przeciwciała i białka komplementu (opłaszczające krwinki). W leczeniu NAIH typu ciepłego stosuje się glikokortykosteroidy. NAIH typu zimnego ma zwykle łagodniejszy przebieg i często wystarczającym postępowaniem jest unikanie ekspozycji na zimno i leczenie przyczyny choroby (zakażenia, rzadziej choroby limfoproliferacyjnej) [18].

Opis przypadku

Dziewczynka 15,5-letnia została przyjęta do Kliniki Pneumologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej z powo-

du niepowodzenia w leczeniu ambulatoryjnym (azytromycyna przez 6 dni, a następnie aksetyl cefuroksymu) trwającej od 11 dni infekcji układu oddechowego, która przebiegała z gorączką i suchym kaszlem. Dotychczas dziewczynka nie chorowała poważnie. Hospitalizowana była jednokrotnie w 4. r.ż. z powodu drgawek gorączkowych. Wywiad osobniczy i rodzinny w kierunku chorób układu oddechowego i alergicznych nie był obciążony.



Rysunek 1: Zdjęcie RTG klatki piersiowej wykonane przy przyjęciu dziewczynki do Kliniki. Zmiany miękkie w płacie dolnym lewego płuca z zatarciem zarysu lewej kopyty przepony

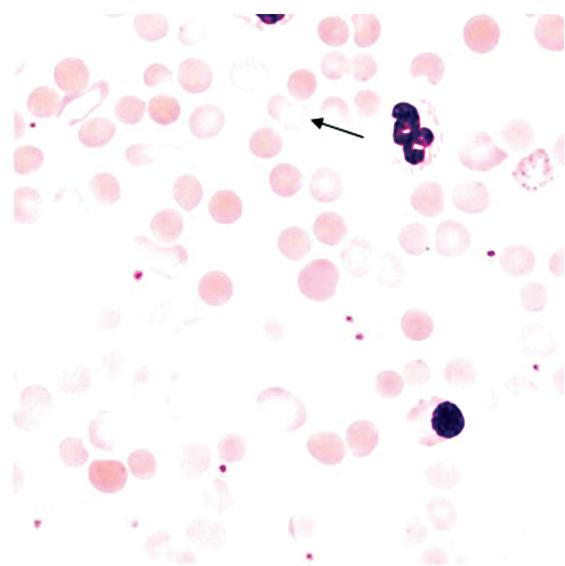
Stan kliniczny dziecka przy przyjęciu był wyrównany, temperatura ciała wynosiła 37,8 st.C, saturacja mierzona pulsoksymetrycznie podczas oddychania powietrzem atmosferycznym 97%, okresowo pacjentka prezentowała suchy kaszel. Dziewczynka nie zgłaszała zawrotów głowy ani męczliwości. W badaniu przedmiotowym stwierdzono skórę czystą, o wzmożonym uciepleniu, nos drożny, błonę śluzową gardła lekko zaczerwienioną, migdałki podniebienne niepowiększone, węzły chłonne dostępne badaniu palpacyjnemu niewyczuwalne, osłuchowo nad płucami szmer pęcherzykowy prawidłowy nad szczytami obu płuc, poniżej szmer pęcherzykowy osłabiony, dodatkowo nad lewym płucem poniżej kąta łopatki słyszalne liczne trzeszczenia, czynność serca miarowa 80/min., brzuch miękki, niebolesny przy palpacji, wątroba i śledziona niewyczuwalne.

W zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej uwidoczniło zmiany miękkie w płacie dolnym lewego płuca z zatarciem zarysu lewej kopyty przepony (rys. 1). W badaniu ultrasonograficznym klatki piersiowej stwierdzono rozległy naciek zapalny w lewym płucu (15x17 mm w LS9), obejmujący segmenty języczka z widocznym bronchogramem powietrznym; zmiany o charakterze „białego płuca” w płacie dolnym odpowiadające rozlanym zagęszczeniom śródmiąższowym, z obecnością licznych, bardzo drobnych podopłucnowych konsolidacji oraz niewielką ilością płynu w jamie opłucnej lewej (o grubości do 15 mm w linii pachowej tylnej). W prawym płucu sonograficznie uwidoczniło obszar konsolidacji (10x7 mm) obwodowo w PS10 z niewielką ilością płynu w prawej jamie opłucnej na tym poziomie o grubości 7 mm.

W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone

wykładniki stanu zapalnego CRP 6,2 mg/dl (N<0,5 mg/dl), fibrynogen 517 mg/dl (N:180–350 mg/dl). Wydolność oddechowa oceniana na podstawie badania gazometrycznego krwi włosniczkowej była w granicach normy. W morfologii całkowita liczba leukocytów i płytek krwi była prawidłowa, uwagę natomiast zwracały znaczne odchylenia w układzie czerwonym: erytrocyty 2,62 mln/ μ l (N:4,0–5,0 mln/ μ l), hematokryt 24,1% (N:37,0–47,0%), MCH 49,6 pg (N:27,0–34,0 pg), MCHC 53,9 g/dl (N:31,0–37,0 g/dl), RDW 15,7% (N:11,5–14,5%), przy prawidłowej wartości hemoglobiny (13,0 g/dl) i średniej objętości krwinki czerwonej (92,0 fl).

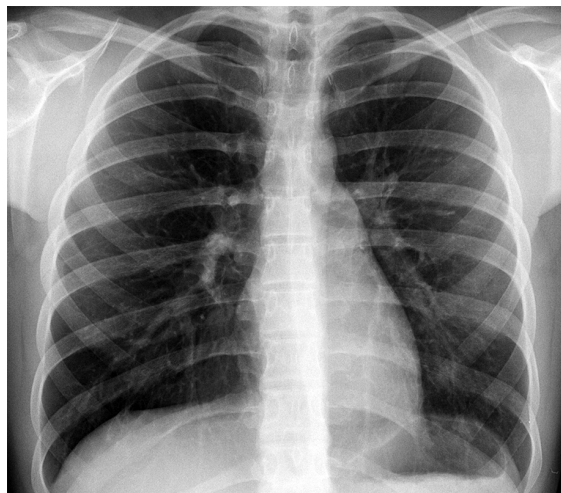
Wysunięto podejrzenie zapalenia płuc o etiologii mykoplazmatycznej. W leczeniu zastosowano antybiotykoterapię w oparciu o ceftriakson i klarytromycynę oraz leki przeciwgorączkowe. Monitorowano podstawowe parametry życiowe (saturacja, czynność serca, ciśnienie krwi), dziewczynka okresowo wymagała tlenoterapii biernej (przy saturacji 94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym), obserwowano również epizody tachykardii do 140/min. W drugiej dobie hospitalizacji pacjentka prezentowała rumień powierzchni dłoniowej rąk z towarzyszącym świądem, dolegliwości te ustąpiły po podaniu leku przeciwhistaminowego.



Rysunek 2: Rozmaz krwi obwodowej. Aglutynacja krwinek czerwonych

W morfologii wykonanej w drugiej dobie hospitalizacji niedokrwistość nasiliła się (erytrocyty 1,47 mln/ μ l, hematokryt 13,5%, MCH 80,3 pg, MCHC 87,4 g/dl; wartość hemoglobiny wynosiła 11,8 g/dl, przy normie 12,0–16,0 g/dl). Oznaczono stężenie bilirubiny całkowitej (0,33mg/dl; N:0,3–1,2 mg/dl) i bilirubiny pośredniej (0,27 mg/dl; N:0,2–0,8 mg/dl), aktywność aminotransferaz (AlAT 19 IU/l; N<23 IU/l, AspAT 36 IU/l; N<25 IU/l), haptoglobiny (372 mg/dl; N:30–200 mg/dl), LDH (253 IU/l; N<247 IU/l), żelaza (75 μ g/dl; N:50–120 μ g/dl). Podczas oznaczania grupy krwi stwierdzono dodatni bezpośredni odczyn Coombsa z odczynnikami anty-IgM. Po ogrzaniu próbki krwi do temperatury 37 st.C uzyskano istotną poprawę wyników morfologii: erytrocyty 3,56 mln/ μ l, hematokryt 32,4%, MCH 33,1 pg i MCHC 36,4 g/dl, hemoglobina 11,8 g/dl. W roz-

mazie krwi obwodowej ujawniono obecność skupisk pozlepianych erytrocytów (rys. 2), a minimalna oporność osmotyczna erytrocytów była obniżona (0,42%; N:0,48–0,54%). Rozpoznano wstępnie niedokrwistość autoimmunohemolityczną z zimnymi aglutyninami. W oczekiwaniu na wynik badania serologicznego w kierunku zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*, wobec niejasnej etiologii NAIH, która mogła zostać wywołana ekspozycją na cefalosporyny oraz podejrzenia reakcji alergicznej (świąd i rumień dłoni) zmodyfikowano antybiotykoterapię w oparciu o wankomycynę, zastosowano glikokortykosteroidy systemowe i zalecono unikanie przez dziewczynkę ekspozycji na zimno. Badaniem serologicznym potwierdzono zakażenie *Mycoplasma pneumoniae*, otrzymując dodatni wynik przeciwciał w klasie IgM 81,58 VE (N<9). Zakończono podawanie glikokortykosteroidów systemowych oraz wankomycyny (po 4 dobach stosowania), kontynuowano terapię antybiotykiem makrolidowym. W wyniku prowadzonego leczenia uzyskano poprawę stanu klinicznego dziecka, ustąpienie dolegliwości i zmian osłuchowych, a także normalizację biochemicznych wykładników stanu zapalnego i prawie całkowitą regresję zmian w obrazie radiologicznym płuc (rys. 3). Po 10 dniach leczenia szpitalnego dziewczynkę wypisano do domu z zaleceniem kontynuacji antybiotykoterapii w warunkach ambulatoryjnych. W kontrolnej morfologii wykonanej po 17 dniach leczenia (tydzień po zakończonej hospitalizacji) stwierdzono: erytrocyty 3,65 mln/ μ l, hematokryt 33,5%, hemoglobina 12,7 g/dl, MCH 80,3 pg, MCHC 87,4 g/dl, MCV 91,8 fl.



Rysunek 3: Zdjęcie RTG klatki piersiowej u pacjentki po 10 dniach leczenia. Prawie całkowita regresja zmian miąższowych

Dyskusja

Przedstawiamy przypadek zapalenia płuc o etiologii *Mycoplasma pneumoniae* powikłanego chorobą zimnych aglutynin. Zimne aglutyniny są wytwarzane w przebiegu wielu zakażeń o ostrym przebiegu; najczęstsze spośród nich to zakażenie *Mycoplasma pneumoniae* oraz wirusem Epsteina-Barr, rzadziej wirusem cytomegalii, różyczki, ospy i półpaśca, HIV, czy *Listeria monocytogenes* [20,21]. Ponad połowa osób chorych na myko-

plazmatyczne zapalenie płuc wytwarza zimne aglutyniny, które można wykryć we krwi od drugiego do czwartego – ósmego tygodnia choroby [22]. Uważa się, że stężenie zimnych aglutynin koreluje z ciężkością hemolizy oraz nasileniem zmian w mięszu płuc [1]. Przypadki objawowej, masywnej hemolizy występują jednak sporadycznie [1, 21–24].

Zimne aglutyniny to autoprzeciwciała klasy IgM reagujące z antygenem I obecnym na powierzchni krwinek czerwonych. Podobny antygen znajduje się w sialooligosacharydach pełniących funkcję receptora dla *Mycoplasma pneumoniae* na powierzchni urzęsionego nabłonka dróg oddechowych [14, 22, 24]. Przeciwciała klasy IgM, dzięki swojej wielkości i mnogości miejsc wiążących antygen, mogą wiązać dwa erytrocyty jednocześnie. Zjawisko to nazywane jest aglutynacją. Swoją nazwę „zimne aglutyniny” zawdzięczają temperaturze, w której ich aktywność jest największa: jest ona niższa niż temperatura ciała człowieka. Stąd też w warunkach in vitro krwinki zlepiają się podczas standardowej procedury badania krwi, w warunkach in vivo aglutynacja może natomiast zachodzić w obwodowych częściach ciała, gdzie temperatura jest nieco niższa, prowadząc do akrocyanozy koniuszka nosa, płatków uszu, dystalnych części palców dłoni i stóp, bólu i dyskomfortu podczas połykania zimnych napojów i pokarmów. Można przypuszczać, że zaczerwienienie dłoniowych powierzchni rąk, które pojawiło się w drugiej dobie hospitalizacji u opisywanej pacjentki mogło być spowodowane dystalnym zaburzeniem przepływu krwi związanym z aglutynacją krwinek.

Wyniki badań parametrów czerwonych krwinek w morfologii krwi u przedstawianej chorej były niewspółmierne do prezentowanych objawów. Obserwowaną w trakcie hospitalizacji okresową tachykardię tłumaczyć można nie tylko anemią, ale i podwyższoną temperaturą ciała, czy stresem związanym z hospitalizacją. Przeważała funkcja aglutynująca nad hemolityczną produkowanych immunoglobulin, ujawniająca się w czasie wykonywania badań morfologii krwi obwodowej w temperaturze niższej niż 37 st.C. Przeciwno nasilonej hemolizie świadczą: podwyższone stężenie haptoglobiny, prawidłowe stężenie bilirubiny całkowitej i niezwiązanej, hemoglobiny i żelaza w surowicy krwi, brak urobilinogenu w moczu.

Hemoliza w niedokrwistości hemolitycznej z przeciwciałami typu zimnego w przebiegu mykoplazmatycznego zapalenia płuc rzadko ma znamiona masywnego rozpadu erytrocytów. Antybiotyki makrolidowe prawdopodobnie nie mają bezpośrednio wpływu na przebieg powstających powikłań hematologicznych, jednak poprzez skrócenie czasu choroby znacząco ograniczają również czas procesu hemolitycznego [20, 22–24]. Glikokortykosteroidy i leki immunosupresyjne, szeroko stosowane w terapii NAIH typu ciepłego, a także w pierwotnej chorobie zimnych aglutynin, na ogół nie znajdują zastosowania w leczeniu NAIH typu zimnego w przebiegu zakażenia *Mycoplasma pneumoniae*. Zastosowanie ich u przedstawianej pacjentki odbyło się przed potwierdzeniem etiologii choroby, wobec podejrzenia reakcji alergicznej na podawane antybiotyki. Leczenie tego powikłania sprowadza się najczęściej do leczenia choroby podstawowej i unikania ekspozycji na zimno. Stan kliniczny pacjentki poprawiał się stopniowo, a po zaleceniu unikania ozię-

biania kończyn (dziewczynka nosiła skarpetki i rękawiczki, była ciepło okrywana, unikając obniżania temperatury w sali, w której przebywała) rumień na dłoniach nie nawrócił.

Na podkreślenie zasługuje fakt nieskuteczności terapii w warunkach ambulatoryjnych azytromycyną. Dopiero 14 dniowa kuracja w oparciu o klarytromycynę przyniosła poprawę. Makrolidy są lekiem z wyboru w zakażeniu *Mycoplasma pneumoniae* u dzieci, a oporność wobec tych antybiotyków jest bardzo rzadka [1, 2, 12, 13]. Opisywano szczepy odporne na erytromycynę in vitro, co pozostawało bez wpływu na skuteczność leczenia [2]. Trudno retrospektywnie ocenić, czy niepowodzenie leczenia wynikało ze zbyt krótkiego czasu terapii, czy jednoczesnego zakażenia innym patogenem wirusowym lub bakteryjnym. Przeciwno współistniejącemu zakażeniu paciorkowcowemu lub gronkowcowemu przemawia nie tylko brak potwierdzenia bakteriologicznego, ale również stosunkowo dobry stan ogólny pacjentki i umiarkowanie podwyższone laboratoryjne wykładniki stanu zapalnego. Nie można też wykluczyć, że obraz taki był konsekwencją stosowanych początkowo antybiotyków betalaktamowych i wankomycyny.

Inną przyczyną niepowodzenia początkowej terapii mógł być proces immunologiczny. W przebiegu ciężkich zakażeń może dochodzić do nasilenia procesu zapalnego pomimo stosowania celowanej antybiotykoterapii, a poprawę obserwuje się po zastosowaniu glikokortykosteroidów [10]. Uważa się, że za nasilenie zmian w mięszu płuc odpowiadają reakcje odporności komórkowej. W materiale uzyskanym z biopsji płuca u dorosłych chorych na mykoplazmatyczne zapalenie płuc opisywano obrzęk ścian oskrzeli, okołoskrzelowe nacieki z komórek jednojądrzastych, wysięk, oraz obecność neutrofilii, limfocytów i złuszczonej komórki nabłonka w świetle oskrzelików [2].

W przebiegu reakcji zapalnej w odpowiedzi na zakażenie *Mycoplasma pneumoniae* dochodzi do infiltracji mięszu płuc przez limfocyty i komórki plazmatyczne, ich proliferacji, wytwarzania przeciwciał i cytokin: kachektyny, interleukiny 1, 5 i 6. Również drobnoustroje wytwarzają mediatory, między innymi lipopeptyd 2 aktywujący makrofagi (macrophage – activating lipopeptide 2), które stymulują makrofagi do wytwarzania czynników chemotaktycznych dla limfocytów T (m.in. interleukiny: 2, 8 i 18). Proces zapalny może doprowadzić do wyzdrowienia, albo nasilić się w sposób niekontrolowany i wywołać dodatkowe zniszczenia mięszu płuca [2].

Podanie glikokortykosteroidów z powodu podejrzanej reakcji nadwrażliwości na antybiotyki przyczyniło się prawdopodobnie do poprawy stanu ogólnego i ustępowania zmian w płucach oraz zaburzeń parametrów hematologicznych.

Powyższy opis wskazuje, że warto niekiedy rozważyć dłuższe leczenie antybiotykiem makrolidowym lub zmianę antybiotyku na inny z tej samej grupy, pomimo niedostatecznej skuteczności początkowego leczenia, jeśli obraz kliniczny lub badania dodatkowe wskazują na zakażenie patogenem atypowym.

Wnioski

Znaczna niedokrwistość u dzieci z infekcją układu oddechowego, szczególnie z towarzyszącymi umiarkowanie podwyższonymi laboratoryjnymi wykładnikami stanu zapalnego oraz objawami ze strony innych narządów i układów, powinna skłaniać do diagnostyki w kierunku mykoplazmatycznej etiologii zapalenia i poszukiwań zimnych aglutynin.

Bibliografia

- Cherry J.D. *Mycoplasma and Ureaplasma infections*. [w:] Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler-Harrison G.J. et al., red., *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, tom 2, strony 2685–2714. Saunders Elsevier, 6. wydanie, 2009.
- Waites K.B. *New Concepts of Mycoplasma pneumoniae Infections in Children*. Pediatric Pulmonology, 2003. 36:267–78.
- Waites K.B. i Talkington D.F. *Mycoplasma pneumoniae and Its Role as a Human Pathogen*. Clinical Microbiology Reviews, 2004. 17(4):697–728.
- Light M.J. *Pneumonia*. [w:] Light M.J., red., *Pediatric Pulmonology. Policy of the American Academy of Pediatrics*, strony 392–421. American Academy of Pediatrics, 2011.
- Leonardi S., del Giudice M.M., Spicuzza L. et al. *Lung abscess in a child with Mycoplasma pneumoniae infection*. Eur J Pediatr., 2010. 169(11):1413–15.
- Hacimustafaoglu M., Celebi S., Sarimehmet H. et al. *Necrotizing pneumonia in children*. Acta Pediatr., 2004. 93(9):1172–7.
- Ruffini E., De Petris L., Candelotti P. et al. *Lung abscess in a child secondary to Mycoplasma pneumoniae infection*. La Pediatria Medica e Chirurgica (Medical and Surgical Pediatrics), 2014. 36:87–9.
- Kim C.K., Chung C.Y., Kim J.S. et al. *Late abnormal findings on high – resolution computed tomography after Mycoplasma pneumoniae*. Pediatrics, 2000. 105:372–8.
- Marc E., Chaussain M., Moulin F. et al. *Reduced lung diffusion capacity after Mycoplasma pneumoniae pneumonia*. Pediatr Infect Dis J., 2000. 19:706–10.
- Lee K.Y., Lee H.S. i Hong J.H. et al. *Role of prednisolone treatment in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children*. Pediatr Pulmonol, 2006. 41:263–8.
- Youn Y.S. i Lee K.Y. *Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children*. Korean J Pediatr., 2012. 55:42–7.
- Shehab Z.M. *Mycoplasma infections*. [w:] Taussig L.M. i Landau L.I., red., *Pediatric respiratory medicine*, strony 615–20. Mosby Elsevier, 2008.
- Harris M., Clark J., Coote N. et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. Thorax, 66: ii1–ii23, 2011.
- Cimolai N. *Mycoplasma Pneumoniae Respiratory Infection*. Pediatrics in review, 1998. 19:327–30.
- Korzon M. *Atypowe zapalenia płuc u dzieci i młodzieży*. Forum Medycyny Rodzinnej, 2009. 2:92–8.
- Waites K.B., Simecka J.W., Talkington D.F. et al. *Pathogenesis of Mycoplasma pneumoniae infections: adaptive immunity, innate immunity, cell biology and virulence factors*. [w:] Schmidt A. et al., red., *Community-Acquired Pneumonia*, strony 183–201. Birkhauser, 2007.
- Gursel O., Altun D., Avni Atay A. et al. *Mycoplasma pneumoniae Infection Associated With Pancytopenia A Case Report*. J. Pediatr. Hematol. Oncol., 2009. 31(10):760–2.

18. Michalewska B. *Niedokrwistości autoimmunohemolityczne – znaczenie szczegółowej diagnostyki laboratoryjnej w rozpoznawaniu rzadkich przypadków*. Acta Haematologica Polonica, 2009. 2:463–7.
19. Fabijańska-Mitek J. *Serologiczne cechy klinicznie istotnych zimnych aglutynin*. Acta Haematologica Polonica, 2002. 3:285–91.
20. Swiecicki P.L., Hegerova L.T. i Gertz M.A. *Cold agglutinin disease*. Blood, 2013. 122(7):1114–21.
21. Wang J.L., Ho M.Y. i Shen E.Y. *Mycoplasma pneumoniae infection associated with hemolytic anemia – report of one case*. Acta paediatrica Taiwanica, 2004. 45(5):293–5.
22. Fahmi Y.K. i Mohamed A. *Mycoplasma pneumoniae Associated with Severe Autoimmune Hemolytic Anemia: Case Report and Literature Review*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2009. 13(1):77–9.
23. Kurugol Z., Onen S.S. i Koturoglu G. *Severe Hemolytic Anemia Associated with Mild Pneumonia Caused by Mycoplasma pneumoniae*. Case Reports in Medicine, 2012. 2:1–3.
24. Daxbock F., Zedtwitz-Liebenstein K., Burgmann H. *et al. Severe hemolytic anemia and excessive leukocytosis masking mycoplasma pneumoniae*. Ann. Hematol., 2001. 80:180–2.

Wkład autorów/authors' contribution: Marta Szablewska – redakcja artykułu, zebranie bibliografii; Irena Wojsyk-Banaszak – redakcja artykułu, zebranie bibliografii; Katarzyna Jończyk-Potoczna – analiza zdjęć rentgenowskich, nadzór merytoryczny; Katarzyna Derwich – analiza obrazu rozmazu mikroskopowego krwi obwodowej, nadzór merytoryczny; Anna Mania – nadzór merytoryczny; Anna Bręborowicz – nadzór merytoryczny