

Mycoplasmen-assoziierte Haut- und Schleimhautveränderungen

Mycoplasma-associated Rash and Mucositis

Autoren

K. Blau, S. Abraham, S. Heyne, B. Hägele, A. Bauer, U. Proske, S. Beisert, C. Günther

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0589-4731> |

Akt Dermatol 2018; 44: 260–264

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Anschrift

Dr. med. Kristin Blau, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
kristin.blau@uniklinikum-dresden.de

ZUSAMMENFASSUNG

Im Zusammenhang mit einer Mycoplasma pneumoniae-Infektion können erosive Haut- und Schleimhautveränderungen auftreten. Diese wurden als Erythema multiforme, Steven-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse beschrieben.

In den meisten Fällen dominiert eine ausgeprägte Mukositis, wohingegen die Hautveränderungen des restlichen Integuments meist nur sehr spärlich auftreten und als atypische Kokarden beschrieben werden.

Einige Autoren postulieren ein eigenständiges dermatologisches Krankheitsbild, das durch Mycoplasma pneumoniae induziert wird und vordergründig zu einer Mukositis mit diskreter Beteiligung der Haut und Augen führen kann.

Wir stellen zwei Kasuistiken vor, welche im Rahmen einer nachgewiesenen MP-Pneumonie ausgeprägte Hautveränderungen aufwiesen, die nicht eindeutig einem Erythema multiforme oder Steven-Johnson-Syndrom zugeordnet wer-

den konnten. Beide Patienten gaben an, initial Erkältungssymptome bemerkt zu haben, welche auch medikamentös behandelt wurden, sodass auch eine Medikamentennebenwirkung nicht ausgeschlossen werden konnte.

Unter der Therapie mit systemischen Kortikosteroiden, Antibiotika bei Nachweis von MP und intensiver Lokalthherapie zeigten sich die Hautveränderungen komplett rückläufig. Die Beschreibung dieser beiden Fälle fügt sich in die Reihe des neu definierten dermatologischen Krankheitsbildes bei einer Mycoplasma pneumoniae-Infektion.

ABSTRACT

In correlation to Mycoplasma pneumoniae infection erosive rash and mucocutaneous eruptions can occur. They were described as Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndrome or toxic epidermal necrolysis. In most cases a prominent mucositis is found whereas only sparse cutaneous involvement described as atypical targets is seen.

Some authors postulate a distinct dermatological syndrome induced by Mycoplasma pneumoniae presenting with predominating mucositis and little involvement of skin and eyes.

We introduce two cases presenting with skin eruptions during MP-pneumonia which could not be definitely classified Erythema multiforme or Stevens-Johnson-syndrome. Both patients reported common cold symptoms treated with several medications for which reason an adverse drug reaction could not be excluded.

During treatment with systemic corticosteroids, antibiotics after verification of MP and intense topical treatment the skin eruptions resolved completely.

The presentation of these two cases joins in the line of this new defined dermatological syndrome associated with a Mycoplasma pneumoniae infection.

Einleitung

Mycoplasma pneumoniae (MP) ist ein häufiger Erreger der atypischen Pneumonie bei Kindern und jungen Erwachsenen [1,2,3].

Im Rahmen der Erkrankung treten Hauterscheinungen bei bis zu 25% der Patienten auf und werden meist dem Erythema multiforme (EM), dem Steven-Johnson-Syndrom (SJS) oder der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) zugeordnet [1,4].

Dabei werden nicht selten inkomplette klinische Verläufe mit vordergründiger Mukositis beschrieben, welche als inkomplettes Stevens-Johnson-Syndrom, Fuchs-Syndrom oder MP-assoziierte Mukositis bezeichnet werden [5,6]. Diese Entität definierten Canavan et al. als ein neues Krankheitsbild: *Mycoplasma-induced rash and mucositis* [6].



► **Abb. 1** Patient 1. **a** Blepharokonjunktivitis, **b** Erosionen der Mundschleimhaut, **c** diskrete atypische Kokarden, **d** großflächige Erosionen scrotal.

Kasuistik

Fall 1

Anamnese

Ein 21-jähriger Patient wurde bei Verdacht auf ein Steven-Johnson-Syndrom in unsere Klinik verlegt. 10 Tage zuvor bemerkte der Patient erstmals Fieber sowie eine Allgemeinzustandsverschlechterung, welche er mit einem Medikament gegen Erkältungssymptome (bestehend aus Ascorbinsäure, Chlorphenaminmaleat, Koffein und Paracetamol) behandelte. Vier Tage nach Erkrankungsbeginn traten Bläschen im Bereich der Mundschleimhaut und später auch im Genitalbereich auf. Initial wurde bei Verdacht auf eine generalisierte Herpes-Infektion eine Therapie mit Aciclovir eingeleitet. Zusätzlich wurde aufgrund der Allgemeinzustandsverschlechterung mittels Röntgen-Thorax-Aufnahme eine Pneumonie diagnostiziert und eine antibiotische Therapie mit Cefuroxim begonnen.

Aufnahmebefund

Bei der körperlichen Untersuchung fanden sich im Bereich des gesamten Integuments disseminierte, bis zu 2 cm durchmessende, erythematöse, randbetonte, mild infiltrierte Makulae (► **Abb. 1 a**). Im Bereich der Lippen, des Naseneingangs sowie der Mundschleimhaut fanden sich ausgeprägte Erosionen und hämorrhagische Krusten auf einem Enanthem, die Augenlider und Konjunktiven beidseits waren gerötet im Sinne einer Blepharokonjunktivitis (► **Abb. 1 b, c**). Die Skrotalhaut zeigte sich

stark erythematös mit großflächigen, nässenden, teils schmierig belegten Erosionen (► **Abb. 1 d**).

Diagnostik

Bei der Erstvorstellung fanden sich laborchemisch eine Leukozytose (14,8 Gpt/l, Ref.: 3,8 – 9,8) sowie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP, 241,5 mg/l, Ref.: <5). Serologisch war Mycoplasma pneumoniae-IgG (19,4 VE) sowie MP-IgM (15,9 VE) positiv (MP-IgA negativ), passend zu einer akuten Infektion. Im Röntgen-Thorax fand sich eine fleckige, konfluierende Transparenzminderung im rechten Unterfeld passend zu einer Pneumonie.

Zusätzlich erfolgte die Entnahme einer Probebiopsie einer repräsentativen Läsion vom rechten Oberarm. Histologisch fanden sich eine vakuoläre Degeneration des Stratum basale sowie eine subepidermale Spaltbildung mit nekrotischer Epidermis und geringe perivaskuläre und subepidermale lymphohistiozytäre Entzündungszellinfiltrate mit leichtem Epidermotropismus im Bereich des oberen Koriums.

Therapie

Bei Verdacht auf ein Steven-Johnson-Syndrom wurde im Verlauf eine Therapie mit 200 mg Prednisolon täglich intravenös begonnen und schrittweise reduziert. Die Mycoplasma pneumoniae-Pneumonie wurde für insgesamt 2 Wochen mit Cefuroxim 1,5 g dreimal täglich intravenös behandelt.

Localtherapeutisch erhielt der Patient im Bereich der Augen Gentamicin- und Dexamethason-haltige Augentropfen sowie



► **Abb. 2** Patient 2. **a** diskrete Konjunktivitis, **b** atypische Kokarde pectoral, **c** und **d** großflächige Erosionen der Mundschleimhaut.

Tränenersatzmittel. Zusätzlich wurden für die Erosionen der Mundschleimhaut Kortikosteroid- und Lidocain-haltige Mundspüllösungen sowie Distelöl zur Pflege angeordnet. Für die Nasenschleimhaut wurde lediglich eine Dexpanthenol-haltige Pflege verwendet. Am Körper erfolgte eine Lokaltherapie mit Klasse-III-Steroiden (Mometason) in Kombination mit Octenidin in ausschleichender Dosierung.

Verlauf

Unter der Therapie heilten Pneumonie und Hautveränderungen nach 6 Wochen im Anschluss an den 14-tägigen stationären Aufenthalt ab.

Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs der klinischen Symptome mit der Einnahme des Medikamentes gegen Erkältungssymptome wurde differenzialdiagnostisch an eine Medikamentenunverträglichkeit als Ursache der Hautveränderungen gedacht. Es erfolgte 4 Monate später eine allergologische Diagnostik gegen die enthaltenen Inhaltsstoffe sowie gegen weitere Analgetika, Cefuroxim und Aciclovir. Hierbei fanden sich weder Typ-I- noch Typ-IV-Sensibilisierungen und auch in den anschließend erfolgten Provokationstestungen wurden Aciclovir, Cefuroxim sowie Metamizol als Ausweichanalgetikum gut vertragen.

Fall 2

Anamnese

Ein 16-jähriger Patient berichtete über einen grippalen Infekt mit Halsschmerzen, Fließschnupfen und Reizhusten seit 1 Woche. Ambulant erfolgte die Therapie mit Penicillin V, Metamizol und Chlorhexidin-Mundspüllösung. Wenige Tage später traten Aphten im Mundraum sowie Schluckbeschwerden auf. Zusätzlich bildeten sich am Stamm disseminiert multiple kleine Bläschen, umgeben von einem Erythem, sowie eine Konjunktivitis. Bei Verdacht auf ein Erythema exsudativum multiforme mit Beteiligung der Konjunktiven und der Mundschleimhaut erfolgte die stationäre Aufnahme in unsere Klinik.

Aufnahmebefund

Bei der körperlichen Untersuchung fanden sich am Stamm sowie vereinzelt auch im Bereich der Extremitäten zahlreiche bis zu 3×2 cm messende, kokardenartige, erythematöse, infiltrierte Plaques und Erosionen (► **Abb. 2 b**). Im Bereich der Lippen und Mundschleimhaut zeigten sich multiple, fibrinbelegte Erosionen und hämorrhagische Krusten (► **Abb. 2 c, d**). Auch waren Schleimhautblutungen im Bereich der Rachenmandel und Mundhöhle sowie Erosionen im Bereich der Lippen, des Zungengrundes, des Hypopharynx und der Epiglottis zu finden. Auch die Lidränder waren leicht gerötet, die Veränderungen im Bereich der Konjunktiven waren bereits rückläufig (► **Abb. 2 a**). Die Genitalhaut war unauffällig.

Diagnostik

Laborchemisch fanden sich eine ausgeprägte Leukozytose (17,64 Gpt/l, Ref.: 3,8–9,8) sowie ein leicht erhöhtes CRP (45,9 mg/l, Ref.: <5). Serologisch waren sowohl IgG und IgA von *Chlamydia pneumoniae* als auch *Mycoplasma pneumoniae*-IgG (13,9 VE) und -IgM (25,2 VE) positiv. IgA war sowohl bei *Chlamydia pneumoniae* als auch bei MP negativ. Diese Befunde sind mit einer akuten oder kürzlich zurückliegenden Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* sowie mit einer akuten Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* vereinbar.

Radiologisch fanden sich keine Hinweise auf pneumonische Infiltrate.

Therapie

Therapeutisch erfolgte initial eine orale Therapie mit 150 mg Prednisolon täglich, welche schrittweise über 5 Wochen reduziert wurde. Aufgrund der Infektion mit MP erfolgte eine Therapie mit Doxycyclin 100 mg zweimal täglich oral für 14 Tage.

Lokaltherapeutisch erhielt der Patient eine Prednisolon-haltige Creme im Bereich von Lippen und Konjunktiven sowie zusätzlich eine symptomatische Therapie mit antiseptischen und analgetischen Mundspüllösungen sowie Dexamethason-Augentropfen. Die Körperläsionen wurden mit Klasse-III-Kortikosteroiden behandelt.

Verlauf

Nach einem 5-tägigen stationären Aufenthalt wurde der Patient in deutlich gebesserter Haut- und Allgemeinzustand in die ambulante Weiterbehandlung entlassen.

Diskussion

Hautveränderungen im Rahmen einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* treten häufig bei Kindern und jungen Erwachsenen im Alter zwischen 5 und 35 Jahren auf und werden meist als EM, SJS oder TEN beschrieben [1,2,4]. Während das Stevens-Johnson-Syndrom zumeist Medikamenten-assoziiert beschrieben wird, tritt das Erythema multiforme eher im Rahmen einer Infektionserkrankung auf [7].

Das SJS wird bei 1–5% der *Mycoplasma pneumoniae*-Erkrankungen beobachtet [1]. Definiert wird das klinische Bild SJS als großflächige, erythematöse Makulae oder flache, atypische Kokarden, welches bei Befall einer Körperoberfläche über 30% als toxische epidermale Nekrolyse bezeichnet wird [8]. Beim Vollbild des SJS sind neben der Mundschleimhaut bei $\frac{3}{4}$ der Patienten das Genitale und bei $\frac{2}{3}$ der Patienten die Augen betroffen [1]. Der Übergang zur toxischen epidermalen Nekrolyse mit großflächigen Ablösungen der Epidermis ist aufgrund der signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität gefürchtet [7].

Im Gegensatz dazu werden beim Erythema multiforme häufig deutlich mildere Verläufe beschrieben [7]. Das EM ist meistens mit einer Herpes-Simplex-Infektion assoziiert und tritt durch klassische Kokarden im Bereich der Extremitäten in Erscheinung.

Die Hautveränderungen bei einer Infektion mit MP werden meist als atypische Kokarden oder vesikulo-bullöse Makulae beschrieben und unterscheiden sich von den klassischen Befun-

den bei EM und SJS. Von Canvan et al. wurde dieses Krankheitsbild als *Mycoplasma-induced rash and mucositis* (MIRM) beschrieben [6]. Es tritt v.a. bei jungen männlichen Patienten mit prominenter Beteiligung der Mundschleimhaut auf. Am Integument findet sich ein diskreter Befund, der zwischen milden vesikulo-bullösen Plaques, Makulae und atypischen Kokarden variiert und mit einer sehr guten Prognose einher geht [6].

Hierbei fanden sie in 94% der Fälle eine Beteiligung der Mundschleimhaut sowie bei über 80% eine Augenbeteiligung in Form von purulenten Konjunktividen sowie Lidödemen. Der Urogenitaltrakt war in 62% der Fälle betroffen [6].

Die Hautveränderungen bei unseren beiden Patienten im Zusammenhang mit der MP-Infektion sowie Alter, Geschlecht und Krankheitsverlauf passen zu dem beschriebenen Krankheitsbild des *Mycoplasma-induced rash and mucositis*. Insgesamt handelte es sich um milde bis moderate Verläufe, welche jedoch vergleichsweise rasch auf die Therapie angesprochen haben.

Die atypische Pneumonie durch *Mycoplasma pneumoniae* geht mit Atembeschwerden, Abgeschlagenheit, Fieber und Allgemeinzustandsverschlechterung einher [3]. Die *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen werden i.d.R. mit Tetracycline- und Makrolid-Antibiotika behandelt. Bei Kindern werden Erythromycin und Azithromycin empfohlen [1]. Aufgrund der zusätzlich bestehenden Hautveränderungen erhalten die meisten Patienten eine immunsuppressive Therapie mit intravenösen oder oralen Kortikosteroiden (bis zu 1 mg pro Kilogramm Körpergewicht) [2]. Weiterhin wurden in einigen Fällen intravenöse Immunglobuline (IVIG) angewendet, in Einzelfällen sogar Plasmapherese. Eine eindeutige Evidenz für die Therapie liegt jedoch leider nicht vor [4,6].

Aufgrund des zeitlichen Zusammenhangs des Auftretens der Hautveränderungen mit der Einnahme verschiedener Medikamente muss differenzialdiagnostisch auch an Medikamenten-vermittelte Hautveränderungen gedacht werden. So konnte auch bei Krankheitsbildern wie dem SJS eine zellvermittelte Spät-Typ-Immunreaktion gegen bestimmte Medikamente als Auslöser nachgewiesen werden [9]. Und auch bei einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* konnte gezeigt werden, dass die Funktion regulatorischer T-Zellen gehemmt wird, sodass die Entstehung unerwünschter Medikamentennebenwirkungen begünstigt wäre [9].

Dennoch erschien beim typischen klinischen Bild des *Mycoplasma-induced rash and mucositis* in beiden beschriebenen Fällen die Medikamentenunverträglichkeit als unwahrscheinliche Ursache und ließ sich auch durch Haut- und Provokationstests nicht bestätigen.

Zur Genese der Hautveränderungen bei einer Infektion mit *Mycoplasma pneumoniae* werden Immunkomplex-vermittelte Gefäßschädigungen, zellulär vermittelte Immunantworten, aber auch zytotoxische Epithelschäden diskutiert [1]. Neben dem Erythema multiforme werden bei MP-Infektionen auch das Auftreten einer leukozytoklastischen Vaskulitis, die Purpura Schönlein-Henoch und die Urtikaria-Vaskulitis beobachtet, sodass Immunkomplex-vermittelte Erkrankungen denkbar sind [1].

Auch der Mechanismus der autoimmunen molekularen Mimikry könnte der Pathogenese der Hautveränderungen zugrunde liegen: Bei dem *Mycoplasma pneumoniae*-assoziierten Guillain-Barré-Syndrom konnten Autoantikörper gegen eine Komponente des zerebralen Myelins, die Galactocerebroside, nachgewiesen werden [1]. Antikörper gegen Mycoplasmen-adhäsine, die im Serum betroffener Patienten nachgewiesen wurden, zeigten Kreuzreaktivität mit eukaroten intrazellulären Antigenen, was die Ausbildung erosiver Hautveränderungen unterstützen könnte [10].

Aufgrund des klinischen Bildes, welches sich von dem des klassischen SJS oder EM unterscheidet, und des vergleichsweise milden Verlaufes kann die Definition eines bei *Mycoplasma pneumoniae*-Infektionen typischen dermatologischen Krankheitsbildes im klinischen Alltag sehr hilfreich sein. Auch unsere beiden Patientenfälle lassen sich nicht eindeutig dem Stevens-Johnson-Syndrom oder Erythema multiforme zuordnen. Retrospektiv zeigen der Therapieerfolg und die gute Prognose in beiden Fällen typische Verläufe eines *Mycoplasma-induced rash and mucositis* (MIRM).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Schalock PC, Dinulos JGH, Pace N et al. Erythema Multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection in Two Children. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 546–555
- [2] Bhoopalan SV, Chawla V, Hogan MB et al. Bullous Skin Manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* Infection: A Case Series. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2017 Sep 8; 5: 2324709617727759
- [3] Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. *Italian Journal of Pediatrics* 2014; 40: 104
- [4] Martínez-Pérez M, Imberón-Moya A, Lobato-Berezo A et al. *Mycoplasma pneumoniae*-Induced Mucocutaneous Rash: A New Syndrome Distinct from Erythema Multiforme? Report of a New Case and Review of the Literature *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107: e47–e51
- [5] Ramasamy A, Patel C, Conlon C. Incomplete Stevens-Johnson syndrome secondary to atypical pneumonia. *BMJ Case Reports* 2011. doi:10.1136/bcr.08.2011.4568
- [6] Canavan TN, Mathes EF, Frieden I et al. *Mycoplasma pneumoniae*-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2014; 72: 239–245
- [7] Prindaville B, Newell BD, Nopper AJ et al. *Mycoplasma pneumoniae*-Associated Mucocutaneous Disease in Children: Dilemmas in Classification. *Pediatr Dermatol* 2014; 31: 670–675
- [8] Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92–96
- [9] Aoyama Y, Sawada F, Makino E et al. Multiple drug sensitization syndrome: A distinct phenotype associated with unrecognized *Mycoplasma pneumoniae* infection. *JAAD Case Reports* 2017; 3: 301–305
- [10] Jacobs E, Bartl A, Oberle K et al. Molecular mimicry by *Mycoplasma pneumoniae* to evade the induction of adherence inhibiting antibodies. *J Med Microbiol* 1995; 43: 422–429