

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

af at foretage retskemiske undersøgelser ved formodede forgiftningsdødsfald, således at forgiftningsmønstre og tendenser kan følges. Opgørelsen kan ligeledes belyse konsekvenser af ændringer i medicinordning, indikationsområde og udleveringsregler samt belyse farligheden af nye lægemidler og misbrugsstoffer.

Korrespondance: Sys Stybe Johansen, Retskemisk Afdeling, Retsmedicinsk Institut, Københavns Universitet, Frederik V's vej 11, 2100 København Ø.
E-mail: SSJ@forensic.ku.dk.

Antaget: 28. december 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksgelser: Steen Madsen, edb-assistent på Retskemisk Afdeling takkes for sin indsats mht. til oprettelse af en database til opgørelsen.

Litteratur

1. Worm K, Steentoft A, Toft J. Forgiftningsdødsfald over en 5-årig periode i Østdanmark. Ugeskr Læger 1999;161:622-5.
2. Worm K, Steentoft A. Forgiftningsdødsfald i Østdanmark 1984-1991. Ugeskr Læger 1994;156:3039-43.
3. Worm K, Steentoft A, Christensen H. Forgiftningsdødsfald i Østdanmark over en 5-årig periode. Ugeskr Læger 1988;150:1039-43.
4. Justitsministeriets cirkulære af 21. november 1995. Cirkulære om foretagelse af retslægelige ligsyn og obduktioner m.v. J.nr. 1995-210-0008.
5. Steentoft A, Kringsholm B, Hansen AC et al. Forgiftningsdødsfald blandt narkomaner i Danmark i 2002. Ugeskr Læger 2005;167:1954-7.
6. Sundhedsstyrelsen. Narkotikasituationen i Danmark 2004. Årsrapport til det europæiske overvågningscenter for narkotika og narkotikamisbrug, EMCDDA. København: Sundhedsstyrelsen, 2004:1-86.
7. Lægemedelstyrelsen hjemmeside, statistikafsnit. www.laegemiddelstyrelsen.dk/statistik /okt 2004.
8. Worm K, Steentoft A, Kringsholm B. Metadon og narkomaner. Ugeskr Læger 1993;115:2245-7.
9. Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH et al. The effects of methadone and its role in fatalities. Hum Psychopharmacol 2004;19:565-76.
10. Jönsson A, Holmgren P, Ahler J. Fatal intoxications in a Swedish forensic autopsy material during 1992-2002. Forens Sci Int 2004;143:53-9.

Livstruende leversvigt og svære dyskrasier i blod og lymfeknuder forårsaget af sulfasalazin

Reservelæge Peter Kampmann, overlæge Niels Højlyng & overlæge Michael Pedersen

Roskilde Amts Sygehus Roskilde, Medicinsk Afdeling og Onkologisk-hæmatologisk Afdeling

Sulfasalazin har kendt antiinflammatorisk effekt med uafklaret virkningsmekanisme. Indikationen er reumatoid arthritis og inflammatoriske tarmsygdomme. I 2003 blev 12.094 personer behandlet med sulfasalazin i Danmark [1]. Trods en kendt bivirkningsfrekvens på 20-30% [2] har man i Lægemedelstyrelsen fra 1968 til 2004 kun registreret 592 anmeldte bivirkningstilfælde. Leverpåvirkning er beskrevet hos 75 patienter og tre af disse tilfælde var kombineret med lymfadenopati [1].

Bivirkningerne kan i sjældne tilfælde være fatale som beskrevet i [3]. Det er vigtigt at kende til disse bivirkninger, da tidlig erkendelse og intervention kan forebygge fatal udgang.

Vi beskriver her et alvorligt og usædvanligt tilfælde og gennemgår de potentielle mekanismer.

Sygehistorie

En 40-årig kvinde med reumatoid arthritis blev sat i sulfasalazinbehandling. På 21.-dagen var der normale levertal, og i det 22. døgn fik hun feber 39,7 °C samt kløende blærer på mave og bryst. Hun seponerede selv sulfasalazin på dag 24. Hun fik

ansigtshævelse, dyspnø, kvalme, træthed, mørk urin og lys afføring. Hun blev indlagt på en medicinsk afdeling og var ikerisk, febril, ødematøs i ansigtet og havde småpletter, konfluerende, højrodt eksantem universelt. Der var lymfeknudeforstørrelse supraklavikulært og i højre armhule. Patienten havde ikke haft nogen seksuel kontakt de seneste to år, hun havde intet forbrug af alkohol, narkotika, naturmedicin eller svampe, og seneste rejser var til Lanzarote i 2004 og Afrika i 2002. Parakliniske undersøgelser viste alaninaminotransferase (ALAT) 867 U/l, basisk fosfatase (BF) 423 U/l, bilirubin 54 µmol/l og koagulationsfaktorer (koag.) 0,99. En ultralydundersøgelse (UL) viste en splenomegali på 16 cm; et thoraxrøntgen viste normale forhold. På grund af leukocytose og højfebrilia med ukendt focus blev der påbegyndt behandling med bredspektret antibiotika, men leukocytallet steg fortsat, og temperaturen forblev over 39 °C. Perifert blodudstryk viste lymfoplasmacytose og 15% cirkulerende plasmaceller, hvoraf nogle frembød let cytologisk atypi med forhøjet kerne/cytoplasmario. Fundet blev tolket som værende foreneligt med enten en reaktiv tilstand eller leukæmi. En knoglemarvsundersøgelse viste reaktiv tilstand med 15-20% plasmaceller uden atypi, middellivlig normalfordelt myelopoiese og intakt erytrocyt- og trombocytlinje. Immunfænotype- og kromosomundersøgelse viste normale forhold. Patienten fik universel lymfeknudeforstørrelse. Ved lysmikroskopi af lymfeknuden blev der påvist udslettet follikelarkitektur og diffust

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

fordelte, middelstore lymfocytter med uregelmæssige kerner. Desuden blev der fundet let eosinofili, forekomst af plasma-celler og mange histiocytter, hvoraf nogle frembød erythro-fagocytose. Immunfænotypning viste næsten komplet for-trængning af B-celler, imens de dominerende T-celler var abnormt fordelt med svær overvægt af *cluster of differentiation* (CD)4-positive celler. Tilstanden blev primært tolket som perifert T-celle-lymfom. En hudbiopsi viste enten erythema multiforme eller paraneoplastisk pemfigus. De serologiske fund ses i **Tabel 1**.

På grund af drastisk faldende leverfunktion blev patienten overflyttet til en hepatologisk afdeling med ALAT 1.459 U/l, BF 397 U/l, bilirubin 161 µmol/l og koag. 0,19. Efter fornyet dermatologisk vurdering foreslog man på grund af de svære hudforandringer solumedrolbehandling 120 mg dagligt; patienten blev i øvrigt behandlet symptomatisk. Patienten fik ascites og et thoraxrøntgen viste væske i højre pleurahule og ellers normale forhold (**Figur 1**).

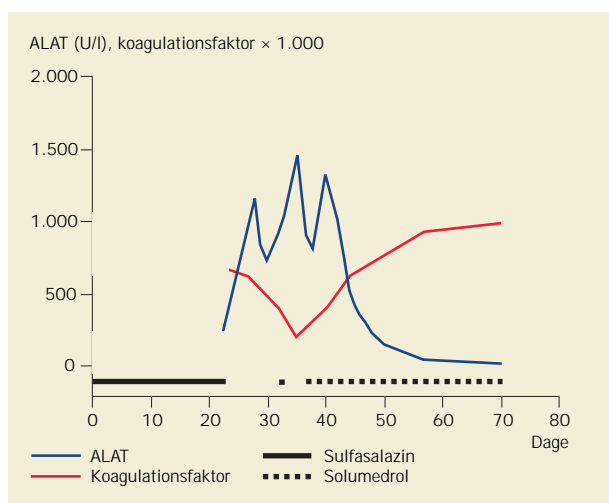
Ved fornyet vurdering af den oprindelige lymfeknudebiopsi konkluderede man, at der forelå en uspecifik reaktiv forandring. Der blev udført analyse for klonalitet af T-celle-receptor (TCRγδ) og B-celle-receptor (IgH)-genrearrangement, der var negativ og således talte yderligere imod en klonal T- og B-cellesygdom.

Dag 53 efter påbegyndelse af sulfasalazinbehandlingen blev patienten udskrevet med reduceret steroiddosis og var derefter velbefindende på methotrexatbehandling med normaliseret paraklinik og normale forhold fundet ved objektiv undersøgelse.

Tabel 1. Serologiske test.

Negativ	Positiv
Epstein-Barr viralt kapsid-antigen-IgM	Antikardiolipinantistof-IgM-type
Cytomegalovirus-IgM	Epstein-Barr nukleært antigen-IgG
Parvovirus B19-IgM	Epstein-Barr viralt capsid-antigen-IgG
Hepatitis A virus-antistof	Parvovirus B19-IgG
Hepatitis B virus- <i>surface</i> -antigen	IgM-reumafaktor
Hepatitis B virus- <i>surface</i> -antistof	
Hepatitis C virus-antistof	
Polymerasekædereaktion for hepatitis C-virus-RNA	
M-komponent og Bence Jones-protein	
Antinukleære antistoffer	
Cytoplasmatisk antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistoffer	
Perinukleære antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistoffer	
Histon-IgG	
Mitochondrieantistof-IgG	
Lever cytosol-antistof	
Glat muskel-antistof-IgG	
Lever-nyre-mikrosom-antistof-IgG	
Herpes simplex virus-IgG-titer lav	
Direkte Coombs test	
DNA-antistof	

IgM = immunoglobulin type M; DNA = deoxyribonukleinsyre; RNA = ribonukleinsyre.



Figur 1. Kurve over alaninaminotransferase (ALAT) og koagulationsfaktorer som funktion af tiden.

Diskussion

I litteraturen findes *the three week sulfasalazine syndrome*, der karakteriseres ved dermatitis, hepatitis, lymfadenopati og feber. Syndromet er ikke tidligere beskrevet i Danmark, og internationalt er det kasuistisk beskrevet, enten under samme navn eller grupperet under *drug induced hypersensitivity syndrome* (DIHS) eller *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS). Enkelte tilfælde havde fatal udgang med multiorgansvigt [3]. Det foreslås, at tilstanden skyldes en sygdomsmekanisme, hvor metabolitter optræder som haptener og sammen med vævsproteiner danner antigener, der provokerer et hyperreaktivt immunrespons med multiorganpåvirkning.

Dette er eventuelt aggraveret af T-celle-induceret human herpesvirus 6-reakivering eller samtidig Epstein-Barr-virusinfektion, men skellen her er vanskelig, da syndromet initialt ligner mononukleose [4, 5]. Genetisk langsomme acetylatorer har større hyppighed af dosisrelaterede bivirkninger samt feber og hudforandringer, men der er ikke enighed om, hvorvidt der er en eventuel øget risiko for svære allergiske manifestationer. Indtil videre findes in vitro-undersøgelse af acetylatorfænotype ikke at være indiceret før brug af sulfaholdige stoffer [2, 4].

Der eksisterer kasuistiske meddelelser om effekt af glukokortikoid, og i nærværende tilfælde synes højdosis solumedrol - iværksat pga. hudforandringerne - at have været den livreddende behandling. Kombinationen af splenomegali, lymfeknudesvulst, perifer lymfoplasmacytose med atypi, mulig paraneoplastisk pemfigus og den malignt udseende lymfeknudebiopsi gav mistanke om T-celle-lymfom. Patienten blev grundigt udredt pga. den vanskelige differentialdiagnostik over for lymfommistanken, og opmærksomhed på syndromet vil i fremtiden kunne betyde tidligere diagnostik

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

og initiering af behandling. Kontrol af levertal 14-35 dage efter initiering af sulfasalazinbehandling synes at være anbefalelsesværdig.

Korrespondance: *Peter Kampmann*, Ågerupvej 36, Ågerup, DK-4000 Roskilde.
E-mail: peterkampmann@yahoo.com

Antaget: 27. juni 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Overlæge *Preben Løvgreen Nielsen*, Patologisk Afdeling, Roskilde Amts Sygehus Roskilde, takkes for gennemlæsning med speciel vægt på den histopatologiske beskrivelse af lymfeknudebiopsi og knoglemarv.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Lægemedelstyrelsen. København, 2004. www.laegemiddelstyrelsen.dk /nov 2004.
2. Dukes MNG, red. Meyler's side effects of drugs. 13th Edition. Amsterdam: Elsevier Science B.V., 1996.
3. Lau C, Kwan C, Chong SM. The three week sulphasalazine syndrome strikes again. *Forens Sci Int* 2001;122:79-84.
4. Toyohama M, Yahata Y, Yasukawa M. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 1998;134:1113-7.
5. Halmos B, Anastopoulos H T, Schnipper LE et al. Extreme lymphoplasmacytosis and hepatic failure associated with sulfasalazine hypersensitivity reaction and a concurrent EBV infection. *Ann Hematol* 2004;83:242-6.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Overlæge Steffen Jacobsen:

Adult hip dysplasia and osteoarthritis

Disputats

Forf.s adresse: Skodsborg Strandvej 157 A, II tv., DK-2942 Skodsborg
E-mail: sjac@dadlnet.dk
Forsvaret finder sted den 13. oktober 2006 klokken 14:00, Auditorium I, Sygeplejeskolen ved H:S Hvidovre Hospital, Kettegaard Allé 30, Hvidovre.
Opponent: *Elsebeth Lynge og Søren Overgaard.*

Læge Henrik Birn:

The kidney in vitamin B₁₂ and folate homeostasis

Characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins

Disputats



Forf.s. adresse: Valmuevej 3, DK-8240 Risskov.
E-mail: hb@ana.au.dk
Forsvaret finder sted den 20. oktober 2006, kl. 14.00 i Auditorium 424, Anatomisk Institut, Bygning 1230, Universitetsparken, Aarhus Universitet.
Opponent: *Pierre Ronco (Frankrig), Bo van Deurs og Jørgen Gliemann.*

Cand.polyt. Thomas Graven-Nielsen:

Basale aspekter af muskelsmerte, meddelt smerte og muskulær hyperalgesi

Disputats



Forf.s adresse: Center for Sanske-Motorisk Interaktion (SMI), Institut for Sundhedsvidenskab og Teknologi, Aalborg Universitet, Fredrik Bajers Vej 7D-3, DK-9220 Aalborg Ø
E-mail: tgn@hst.aau.dk
Forsvaret finder sted den 17. november 2006, kl. 13.30, i Haderup auditoriet, Panum Institut, Blegdamsvej 3, København N.
Opponent: *Henrik Kehlet og Michael Kjær.*