

Fatales DRESS-Syndrom bei junger Patientin

Fulminante nekrotisierende eosinophile Myokarditis nach Akne-Therapie mit Minocyclin

Flurina Gartmann-Elvedi^a, dipl. Ärztin; Prof. Dr. med. Adrian Schmassmann^b

^a ArztpraxisCentral, Sursee, ^b Medizinische Klinik, Luzerner Kantonsspital Sursee



Das Editorial zu diesem Artikel finden Sie auf S. 435 in dieser Ausgabe.

Hintergrund

Wir berichten über eine 26-jährige Patientin, die wegen Akne mit dem Tetrazyklin Minocyclin therapiert wurde. Als Folge trat ein DRESS-Syndrom auf («drug rash with eosinophilia and systemic symptoms») – früher auch medikamentöses Hypersensitivitätssyndrom genannt –, das klinisch gut auf eine vierwöchige Prednisolontherapie ansprach. Nach Absetzen des Prednisolons kam es erneut zu Fieber mit Eosinophilie sowie einer schweren respiratorischen und kardiovaskulären Insuffizienz. Nach gutem Therapieerfolg mit Prednisolon, Antibiotika sowie intensivmedizinischen Massnahmen trat 14 Tage später im Spital ein Kammerflimmern auf.

Nach erfolgreicher Reanimation wurde eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion festgestellt mit der Diagnose einer nekrotisierenden eosinophilen Myokarditis (EM). Es erfolgte eine notfallmässige Herztransplantation. Leider zeigten sich im Verlauf multiple schwere, embolisch bedingte Hirninfarkte, an denen die Patientin dann unter Komforttherapie verstarb.

Das DRESS-Syndrom und die nekrotisierende EM sind seltene Krankheiten mit potentiell fatalem Ausgang. Diese Krankheitsbilder sollten sowohl Haus- als auch Spitalärzten bekannt sein, da eine vorsichtige Medikamentenauswahl und die rechtzeitige Diagnosestellung ungünstige Verläufe verhindern können.

Fallbericht

Erstmanifestation mit Hospitalisation

Anamnese

Die 26-jährige Frau wurde beim Hausarzt wegen fazieller Akne vorstellig und daraufhin mit dem Tetrazyklin Minocyclin behandelt. Zwei bis drei Wochen später traten Fieber, Hals- und Nackenschmerzen, ein Hautausschlag und eine Gesichtsschwellung auf. Es erfolgte die Zuweisung an die Medizinische Klinik des Luzerner Kantonsspitals Sursee.



Flurina Gartmann-Elvedi

Status und Befunde

Bei Spitaleintritt war die febrile (38 °C) Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand, schlankem Ernährungszustand. Es fanden sich ein geröteter Gaumen, geschwollene Tonsillen und eine Lymphadenopathie zervikal, submandibulär, retro- und präaurikulär, zudem ein feinfleckiges konfluierendes und makulopapulöses Exanthem in Gesicht und Stamm ohne Befall der Extremitäten.

Die Laboruntersuchung ergab: Leukozyten 11,3 G/l, Eosinophile 1,26 G/l, Lymphozyten 3,95 G/l, CRP 19,7 mg/l, GPT 137, GOT 73, gGT 87, alkalische Phosphatase 140 und LDH 949 U/l. Das Elektrokardiogramm (EKG) war unauffällig. Eine intensive mikrobiologische Abklärung auf eine aktive Vireninfektion fiel negativ aus.

Diagnose und Therapie

Aufgrund der vorhergegangenen Medikamentenexposition, des Fiebers, des makulopapulösen Exanthems, der Leberbeteiligung, der Eosinophilie und Lymphozytose mit teils atypischen Lymphozyten wurde ein DRESS-Syndrom diagnostiziert und eine Therapie mit Prednisolon begonnen.

Verlauf

Unter 50 mg Prednisolon täglich wurde die Patientin über vier Tage beschwerdefrei, und die Labordaten normalisierten sich, so dass sie am achten Hospitalisationstag entlassen werden konnte (Abb. 1). Es wurde eine ambulante dermatologische Nachkontrolle organisiert; hierbei war die Patientin beschwerdefrei, sodass die Prednisolontherapie nach vier Wochen über zehn Tage ausgeschlichen und dann abgesetzt wurde.

Rezidiv mit zweiter Hospitalisation

Zwei Tage nach Absetzen der Prednisolontherapie entwickelte die Patientin Fieber, Schüttelfrost und Husten und wurde erneut notfallmässig hospitalisiert.

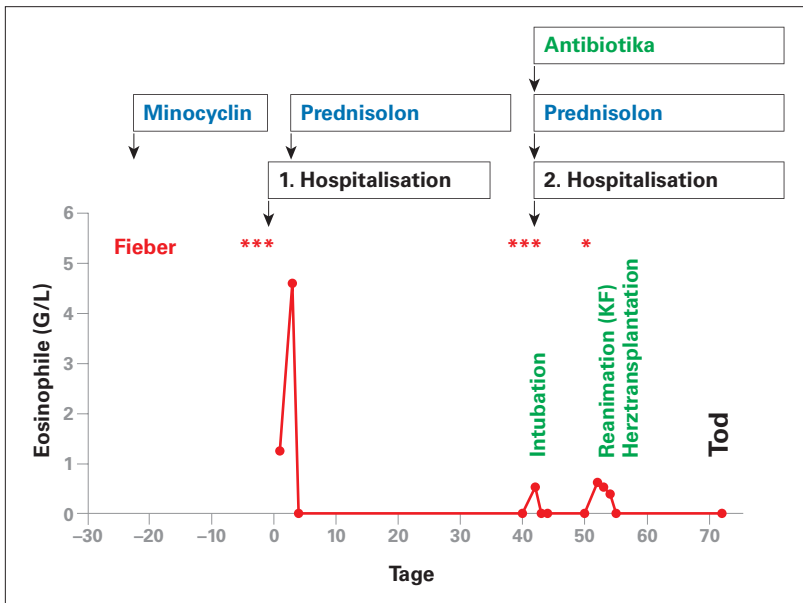


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Ereignisse. Bei der ersten Hospitalisation bestand ein typisches DRESS-Syndrom mit Fieber und Eosinophilie mit rascher Regredienz der Befunde unter Prednisolontherapie. Nach Absetzen der rund fünfwöchigen Prednisolontherapie kam es zum Rezidiv mit Fieber, Eosinophilie und respiratorischer Insuffizienz mit Intubation. Nach erneuter Besserung trat unter leicht reduzierter Prednisolontherapie erneut Fieber mit Eosinophilie auf und endete mit einem unerwarteten Kammerflimmern mit Reanimation und letztlich Exitus letalis. Jede Verschlechterung der Krankheit wurde durch einen Anstieg der Eosinophilen im Blut und Fieber angekündigt.

Status

Fieber 37,8 °C, BD 108/77 mm Hg, Puls 86/Min, kardial unauffällig, feuchte RGs basal beidseits.

Labor: Leukozyten 14,2 G/l, Eosinophile 0,5 G/L, CRP 116 mg U/l, GPT 48 U/l und LDH 641 U/l; pO_2 : 11,1 kP (unter 2l O_2), pCO_2 3,19 kP, Basenexzess -8,0. Eine intensive mikrobiologische Abklärung auf eine aktive Vireninfektion (inkl. alle Herpesviren) war erneut negativ.

Radiologisch zeigten sich keine sicheren Infiltrate, jedoch geringe Pleura- und Interlobärergüsse (Abb. 2A). Das EKG war unauffällig.

Therapie

Bei Verdacht auf Rezidiv des DRESS-Syndroms sowie auf Pneumonie erfolgte eine erneute Therapie mit Prednisolon (50 mg täglich), Tazobactam/Piperacillin und Levofloxacin. Im Verlauf wurde die Patientin hypoton und tachykard, so dass sie auf die Intensivstation verlegt wurde.

Verlauf

Auf der Intensivstation konnte unter Volumentherapie der Kreislauf stabilisiert werden. Die Computertomographie (CT) des Thorax am zweiten Hospitalisationstag zeigte ein linksseitiges Infiltrat sowie mässige Pleura- und Perikardergüsse (Abb. 2B). Infolge respira-

torischer Verschlechterung erfolgten die Intubation und maschinelle Beatmung bei Verdacht auf ein «acute respiratory distress syndrome» (ARDS) sowie eine Therapie mit Katecholaminen. Konventionell-radiologisch zeigten sich nun Infiltrate und Pleuraergüsse sowie eine mögliche apiko-basale Umverteilung (Abb. 2C). Eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) ergab keine wegweisenden Befunde. Unter oben genannter Therapie inklusive Diuretika besserte sich die respiratorische Insuffizienz, so dass die Patientin nach zweitägiger Beatmung extubiert werden konnte. Nach achttägiger Therapie auf der Intensivstation konnte die Patientin auf die Abteilung verlegt werden, wo die Prednisolondosis auf 30 mg täglich reduziert wurde. Die Patientin entwickelte bei initial günstigem Verlauf ab dem zwölften Hospitalisationstag Fieber, eine leichte Eosinophilie und einen CRP-Anstieg, weswegen die Prednisolondosis auf 50 mg täglich gesteigert wurde (Abb. 1).

Am 14. Hospitalisationstag trat unerwartet ein plötzlicher Kreislaufstillstand mit Kammerflimmern auf, so dass die Patientin sofort reanimiert wurde. Nach mehrfacher Defibrillation wurde sie unter Reanimationsbedingungen ins Herzkatheterlabor des Luzerner Kantonsspital Luzern verlegt. Dort erfolgte eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) sowie eine Koronarographie, die intakte Koronararterien zeigte. Echokardiographisch fand sich eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion.

Die Patientin wurde ins Universitätsspital Bern verlegt. Eine Myokardbiopsie zeigte eine schwere nekrotisierende EM, so dass eine notfallmässige Herztransplantation erfolgte. Weitere Abklärungen ergaben einen schweren Hirnschaden, bedingt durch multiple zerebrale Embolien. Bei der mittlerweile infausten Prognose wurde schliesslich auf eine Komforttherapie umgestellt und die Patientin verstarb.

Eine Autopsie lehnten die Angehörigen ab. Der Fall wurde Swissmedic gemeldet, die Ärzte in der Schweiz über diesen Vorfall informiert. Es wurde empfohlen, bei der Minocyclintherapie speziell auf das DRESS-Syndrom zu achten.

Diskussion

Die akute nekrotisierende eosinophile Myokarditis ist die schwerste Form der EM und die Mortalität liegt bei über 50%. Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt weniger als vier Tage, die Patienten sterben an Rhythmusstörungen oder am kardiogenen Schock. Die Mehrzahl der nekrotisierenden EM wird erst bei der Autopsie diagnostiziert [1, 2]. Die eosinophile Infiltration in das Myokard führt zu einer Freisetzung von

toxischen Granula mit proinflammatorischem Effekt mit vielen Lymphozyten und Makrophagen, zur Freisetzung von freien Radikalen und schliesslich zu Dysfunktion der Mitochondrien, Myozytenschädigung und Nekrose (Abb. 3).

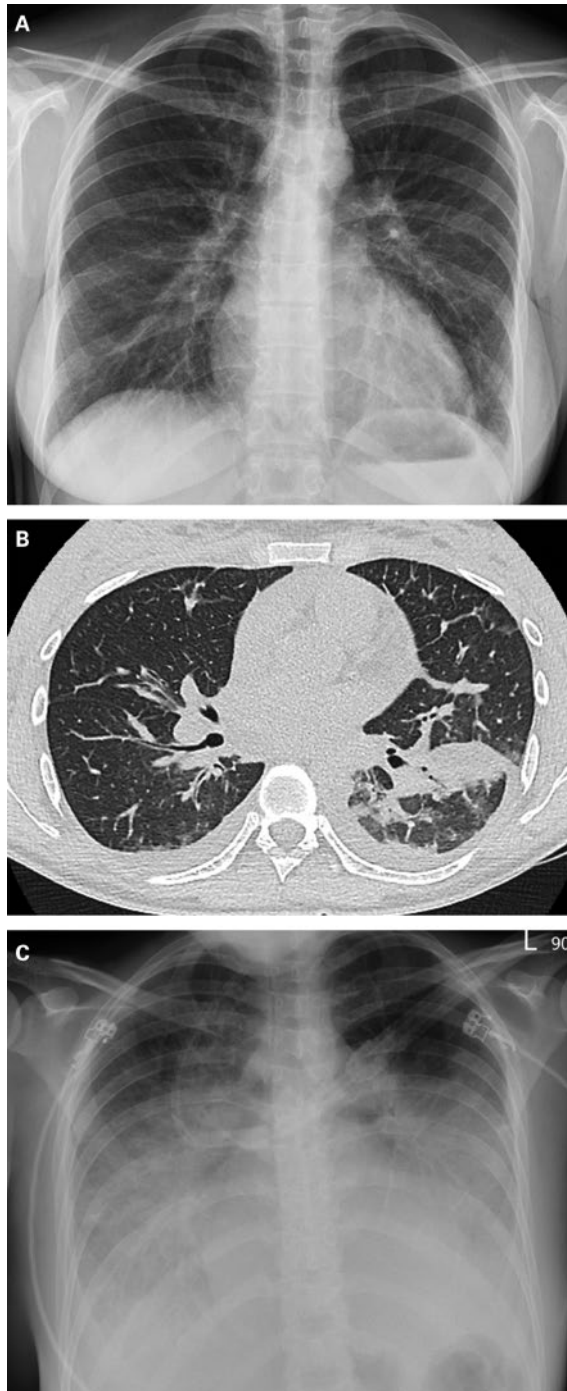


Abbildung 2: Befunde zum Zeitpunkt des DRESS-Rezidivs bei der 2. Hospitalisation mit respiratorischer und kardiovaskulärer Insuffizienz: **A)** Diskrete linksbetonte und interlobäre Pleuraergüsse am Eintrittstag. **B)** CT-Thorax am 2. stationären Tag: Infiltrat im linken Unterlappen sowie leichter Pleura- und Perikarderguss. **C)** Infiltrate und Überwässerung am dritten Hospitalisationstag bei Betaaufnahme.

Die EM kann idiopathisch auftreten, ebenso bei DRESS-Syndrom, bei Malignomen, beim Hypereosinophilie-Syndrom, bei der eosinophilen Granulomatose mit Polyangitis sowie bei Parasiteninfektionen. Verschiedene Medikamente wie Antibiotika (speziell Sulfonamide und Minocyclin), einige Antiepileptika sowie diverse andere Medikamente können eine EM (mit oder ohne DRESS-Syndrom) auslösen [2].

Aufgrund der eindrucklichen Klinik mit deutlich pathologischen Laborwerten und typischer Konstellation konnte die Diagnose DRESS-Syndrom bei unserer Patientin rasch gestellt werden (Tab. 1) [3]. Minocyclin wurde abgesetzt und eine Kortikosteroidtherapie durchgeführt, was häufig zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik führt. Das Immunsystem bleibt aber über mehrere Monate überstimuliert, wobei neben der Hypersensitivität auf das initiale Medikament auch zusätzliche allergische Reaktionen auf weitere Medikamente und andere Allergene auftreten können. Nicht selten sind Patienten mit schwerem DRESS-Syndrom auf mehrere Medikamente sensibilisiert. Es handelt sich dabei um eine echte Allergie vom Typ IV mit Sensibilisierung durch T-Zellen. Die Mortalität des DRESS-Syndroms liegt vor allem wegen der Innenorganbeteiligung (Hepatitis, Nephritis, selten Myokarditis) bei rund 10% [3].

Im Gegensatz zum DRESS-Syndrom sind die frühen Zeichen der EM deutlich diskreter. Zudem ist die Erkrankung selten, so dass sie nicht immer in die Differentialdiagnose aufgenommen wird. Fehlende Thoraxschmerzen, unauffälliges Ruhe-EKG und fehlende Rhythmusstörungen führten bei unserer Patientin nicht zum Verdacht auf eine kardiale Erkrankung. Der günstige Verlauf nach der Extubation erzeugte

Tabelle 1: Demographie, Klinik, Labor und Therapie beim DRESS-Syndrom [3].

Alter (Jahre, M+/-SD)	40,7 +/- 21 (0,1–84)
Geschlecht	M 53%, F 47%
Beginn (Wochen, M+/-SD)	3,9 +/- 2,3 (0,5–16)
Hautausschlag	97%
Leberpathologie	94%
Eosinophilie (>0,7 G/l)	66%
Fieber (>38,5 °C)	64%
Lymphadenopathie	56%
Infektion mit Humanem Herpesvirus 6	41%
Atypische Lymphozyten	27%
Niere	8%
Lunge	5%
Zentrales Nervensystem	2%
Herz	2%
Kortikosteroidtherapie	78%
Immunglobulin intravenös	9%

falsche Sicherheit und Zuversicht, so dass unglücklicherweise initial keine Echokardiographie durchgeführt wurde.

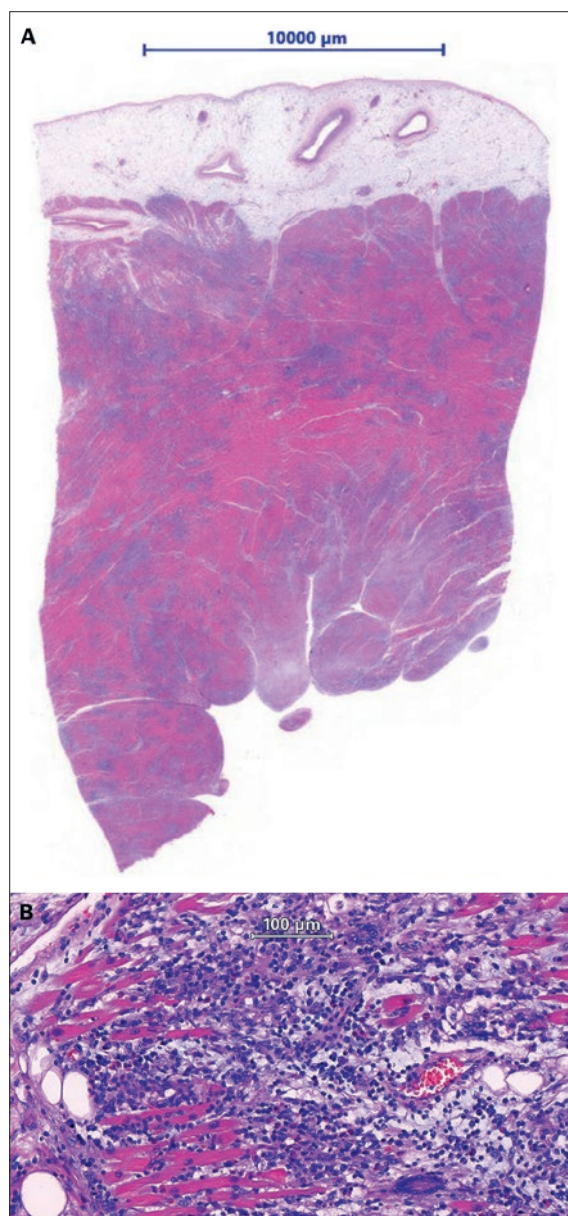


Abbildung 3: Histologische Befunde des bei der Herztransplantation entnommenen Herzens. **A)** Übersichtsaufnahme eines transmuralen Myokardfragments (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung). Oben im Bild zeigt sich das epikardiale Fettgewebe mit den unauffälligen Koronararterien respektive deren Abgänge. In der Übersicht zeigen sich fleckförmige zellverdichtete (blaue) Areale, die entzündlichen Infiltraten entsprechen. **B)** Detailaufnahme des Myokards (Hämatoxylin- und Eosin-Färbung) mit klarem Untergang und Abräumreaktion des Myokards (vor allem mittig im Bild) mit gemischtzelligen Entzündungsinfiltraten mit vornehmlich Lymphozyten, zum Teil Makrophagen (mit Ausbildung von einzelnen Riesenzellen) und variabel vielen eosinophilen Granulozyten. Typisch für die eosinophile Myokarditis ist das gemischte mononukleare Entzündungsinfiltrat mit einer variablen Menge an eosinophilen Granulozyten.

Die Lehre aus diesem Fall ist, dass bei jedem DRESS-Syndrom eine Echokardiographie bei Diagnosestellung und im Verlauf durchgeführt werden sollte. Die Herzbeteiligung wird je nach Untersuchungsmethode zwischen 2–20% angegeben. Ein pathologischer klinischer Herzbefund, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-, Troponin- oder «brain natriuretic peptide»(BNP)-Werte, pathologisches Ruhe-EKG oder Rhythmusstörungen sowie Herzinsuffizienzzeichen im Thorax müssen immer weiter abgeklärt werden. Als Screeninguntersuchung eignet sich die Echokardiographie, wobei eine linksventrikuläre Dysfunktion, eine Myokardpathologie oder ein Perikarderguss nachgewiesen werden kann. Der Goldstandard für die EM ist die Herz-Magnetresonanztomographie, ergänzt durch eine Myokardbiopsie. Aufgrund des häufig unregelmässigen Myokardbefalls der EM ist das Biopsieresultat nur bei klarer Diagnosestellung einer EM verwertbar; eine negative Myokardbiopsie schliesst eine EM nicht aus [4]. Für eine frühe Diagnose der EM erschwerend ist die Beobachtung, dass 25% der EM ohne periphere Eosinophilie auftreten können. Die Mortalität der EM hängt von der klinischen Manifestation, dem Echokardiographiebefund und dem Krankengut ab und wird bei frühzeitiger Kortikosteroidtherapie mit optimaler supportiver Therapie um 30–40% und bei fehlender Kortikosteroidtherapie mit >70% beschrieben.

Kortikosteroide gelten als Therapie der Wahl für die EM, wobei sowohl tiefe (10 mg Prednisolon täglich) wie auch hohe Dosen (125 mg Prednisolon täglich) empfohlen werden. Die Empfehlungen zur Therapiedauer sind unterschiedlich, wobei bei schweren Krankheitsverläufen in der Regel höher und deutlich länger therapiert wird. Ziel ist eine komplette Remission aller Krankheitsaktivitäten, wobei eine Therapie bis zu sechs Monaten notwendig sein kann. Calcineurinantagonisten können im Verlauf als kortikosteroidsparende Massnahmen eingesetzt werden.

Unsere Patientin erhielt über die meiste Zeit ihrer Erkrankung eine adäquate Prednisolondosis, so dass bei dieser Patientin die Steroidtherapie nicht optimal gewirkt haben kann.

Erwähnenswert ist die Beobachtung, dass Kortikosteroide viele Symptome des DRESS-Syndroms verbessern können, dies aber keine Garantie ist, dass die EM als gefährlichste aller Organmanifestationen unter Kontrolle ist.

Diverse Medikamente (wie aromatische Antiepileptika, Carbamazepin, Phenytoin, Lamotrigin, Allopurinol, Sulfonamide und Minocyclin) können zum DRESS-Syndrom und/oder zur eosinophilen EM führen [3]. Beim Auftreten entsprechender Symptome (etwa Mononucleose-ähnlicher Symptome) sollten die

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Adrian Schmassmann
 Luzerner Kantonsspital
 Sursee
 Spitalstrasse 16a
 CH-6210 Sursee
 adrian.schmassmann[at]
 luks.ch

entsprechenden Leitbefunde eines DRESS proaktiv gesucht werden.

Doxycyclin und Minocyclin zeigen in mehreren Studien die gleiche klinische Wirksamkeit in der Behandlung von Akne vulgaris. Doxycyclin ist aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils dem Minocyclin vorzuziehen. Nach Doxycyclin wurden erst drei DRESS-

Fälle mit jeweils günstigem Ausgang beschrieben. Zudem kann Doxycyclin einfacher dosiert werden (zum Beispiel Doxycyclin 1 × 50 mg täglich, Minocyclin 2 × 50 mg täglich).

Minocyclin sollte ausschliesslich bei Unverträglichkeit oder fehlender Wirkung von Doxycyclin angewandt werden [5].

Das Wichtigste für die Praxis

- Das DRESS-Syndrom ist eine «allergische» Reaktion auf diverse Medikamente, die mit Eosinophilie und systemischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie und makulopapulösem Hautausschlag assoziiert ist und eine Mortalität von rund 10% aufweist. Medikamente, die gehäuft zu einem DRESS-Syndrom führen können, sind zum Beispiel Clozapin, einige Antiepileptika sowie Antibiotika wie Sulfonamide und Minocyclin. Sie sollten somit zurückhaltend angewendet werden und nur, wenn alternative Medikamente nicht oder weniger in Frage kommen.
- Tödliche Verläufe bei DRESS-Syndrom sind vor allem durch akutes Leberversagen oder eine nekrotisierende eosinophile Myokarditis (EM) bedingt. Eine frühzeitige Diagnose verbessert die Prognose erheblich, da mit den Kortikosteroiden eine meist wirksame Therapie vorhanden ist und viele Patienten mit intensivmedizinischen Massnahmen oder einer rechtzeitigen Herztransplantation gerettet werden können.
- Die frühzeitige Diagnose der EM kann schwierig sein, insbesondere bei normalem Elektrokardiogramm und unauffälligen Herzenzymen sowie speziell bei fehlender peripherer Eosinophilie. Die Echokardiographie sollte als Screeninguntersuchung konsequent eingesetzt werden.
- Es gibt diverse Fallberichte über fatale oder fast fatale DRESS-Syndrome nach Minocyclin-Therapie, so dass bei Akne-Therapie zuerst Doxycyclin angewendet werden sollte.

Informed consent

Die Publikation erfolgt im Einverständnis mit den erstgradig verwandten Angehörigen der Patientin.

Verdankung

Herzlichen Dank an Frau PD Dr. med. et phil. nat. Yara Banz, Leitende Ärztin, Institut für Pathologie der Universität Bern, für die Bereitstellung der histologischen Bilder.

Herzlichen Dank an Herrn PD Dr. med. Justus Roos, Chefarzt Radiologie und Nuklearmedizin, Luzerner Kantonsspital, für die Bereitstellung der radiologischen Bilder.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Huston B, Froloff V, Mills K, McGee M. Death due to eosinophilic necrotizing myocarditis despite steroid treatment. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34:95–7.
- 2 Sabatine MS, Poh KK, Mega JL, Shepard JA, Stone JR, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-2007. A 31-year-old woman with rash, fever, and hypotension. *N Engl J Med.* 2007;357:2167–78.
- 3 Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The DRESS-Syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124:588–97.
- 4 Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Hughey LC. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e229–36.
- 5 Ochsendorf F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:327–41.