

Morbus Basedow mit Halsschmerzen und Fieber

Harmlos oder potentiell lebensgefährlich?

Rolf Studer^a, Priska von Atzigen^b, Rudolph Grossenbacher^c, Michael Brändle^d

^a Hals Nasen Ohren Praxis Berlinger & Studer, Schwyz

^b Allg. Innere Medizin, ^c HNO-Klinik und ^d Endokrinologie, Kantonsspital St. Gallen

Summary

Graves' disease with sore throat and fever – harmless or potentially fatal?


● *We report the case of a 24-year-old woman referred to our department with sore throat, fever and leukopenia, suggesting the diagnosis of infectious mononucleosis. A remarkable feature of the patient's medical history was Graves' disease, which had been treated with carbimazol (Néo-Mercazole®) for the previous three weeks. Antithyroid drug-induced agranulocytosis was accordingly diagnosed. Antithyroid drug therapy was stopped immediately and, after the patient's recovery from agranulocytosis, total thyroidectomy was performed.*

● *Although agranulocytosis is a rare side effect of antithyroid drug therapy, if fever or sore throat develops, all patients should be instructed to contact their doctor immediately in order to rule out drug-induced agranulocytosis.*

Fallschilderung

Eine 24-jährige Patientin wurde notfallmässig mit Status febrilis, Halsschmerzen und der Verdachtsdiagnose Mononukleose in die HNO-Klinik des Kantonsspitals St. Gallen zugewiesen. Bereits der Hausarzt stellte eine Leukopenie mit einer Leukozytenzahl von 1,1 G/l fest. Anamnestisch berichtete die Patientin über plötzlich auftretende Schluckschmerzen mit Fieberattacken seit zwei Tagen. Drei Wochen zuvor wurde ein Morbus Basedow diagnostiziert und mit Propranolol (Inderal®) 3×10 mg pro Tag sowie Carbimazol (Néo-Mercazole®) ebenfalls 3×10 mg pro Tag behandelt. Im Eintrittsstatus zeigte sich die Patientin in reduziertem Allgemein-, aber normalem Ernährungszustand, einer Köpertemperatur von 38,6 °C, einem Körpergewicht von 54 kg und einer Körpergrösse von 163 cm. Der Blutdruck betrug 115/69 mm Hg bei einem regelmässigen tachykarden Puls von 120/min. Es präsentierten sich beidseits gerötete, vergrösserte Gaumenmandeln ohne Belag und zervikal angulär beidseits vergrösserte Lymphknoten. Wir stellten einen diskreten Exophthalmus beidseits bei normalem Visus und normaler Augenmotilität fest. Die Schilddrüse war vergrössert (Struma Grad II) mit einem ausgeprägten Schwirren. Der übrige HNO-Status war bland. Im Eintrittslabor zeigten sich eine Leukopenie von 1,0 G/l, eine Granulozytenzahl von 0,1 G/l und eine Monozytenzahl von 2,2%. Der CRP-Wert betrug 156 mg/l, und die alkalische Phosphatase war mit 173 U/l erhöht. Die Stoffwechsellage war wie klinisch vermutet immer noch hyperthyreot: TSH 0,009 mU/l (Norm 0,25–4), T4 frei 54,1 pmol/l (9–24), T3 frei 13,08 pmol/l (2,2–5,7). Im Rachenabstrich wuchsen massenhaft Streptokokken der

Streptococcus-milleri-Gruppe. Die Serologie lieferte folgende Resultate: Epstein-Barr-Virus VCA IgG 1448 U/ml (<100–120), VCA IgM 32 U/ml (<100–120), EBV NA-1-IgG 1091 U/ml (<100–120). HIV, CMV und Toxoplasmose waren serologisch negativ. Die Blutkulturen waren allesamt negativ. Wir stellten primär die Diagnose einer Angina agranulocytotica. Differenzialdiagnostisch kam eine infektiöse Mononukleose oder eine Thyreostatika-induzierte Agranulozytose mit Angina tonsillaris in Frage. Serologisch zeigte sich jedoch auf Grund des bereits positiven EBV NA-1-IgG eine früher durchgemachte EBV-Infektion, womit der Verdacht auf eine Agranulozytose unter thyreostatischer Therapie bestätigt wurde.

Carbimazol wurde gestoppt. Bei persistierender Agranulozytose setzten wir am 4. Hospitalisationstag Filgrastim (Neupogen®) zur Granulozytenstimulation ein, worunter am 13. Hospitalisationstag die Leukozyten- und Granulozytenzahl von 1,8 G/l bzw. 0,2 G/l auf 5,6 G/l bzw. 1,8 G/l anstiegen (Abb. 1 ). Ceftazidim (Fortam®) wurde für insgesamt 14 Tage verabreicht, worunter das intermittierende Fieber ab dem 16. Tag verschwand und der CRP-Wert langsam regredient war. Zusätzlich normalisierte sich das klinische Bild der akuten Tonsillitis. Da die thyreostatische Therapie mit Carbimazol gestoppt werden musste, nahmen die klinischen Zeichen der Hyperthyreose deutlich zu. Die Patientin verlor innert 10 Tagen 8 kg Gewicht und klagte über Muskelschwäche, Nervosität und Unruhe. Vor allem die in drei Wochen bevorstehende Heirat bereitete ihr Sorgen. Da eine Wiederaufnahme einer thyreostatischen Therapie kontraindiziert war, strebten wir eine definitive Therapie mit raschem Wirkungseintritt an. Somit wurde beim ersten Anzeichen der Erholung der Agranulozytose eine Kaliumjodid-Therapie («Plummern») ab dem 11. Hospitalisationstag begonnen. Darunter waren die fT4- und fT3-Werte über die nächsten Tage deutlich regredient (Abb. 1). Daraufhin wurde auf der HNO-Klinik des Kantonsspitals St. Gallen eine totale Thyroidektomie unter Rekurrensmonitoring durchgeführt. Unmittelbar am ersten postoperativen Tag wurde die Schilddrüsenhormonsubstitution mit Levothyroxin (Euthyrox®) 75 µg/Tag begonnen. Die Patientin verliess nach 22 Tagen in gutem Allgemeinzustand das Spital und heiratete wenige Tage später. Bei Spitalaustritt lagen der fT3-Wert unter der Norm und der fT4-Wert mit 11,6 pmol/l im Normbereich; die Kalzium- und Phosphatwerte lagen im Normbereich. In einer Nachkontrolle drei Monate später zeigte sich eine peri-

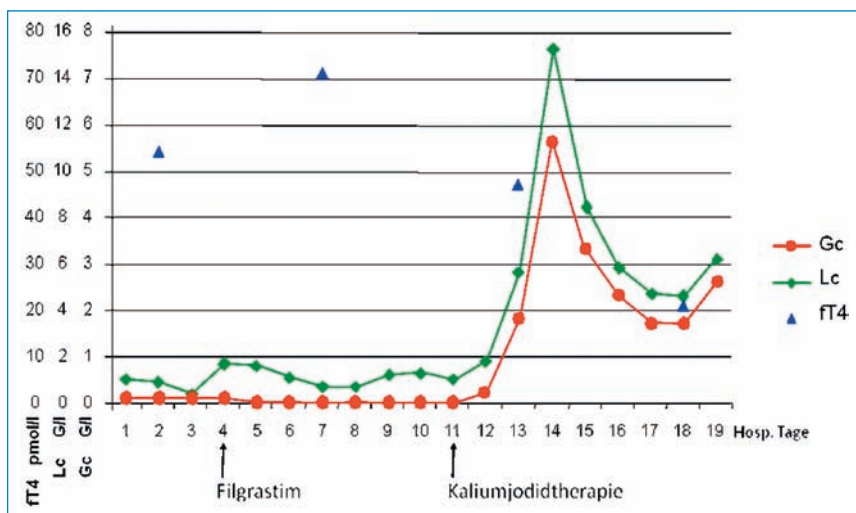


Abbildung 1

Die Graphik illustriert die Normalisierung der peripheren Schilddrüsenhormone (fT4) unter Kaliumjodid-Therapie innert weniger Tage sowie den Anstieg der Granulozyten (Gc) und Leukozyten (Lc) nach Absetzen der Thyreostatika (Tag 0) und nach Verabreichung von Filgrastim.

phäre Euthyreose mit regredienter Suppression des TSH-Wertes.

Kommentar

Die Thyreostatika-induzierte Agranulozytose ist eine gefährliche, aber glücklicherweise seltene Nebenwirkung. In der Literatur wird die Inzidenz mit 0,2–0,5% der behandelten Patienten angegeben [1, 2, 3]. Als klinische Zeichen treten Fieber in 100% und Halsschmerzen in 77% der Fälle auf [1]. Im Durchschnitt manifestiert sich die Agranulozytose 36 Tage nach Beginn der thyreostatischen Therapie [1]. Die Häufigkeit der Agranulozytose (Granulozytenzahl <0,5 G/l) unter thyreostatischer Therapie wird für Carbimazol und Propylthiouracil (Propylcil®) in ähnlichem Ausmass angegeben [4]. Die Agranulozytose ist von der transienten milden Granulozytopenie (0,5 G/l <Granulozytenzahl <1,5 G/l) zu unterscheiden, welche auch im Rahmen des Morbus Basedow auftreten kann. Die meisten Agranulozytosen unter thyreostatischer Therapie treten während der ersten 90 Tage der Therapie auf, und das Risiko ist bei älteren Patienten erhöht. Die Pathogenese der Thyreostatika-induzierten Agranulozytose ist unklar. Bei Personen, welche unter thyreostatischer Medikation neu Halsschmerzen und Fieber entwickeln, sollte unbedingt an eine Thyreostatika-induzierte Agranulozytose gedacht und diese mittels eines differenzierten Blutbildes gesucht oder ausgeschlossen werden. Ob eine routinemässige Kontrolle der

Leukozyten unter thyreostatischer Therapie erfolgen soll, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Wir empfehlen nach Beginn der thyreostatischen Therapie anlässlich der ersten Kontrolle der Schilddrüsenwerte einmal die Leukozytenzahl zu bestimmen und die Patienten dahingehend zu instruieren, dass sie bei Fieber und Halsschmerzen den Arzt aufsuchen sollten, um die Leukozytenzahl zu bestimmen. Die Therapie der Thyreostatika-induzierten Agranulozytose besteht 1) aus dem Absetzen der Thyreostatika, 2) aus der Umkehrisolation, 3) aus der Verabreichung eines Breitbandantibiotikums (welches u.a. Pseudomonasinfekte adäquat therapiert) und 4) der Evaluation von granulozytenstimulierenden Faktoren (diese Therapie ist jedoch umstritten). Da sich die Hyperthyreose nach Absetzen der Thyreostatika in der Regel verschlechtert, ist die totale Thyroidektomie zur raschen und definitiven Therapie der Hyperthyreose die Therapie der Wahl. Eine erneute thyreostatische Therapie ist auf Grund des erhöhten Risikos einer Wiederholung der Agranulozytose kontraindiziert. Da der Wirkungseintritt nach Radiojod-Therapie mehrere Wochen bis Monate benötigt, kommt diese Therapieform meistens nicht in Frage. Die Kaliumjodid-Therapie (300 mg/d in Form von Tabletten oder Lugolscher Lösung) ist bei der thyreotoxischen Krise oder zur präoperativen Therapie bei thyreostatisch nicht adäquat behandelbarer Hyperthyreose (Plummern) indiziert. Das anorganische Jod hemmt die Jodorganifikation in der Schilddrüse und die Schilddrüsenhormonfreisetzung für Tage bis ungefähr zwei Wochen. Darunter bessert die Hyperthyreose innerhalb der folgenden 10 bis 14 Tage deutlich. Die Kolloidmasse nimmt zudem zu, das Parenchym wird verfestigt und die Durchblutung vermindert, was für die Operation hilfreich sein kann. Mit dieser Methode gewinnt man Zeit um, wie bei dieser Patientin, die Phase der Agranulozytose zu überwinden, die Operabilität zu verbessern und die perioperative Morbidität zu senken.

Konklusion

Die Thyreostatika-induzierte Agranulozytose ist selten, aber potentiell lebensgefährlich. Bei Halsschmerzen und Fieber unter Thyreostatika-Medikation muss sie in Betracht gezogen werden. Patienten unter thyreostatischer Medikation müssen instruiert werden, sich bei Fieber und Halsschmerzen beim Hausarzt zu melden, um die Leukozyten- und Granulozytenzahl zu bestimmen.

Korrespondenz:
 Dr. med. Rolf Studer
 Hals Nasen Ohren Praxis
 Berlinger Trütsch und Studer
 Schützenstrasse 3
 CH-6430 Schwyz
 stuport@bluewin.ch

Literatur

1 Huang CH, Li KL, Wu JH, Wang PN, Juang JH. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: report of 13 cases. *Chang Gung Med J.* 2007;30:242–8.
 2 Copper DS. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med.* 2005;352:905–17.
 3 Copper DS. Antithyroid Drugs in den Management of Patients with Graves' Disease: An Evidence-Based Approach to Ther-

apeutic controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3474–81.
 4 Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis. *Thyroid.* 2004;14:459–62.