

Wichtige Differentialdiagnosen

Leserbrief zu: Hess Benjamin, et al. Schweres Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom [1].

Mit Interesse haben wir den oben genannten Fallbericht

gelesen. Die Autoren stellen die korrekte Diagnose eines Allopurinol-induzierten medikamentösen Hypersensitivitätssyndroms. Bezüglich der Pathogenese und insbesondere der Differentialdiagnose und der Klassifikation erlauben wir uns, einige Anmerkungen zu machen. Diese haben unmittelbare Konsequenz für die klinische Differentialdiagnose, die Prognose und die Therapie. Schwerwiegende durch Medikamente ausgelöste, verzögert auftretende Überempfindlichkeitsreaktionen umfassen die toxische epidermale Nekrolyse (TEN), das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) und das medikamentös induzierte Hypersensitivitätssyndrom. Diese vier Syndrome werden heute üblicherweise unter dem Oberbegriff severe cutaneous adverse reactions (SCAR) zusammengefasst [2].

Während die beiden Ersteren nach heutiger Auffassung durch eine Granulysin-induzierte disseminierte Keratinozytenapoptose [3] verursacht werden und sich mit atypischen Kokarden, Blasenbildung, einer ausgedehnten Epidermolysis und einer Mitbeteiligung der Übergangsschleimhäute (v.a. Stomatitis und Konjunktivitis) manifestieren, zeigen die beiden Letzteren eine andere klinische Verlaufsform. Die AGEP manifestiert sich mit hohem Fieber, Neutrophilie sowie einer akuten Aussaat von stecknadelkopfgrossen sterilen Pusteln auf erythrodermatischer Haut, eine Innenorganmitbeteiligung ist selten [2, 4]. Das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom (drug hypersensitivity syndrome DHS oder drug-related/reaction/rash with eosinophilia with systemic symptoms, DRESS) zeigt eine vielfältigere klinische Manifestation. Typische Befunde sind:

- Ein makulo-papulöses stammbetontes Exanthem, das bei nicht vorgängig Sensibilisierten in der Regel frühestens nach 2–6 Wochen nach Beginn der jeweiligen medikamentösen Therapie beginnt. Das Exanthem betrifft häufig auch den zentrofazialen Gesichtsbereich und führt zu einer diffusen Schwellung. Die Schleimhäute sind meistens nicht betroffen.
- 2. Fieber über 38 °C.
- 3. Leukozytose über 11×10^9 /l, atypische Lymphozyten über 5% oder eine Eosinophilie über $1,5 \times 10^9$ /l (>90%).
- 4. Disseminierte Lymphadenopathie.
- 5. An Komplikationen an Innenorganen treten eine Hepatopathie in 50-87% und eine Nephropathie in

10–53% auf, seltener sind andere Organe, z.B. das Myokard oder die Lunge, betroffen.

Die Mortalität liegt bei rund 10% [5]. Sie ist vor allem auf Zytopenien oder Niereninsuffizienz zurückzuführen. Histopathologisch finden sich am häufigsten dichte perivaskulär akzentuierte lymphozytäre Infiltrate, die überwiegend aus CD4- und CD8-positiven T-Zellen bestehen [6]. Neuere Erkenntnisse vor allem von asiatischen Autoren zeigten eine Assoziation mit dem HLA-B58- und dem HLA-B-17/BW58-Allel für Han-Chinesen, vor allem im Zusammenhang mit Allopurinol-induziermedikamentösem Hypersensitivitätssyndrom [7, 8]. In den letzten Jahren wurde vor allem die Reaktivierung von humanen Herpesviren, insbesondere von HHV-6, als pathophysiologische Komponente oder Komplikation identifiziert. DNA von humanen Herpesviren, insbesondere von HHV-6, wurde im Blut und in Hautläsionen von Patienten mit dem Hypersensitivitätssyndrom nachgewiesen. Auch Reaktivierung anderer Herpesviren wie HHV-7, EBV und CMV wurden beobachtet. Ein Anstieg der entsprechenden Antikörper kann im Verlaufe des Syndroms meistens erst nach mehreren Wochen dokumentiert werden [6].

Die aktuell am häufigsten auslösenden Medikamente sind die aromatischen Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Lamotrigin), Allopurinol, Sulfonamide sowie Abacavir und Nevirapin.

Während bei den schweren bullösen Dermatosen von den meisten Autoren die Gabe von intravenösen Immunglobulinen empfohlen wird (1 g pro kg Körpergewicht tgl. während dreier Tage) [9], wird das medikamentöse Hypersensitivitätssyndrom mit hochdosierten Kortikosteroiden wie im vorliegenden Fall behandelt. Eine medikamentös induzierte kutane oder systemische Vaskulitis ist deutlich seltener als die oben beschriebenen Syndrome. Die klinische Manifestation entspricht der einer Vaskulitis mit Purpura, Blasen und Nekrosen, was im vorliegenden Fall aufgrund der dargestellten Bilder nicht vorlag. Eine Hypersensitivitätsvaskulitis ist somit aufgrund der Klinik trotz der Histologie auszuschliessen. Ein SJS oder eine TEN ist ebenfalls aufgrund der Klinik, insbesondere dem Fehlen von atypischen Kokarden, Blasenbildung sowie Schleimhautmanifestationen, auszuschliessen.

Aufgrund der Beschreibung der klinischen Präsentation und des Verlaufs erlitt der Patient ein durch Allopurinol induziertes Hypersensitivitätssyndrom. Der Verlauf des Exanthems mit der groblamellären Desquamation ist typisch.

Die deutlichen Unterschiede bezüglich der Prognose des SJS und der TEN mit einer Letalität bis zu 30% und dem medikamentösen Hypersensitivitätssyndrom mit im Durchschnitt bis zu 10% Letalität sowie der unterschiedliche therapeutische Ansatz rechtfertigen diese Unterscheidung.

> Andreas J. Bircher, Kathrin Scherer Hofmeier Allergologische Poliklinik, Dermatologie, Universitätsspital Basel

Korrespondenz:

Prof. Andreas J. Bircher University Hospital Petersgraben 4 CH-4031 Basel andreas.bircher@unibas.ch

Literatur

- 1 Schweiz Med Forum. 2011;11(12):220-2.
- 2 Bircher AJ. Approach to the patient with a drug hypersensitivity reaction clinical perspectives. In: Pichler WJ (ed): Drug Hypersensitivity. Basel: Karger, 2007, 352–65.
- 3 Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Nat Med. 2008;14:1343–50.
- 4 Scherer K, Bircher A. Unerwünschte Arzneimittelreaktionen an der Haut: Zwischen trivial und fatal. Internist. 2009;50:171–8.
- 5 Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. Arch Dermatol. 2010;146:1373-9.
- 6 Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reactivation. In: Pichler WJ (ed): Drug Hypersensitivity. Basel: Karger, 2007, 251–66.
- 7 Jung JW, Song WJ, Kim YS, Joo KW, Lee KW, Kim S-H, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. 2011;Epub ahead of print.
- 8 Hung SI, Chung WH, Chen YT. Genetics of severe drug hypersensitivity reactions in Han Chinese. In: Pichler WJ (ed): Drug Hypersensitivity. Basel: Karger, 2007, 105–14.
- 9 Worswick S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. Dermatol Ther. 2011; 24:207–18.

Replik

Wir danken den Autoren für den äusserst interessanten und differenzierten Leserbrief zu unserer Fallbeschreibung eines Patienten mit schwerem Allopurinol-Hypersensitivitätssyndrom. Der Leserbrief beleuchtet wichtige und im Management entscheidende Differentialdiagnosen kutaner Manifestationen von Überempfindlichkeitsreaktionen, die durch Medikamente ausgelöst werden. Gerne möchten wir folgend noch einige Ergänzungen anbringen und kurz Stellung nehmen.

Bei Eintritt des Patienten auf der Intensivstation konnten wir die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) aufgrund der Klinik ausschliessen. Im Eintrittsstatus und in den Verlaufsuntersuchungen war die Hautbeteiligung stammbetont, und zu keinem Zeitpunkt wurde eine Beteiligung der Schleimhäute beobachtet. Ebenfalls zeigte der Patient nicht das Bild einer akuten generalisierten exanthematischen Pustulose (AGEP), so dass wir unter Berücksichtigung der Diagnosekriterien von einem schweren Allopurinol-induzierten Hypersensititvitätssyndrom ausgegangen sind und eine entsprechende Therapie mit hochdosierten Steroiden begonnen haben.

Gestützt wurde unsere Verdachtsdiagnose durch die am Bein entnommene Histologie der Hautbiopsie, die das klassische Bild einer leukozytoklastischen Vaskulitis zeigte. Gemäss Diganosekriterien des American College of Rheumatology von 1990 (im Detail siehe Originalartikel) erfüllte der Patient auch die Kriterien für eine Hypersensitivitätsvaskulitis, was die Komplexität durch Medikamente ausgelöster Überempfindlichkeitsreaktionen aufzeigt. Zudem kam differentialdiagnostisch bei akutem Nierenversagen eine systemische Vaskulitis mit Nierenbeteiligung in Frage, die wir im weiteren Verlauf ausschliessen konnten.

Bei diesem exemplarischen Fall war es uns ein Anliegen, den Fokus auf die Wichtigkeit einer nierenadaptierten Allopurinoldosierung respektive die fatalen Folgen bei fehlender Dosisanpassung zu richten. Auf die Komplexität der Differentialdiagnosen schwerwiegender Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen sind wir daher im Originalartikel nicht näher eingegangen und begrüssen in dem Sinne diesen Lesebrief sehr.

Wir hoffen, mit diesen ergänzenden Angaben noch ein wenig Klarheit in unsere differentialdiagnostischen Überlegungen gebracht zu haben.

Benjamin Hess

Akupunktur: günstiger Einfluss auf Entzugsreaktionen

Leserbrief zu: Tabakentwöhnung: Update 2011, Teil 1 [1].

In Ergänzung zu den sehr informativen Angaben zur Therapie und Begleitung der Patienten, welche einen Nikotinentzug anstreben, möchte ich darauf hinweisen, dass mittels Akupunktur sehr effizient assistiert werden kann [2]. Dabei gibt es verschiedene Techniken (Ohr-, Nasen-, Körperakupunktur), welche alle über die Modulation der zerebralen Endorphinausschüttung die Entzugsreaktionen für die Patienten vorteilhaft regulieren können. Zudem kann mit homöopathischen Arzneien die individuelle Reaktion der Patienten gezielt regulierend beeinflusst werden.

André Thurneysen

Korrespondenz:

Dr. med. AndréThurneysen FMH Allg. Medizin CMI ASCA 2, rue St-Pierre CH-1700 Fribourg a.thurneysen@lacorbiere.ch

Réplique

Au nom des auteurs de l'article, je remercie le Dr Thurneysen pour son intérêt et pour ses remarques intéressantes.

Il n'y a aucun doute que certaines méthodes non mentionnées dans notre article peuvent aussi aider des fumeurs à cesser de fumer et peuvent donc être utiles à titre individuel. Il n'est donc pas question de décourager un fumeur qui souhaite utiliser une méthode autre que les méthodes traditionnelles, surtout si elles conduisent à un succès. Le succès des méthodes de désaccoutumance dépend en outre en bonne partie de la qualité de l'accompagnement individuel (empathie, motivations, thérapie comportementale), et varie en fonction du thérapeute. Les méthodes mentionnées dans l'article cité sont cependant les seules qui puissent être utilisées avec succès par tous les médecins praticiens, quelle que soit leur formation, et dont l'efficacité a été démontrée dans des études contrôlées avec vérification objective de l'abstinence tabagique, indépendamment de la qualité de l'accompagnement [3]. Pour cette raison, nous maintenons notre position, sans exclure une extension de la liste en fonction des résultats d'études futures.

Jean-Pierre Zellweger

Literatur/Références

- 1 Schweiz Med Forum. 2011:11(9):156-9.
- 2 Ausfeld-Hafter B, et al. Raucher-Entwöhnung mit Ohrakupunktur. Forsch Komplementmed. 2004;11:8–13.
- 3 White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2011(1):CD000009.

Assoziation? Ein echter Kriminalfall: «Flowers of evil». Ein 39-jähriger Mann und seine 19-jährige Braut, Südasiaten, kollabieren innerhalb von 2 Stunden nach einer Curry-Mahlzeit. Der Mann stirbt unter dem Bild von Agitation und ventrikulärer Tachykardie; die Braut überlebt unter Amiodaron und Magnesiumsulfat. (Auflösung siehe rechte Spalte)

(Lancet. 2010;376:1616.)

Auflösung: Man denkt an pflanzliche Gifte, zyanogene Glykoside. Am ehesten kommen Aconitin und Veratrin in Betracht. Eine Arbeit aus dem Jahre 1845 deckt all die Symptome. Die Pflanze ist **Aconitum ferox**, letzteres mit höherer Giftkonzentration. Die Blut- und Curry-Analyse bestätigt die Vermutung: Aconitin und Pseudoaconitin. Es ist kein Antidot bekannt. Eine Arbeit von 1845 überführt einen indischen Giftmischer aus dem 21. Jahrhunder! Er hat sich zuvor an der Curry-Mahlzeit zu schaffen gemacht.