

Fieber, Neutrophilie und erythematöse Plaques

Pablo Anabitarte^a, Ralph Michel Trüeb^b, Gabriela Senti^b, Jörg D. Seebach^a

UniversitätsSpital Zürich

^a Departement Innere Medizin, ^b Dermatologische Klinik

Summary


Fever, neutrophilia and erythematous plaques

We report the case of a 45-year-old woman who developed Sweet's syndrome while on analgesic therapy with lidocaine and phenylbutazone for lower back pain. A lymphocyte transformation test was clearly positive for lidocaine, suggesting a causative role for this drug. The clinical presentation, diagnosis, pathogenesis and treatment of Sweet's syndrome, a rare and severe cutaneous drug eruption with systemic involvement, are discussed.

Fallbeschreibung

Eine 45-jährige Frau wurde uns mit Fieber, lumbalen Rückenschmerzen und einem Exanthem zugewiesen, das sich teils papulopustulös, teils mit erythematösen Plaques manifestierte.

In der persönlichen Anamnese war eine seit Jahren nicht mehr behandlungsbedürftige Psoriasis palmoplantaris bekannt, zudem litt die Frau an einem lumbospondylogenen Schmerzsyndrom, für das 1990 erstmals eine intramuskuläre Injektion mit Phenylbutazon erfolgt war. Zwei Wochen vor der aktuellen Zuweisung hatte die Patientin an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erneut eine intramuskuläre Injektion mit 600 mg Phenylbutazon in Kombination mit Lidocain (Butadion®) erhalten. Zudem waren im Bereich des rechten Iliosakralgelenkes eine Injektion mit 6 mg Beta-methason verabreicht und Paracetamol, Tolperison und Tramadol verschrieben worden. Nach einer vorübergehenden Besserung hatten sich drei Tage vor der Zuweisung wieder Rückenschmerzen eingestellt; gleichzeitig waren Halschmerzen, Fieber und ein Exanthem an Rücken und Décolleté aufgetreten. Daraufhin war ein Pustelabstrich vorgenommen worden, und man hatte eine probatorische Antibiotikatherapie mit Amoxicillin-Clavulansäure, 2× 1 g, eingeleitet sowie der Patientin eine weitere Injektion mit Butadion® verabreicht.

Die klinische Untersuchung beim Eintritt zeigte eine im Allgemeinzustand deutlich reduzierte normotone und tachykarde Patientin. Die Kerntemperatur betrug 39,5 °C, es bestand eine Druck- und Klopfdolenz über den Lendenwirbelkörpern 4 und 5 sowie über dem rechten Iliosakralgelenk. Stammbetont fanden sich disseminierte scheibenförmige, erythematöse Plaques sowie multiple, wenige Millimeter grosse, nicht follikulär gebundene Pusteln, die am Rücken zu einem grossflächigen Erythem konfluieren (Abb. 1 ). Auch enoral manifestierten sich ver-


einzelte Pusteln, und an der Unterlippe liess sich eine aphthoide Läsion feststellen. Im Labor zeigte sich eine Leukozytose von $26 \times 10^3/\mu\text{l}$ mit 91% neutrophilen Granulozyten (28% stabkernig, 63% segmentkernig) ohne Eosinophilie. Die Blutsenkungsreaktion war auf 56 mm/h beschleunigt, das CRP betrug 360 mg/L. Alle übrigen Laborparameter lagen im Normalbereich. Im CT und MRI von Lendenwirbelsäule und Becken fielen deutliche degenerative Veränderungen auf, Hinweise auf eine Spondylodiszitis, eine Iliosakralgelenkarthritis, einen Weichteilinfekt oder einen Tumor ergaben sich nicht. Serologische Untersuchungen wurden für Hepatitis C (Anti-HCV und Anti-HCV-RNS) und Hepatitis B (Anti-Hbc-IgG/IgM positiv/negativ, Anti-Hbc-IgM negativ, HBs-Antigen negativ, Anti-Hbs negativ) durchgeführt. Zudem wurden ein oberflächlicher Wundabstrich sowie insgesamt sechs Blutkulturen analysiert, alles ohne Erregerschaft. Eine weiterführende Erregersuche bei fehlender Anamnese oder richtungsweisen-



Abbildung 1

A) Rötlich-livide, druckdolente und infiltrierte Papeln mit zentraler Blasenbildung, die zu Knoten und Plaques konfluieren.

B) Durch zentrale Aufhellungen und randständige Progression bilden sich annuläre Scheiben.

der Klinik erfolgte nicht, (z.B. Stuhlkulturen für Yersiniosis, Rachenabstrich auf Streptokokken). Somit konnten die üblichen infektiösen Auslöser grösstenteils ausgeschlossen werden. Eine Hautbiopsie vom linken Vorderarm wies im Bereich sämtlicher Dermissschichten ein diffuses, vorwiegend aus neutrophilen Granulozyten bestehendes Infiltrat auf (Abb. 2 ) . Es zeigte sich eine multiforme Reaktion mit ausgeprägtem Ödem der oberen Dermis bis hin zur subepidermalen Spaltbildung ohne Anhaltspunkte auf eine Vasculitis. Intraepidermal liessen sich subkorneale Pusteln, jedoch kein diffuses neutrophiles Infiltrat feststellen. Sowohl die bakterielle Kultur aus dem Pustelinhalt als auch die Blutkulturen blieben steril.

Aufgrund der Anamnese, der klinischen sowie der histologischen Befunde wurde die Diagnose eines medikamentös induzierten Sweet-Syndroms gestellt und die Antibiotikatherapie gestoppt. Unter einer täglichen Dosis von 100 mg peroral appliziertem Prednison (1,25 mg/kg KG) sank das Fieber der Patientin rasch, und die Effloreszenzen klangen ab. Im Labor liess sich zwei Wochen nach dem Beginn der Steroidbehandlung nur noch eine leichte Leukozytose nachweisen ($15 \times 10^3/\mu\text{l}$, 70% Neutrophilie), das CRP sank auf 11 mg/L. Um im Verlauf die Steroiddosis zu reduzieren, wurde überlappend eine Therapie mit Dapson (bis max. 150 mg/d) eingeleitet, worunter es zu einer vollständigen Abheilung der Hautveränderungen kam. Die Medikation konnte rezidivfrei ausgeschlichen werden und wurde schliesslich zehn Monate nach dem Beginn gestoppt. Zur Identifizierung der auslösenden Substanz wurden daraufhin ein Scratch-, ein Scratch-Patch- sowie ein Epikutan-test mit Paracetamol, Tolperison, Tramadol, Lidocain und Phenylbutazon durchgeführt. Die Resultate fielen insgesamt alle negativ aus. Ein Lymphozytentransformationstest (LTT) auf Lidocain und Phenylbutazon zeigte jedoch eine deutlich gesteigerte Proliferation auf Lidocain.

Die Patientin ist zwei Jahre nach Symptombeginn weiterhin rezidivfrei.

Kommentar

Das auslösende Agens bleibt bei unserer Patientin unklar. Aufgrund des positiven LTT ist jedoch Lidocain neben Phenylbutazon als Auslöser am wahrscheinlichsten, infektiöse Ursachen konnten soweit als möglich ausgeschlossen werden. Keines der eingesetzten Medikamente wurde bislang im Zusammenhang mit einem Sweet-Syndrom beschrieben. Auf eine möglicherweise klärende Reexposition wurde wegen des Schweregrades der Erkrankung verzichtet. Die Differentialdiagnose des Sweet-Syndroms ist abhängig vom Erscheinungsbild und dem Alter der Effloreszenz. Als erstes muss bei pustulösen Er-

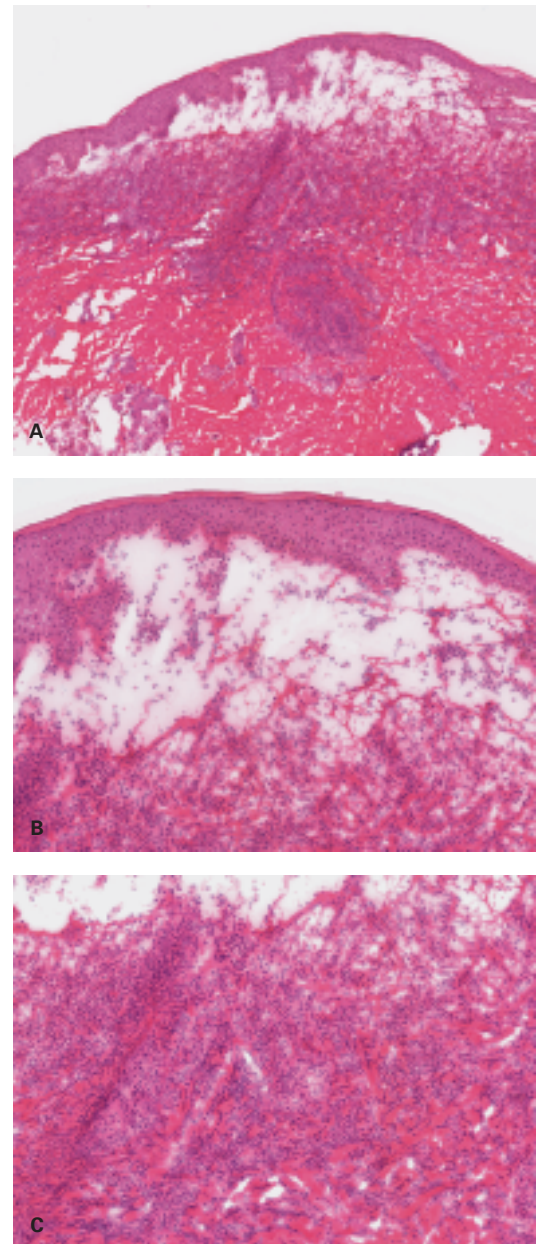



Abbildung 2

A) Dichte Infiltration des oberen und mittleren Koriums, bestehend aus neutrophilen Granulozyten.
B) Papillarkörperödem mit multiformer Blasenbildung.
C) Leukozytoklasie nur gering bis fehlend (Abgrenzung zur leukozytoklastischen Vasculitis).

krankungen immer mittels Abstrich und Kulturen eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden. Bei unserer Patientin wurden zusätzlich aufgrund der Klinik ein Erythema exudativum multifforme, eine akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), eine Pustulosis subcornealis Sneddon-Wilkinson sowie bei positiver persönlicher Anamnese eine Psoriasis pustulosa Typ Zumbusch in Betracht gezogen. Bei der AGEP sind, vergleichbar mit dem Sweet-Syndrom, disseminierte Pusteln vorhanden, assoziiert mit Fieber und einer peripheren neutrophilen Leukozytose, doch fehlen die typischen

schmerzhaften Knoten und Plaques. In einem Grossteil der AGEP-Fälle werden Arzneimittel als Auslöser angenommen. In der Literatur liegen bisher keine Berichte über die Wertigkeit des LTT beim Sweet-Syndrom vor, während Auslöser von pustulösen Arzneimittelreaktionen im Sinne eines AGEP mittels LTT identifiziert werden konnten [1, 2].

Kutane Arzneimittelreaktionen stellen oft ein diagnostisches Problem dar, sie treten bei etwa 3–5% der ambulanten sowie 2–3% der stationären Behandlungen auf [3]. Die häufigsten Formen sind makulopapulöse, urtikarielle und fixe toxische Exantheme sowie eine Urtikaria und Angioödeme. Schwere Nebenwirkungen wie der anaphylaktische Schock, bullöse Exantheme, ein Steven-Johnson-Syndrom und eine toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) sind selten [4]. Eine sehr seltene arzneimittelinduzierte Erkrankung ist das Sweet-Syndrom, auch als akute febrile neutrophile Dermatose bezeichnet, die zum Formenkreis der neutrophilen Dermatosen gehört. Es tritt akut mit Fieber, Neutrophilie und typischen Effloreszenzen auf. Erstmals 1964 beschrieben durch Robert Sweet [5], wird es in drei Formen unterteilt: einerseits «medikamentös induziert», andererseits «klassisch» oder «malignomassoziiert». Das medikamentös induzierte Sweet-Syndrom ist die seltenste Form und tritt wenige Stunden bis Tage nach der Einnahme des Medikamentes auf. In einer Arbeit aus dem Jahr 2002 wurden 26 Fälle zusammengefasst [6], wobei zehn davon unter granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) auftraten, je drei Fälle waren mit Tetracyklinen und All-trans-Retinoidsäure (ATRA) [7] je zwei mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol und Hydralazin assoziiert. Daneben liegen Einzelfallbeschreibungen vor, welche die von Su und Liu

1986 formulierten Diagnosekriterien [8] zum Teil nicht erfüllen (Tab. 1 ). Die klassische oder idiopathische Form des Sweet-Syndroms, die vor allem bei Frauen zwischen dem 30. und dem 50. Lebensjahr auftritt, ist mit über 70% am häufigsten. Sie folgt gelegentlich einem Infekt der oberen Luftwege, Assoziationen bestehen zudem mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, gastrointestinalen Infekten wie zum Beispiel mit *Yersinia enterocolitica* und mit einer Schwangerschaft. In 10–20% der Fälle wird das Sweet-Syndrom beim Vorliegen eines Tumors diagnostiziert, und zwar sowohl bei hämatologischen Neoplasien wie der akuten myeloischen Leukämie als auch paraneoplastisch bei Karzinomen des Urogenitaltraktes, der Mamma und des Gastrointestinaltraktes [9]. Die Pathogenese ist unklar. Postuliert wird eine Hypersensitivitätsreaktion auf unterschiedliche Antigene, begleitet von einer Zytokindysregulation (u.a. G-CSF, GM-CSF, IL-8), wobei eine Stimulation und Extravasation der neutrophilen Granulozyten im Vordergrund steht.

Klinisch präsentiert sich das Sweet-Syndrom mit druckdolenten papulösen, teils auch pustulösen Hautveränderungen, welche rasch an Grösse zunehmen, konfluieren und dann in wenige Zentimeter grosse, irreguläre, scharf begrenzte Plaques übergehen. Die Oberfläche der Plaques erscheint häufig «pseudovesikulös». Die oberen Extremitäten sind in über 70%, das Gesicht und der Nacken in etwa der Hälfte der Fälle betroffen, eine Beteiligung der Mundschleimhaut tritt in 12% der Fälle auf [7]. Die häufigste extrakutane Manifestation ist eine asymmetrische, nichterosive Arthritis; eine Beteiligung der inneren Organe, insbesondere der Leber, seltener von Lunge, Herz oder Augen wurde ebenfalls beschrieben.

Tabelle 1. Diagnosekriterien für das Sweet-Syndrom (adaptiert nach Su/Liu [8]).

| Kriterien | Klassische/malignomassoziierte Form | Medikamentös induzierte Form |
|-----------|---|---|
| 1 | Abrupter Beginn mit schmerzhaften erythematösen Plaques oder Knoten | |
| 2 | Histopathologisch dichtes neutrophiles Infiltrat ohne Hinweise auf eine leukozytoklastische Vasculitis | |
| 3 | Fieber >38 °C | |
| 4 | Assoziation mit einer malignen bzw. entzündlichen Erkrankung oder mit einer Schwangerschaft oder nach gastrointestinalem Infekt, Infekt der oberen Luftwege oder nach einer Impfung | Zeitlicher Zusammenhang zwischen Medikamenteneinnahme und klinischer Präsentation oder Rezidiv nach oraler Reexposition |
| 5 | Gutes Ansprechen auf eine Therapie mit systemischen Steroiden oder mit Kaliumiodid | Rückgang der Effloreszenz nach dem Sistieren des Medikamentes oder nach einer Therapie mit systemischen Steroiden |
| 6 | Laborparameter (3 von 4): BSR >20 mm/h, positives C-reaktives Protein, Lc >8000, Neutrophile >70% | – |
| Diagnose | Beide Hauptkriterien (1 und 2) und 2 von 4 Nebenkriterien (3–6) | Alle 5 Kriterien |

Histologisch liegt beim Sweet-Syndrom in der oberen Dermis ein dichtes Infiltrat von reifen, neutrophilen Granulozyten vor, oft mit fragmentierten Kernen (Leukozytoklasie oder Karyorrhexis), begleitet von einem Ödem der dermalen Papillen, im vorliegenden Fall mit Spaltbildungen, passend zur «bullösen Form» des Sweet-Syndroms. Eine Schwellung der Endothelzellen und eine leichte Dilatation der kleinen Gefässe können ebenfalls auftreten, während eine leukozytoklastische Vaskulitis in der Regel nicht vorliegt. Eher selten sind auch subkorneale Pusteln. Im Labor sind die Blutsenkungsrate bei über 90% der Patienten verlängert und das CRP stark erhöht. Eine Neutrophilie tritt, abhängig von der Form, in 40–80% der Fälle auf, während eine Eosinophilie typischerweise fehlt. Zum Nachweis einer Sensibilisierung gegen Arzneimittel stehen verschiedene Haut- und Provokationstests zur Verfügung. Auch der im präsentierten Fall durchgeführte LTT, ein zellulärer In-vitro-Test, könnte hierbei wichtige diagnostische Hinweise liefern [10].

Systemische Kortikosteroide mit einer Prednisonosis von 0,5–1,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag initial sind die Therapie der Wahl und führen zu einem prompten Ansprechen des Fiebers innert ein bis zwei Tagen. Die Effloreszenzen beginnen nach zwei Tagen abzuklingen und verschwinden meist innerhalb von zwei Wochen. Über einen Zeitraum von mehreren Wochen wird die Steroiddosis reduziert, alternativ können Dapson, Kaliumiodid, Kolchizin oder Cyclosporin eingesetzt werden. Ein Rezidiv tritt beim klassischen Sweet-Syndrom in etwa einem Viertel der Fälle auf. Bei der medikamentös induzierten Form ist nach einer Reexposition des auslösenden Agens mit einer Rezidivrate von bis zu 70% zu rechnen.

Zusammenfassend ist beim Sweet-Syndrom in seltenen Fällen von einer medikamentösen Genese auszugehen. Nach dem Absetzen des auslösenden Agens und unter der Behandlung mit Steroiden kommt es in der Regel zu einer raschen Entfieberung und einer Rückbildung der Hautveränderungen.

Literatur

- 1 Trueb RM, Burg G. Acute generalized exanthematous pustulosis due to doxycycline. *Dermatology*. 1993;186(1):75–8.
- 2 Anliker MD, Wuthrich B. Acute generalized exanthematous pustulosis due to sulfamethoxazol with positive lymphocyte transformation test (LTT). *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(1):66–8.
- 3 Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561–72.
- 4 Bircher AJ. *Arzneimittelallergie und Haut: Klinik, Diagnostik und Therapie*. Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag; 1996.
- 5 Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol*. 1964;76:349–54.
- 6 Khan Durani B, Jappe U. Drug-induced Sweet's syndrome in acne caused by different tetracyclines: case report and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2002;147(3):558–62.
- 7 Christ E, Linka A, Jacky E, Speich R, Marincek B, Schaffner A. Sweet's syndrome involving the musculoskeletal system during treatment of promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid. *Leukemia*. 1996;10:731–4.
- 8 Su WP, Liu HN. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis*. 1986;37:167–74.
- 9 Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol*. 2003;42:761–78.
- 10 Weber-Mani U, Pichler WJ. Der Lymphozytentransformationstest (LTT) in der Diagnostik von Medikamentenallergien. *Schweiz Med Forum*. 2003;3(15):357–61.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Jörg D. Seebach
Department Innere Medizin
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
joerg.seebach@usz.unizh.ch