

Eosinofil myokarditis og pludselig uventet død hos en yngre patient behandlet med psykofarmaka

Rikke Kjærgaard Christoffersen¹, Lone Due Vestergård², Lene Højmark³ & Annie Vesterby¹

Pludselig uventet død hos yngre mennesker medfører ofte udfordringer, når dødsårsagen skal fastlægges. Hvis dødsårsagen ikke afklares ved obduktion, rettes fokus hyppigt mod uerkendte hjertelidelser, herunder arytmier udløst af lægemidler og/eller andre stoffer.

Vi beskriver en case med pludselig uventet død hos en 36-årig mand, der havde skizofreni.

SYGEHISTORIE

En 36-årig mand med skizofreni blev i maj 2010 fundet død i eget hjem. Dødsfaldet var uventet, og der blev foretaget retslægelig obduktion.

Afdøde var i behandling med følgende: aripiprazol 30 mg × 1, mirtazapin 30 mg × 1 – begge siden november 2009 – samt olanzapin 20 mg × 1 + 5 mg p.n. siden juni 2006. Han var velbehandlet, havde intet misbrug og ingen selvmordstanker, og han var fysisk rask. Der forelå ikke noget ekg.

Det eneste positive fund ved obduktionen var et fibrøst område nedadtil i hjertets septum. De øvrige organer var normale, og der var ingen læsioner af betydning for dødsfaldet, herunder ikke tegn på krampeanfald (tungebid, fråde om munden eller afgang af urin eller fæces). Dødsårsagen kunne ikke fastslås ved obduktionen. Histologisk var hjertets ledningssystem normalt. I vævet fra det fibrøse område i septum og fra andre makroskopisk normale områder i hjertet påvist talrige diffust afgrænsede områder med interstitiel fibrose og myocytnekrose. Forandringerne var af forskellig alder – i de friske var der infiltration af betændelsesceller domineret af eosinofile granulocytter (**Figur 1**). Diagnose: eosinofil myokarditis (EM). Den øvrige histologi var normal.

Retskemisk påvist aripiprazol på 0,7 mg/kg i blodet, hvilket er væsentligt højere, end det normalt ses ved behandling. Koncentrationen af mirtazapin var 0,07 mg/kg og olanzapin 0,10 mg/kg – begge disse værdier er i normalområdet.

DISKUSSION

I sygehistorien sås to abnorme fund: forhøjet koncentration af aripiprazol og EM.

Aripiprazol er et relativt nyt antipsykotikum (AP). Efter markedsføring er der rapporteret om en række bivirkninger, for hvilke hyppigheden ikke kan

estimeres – det gælder bl.a. forlængelse af QT-intervallet, arytmier, kramper som følge af sænkning af krampetærsklen og tillige pludselig død [1].

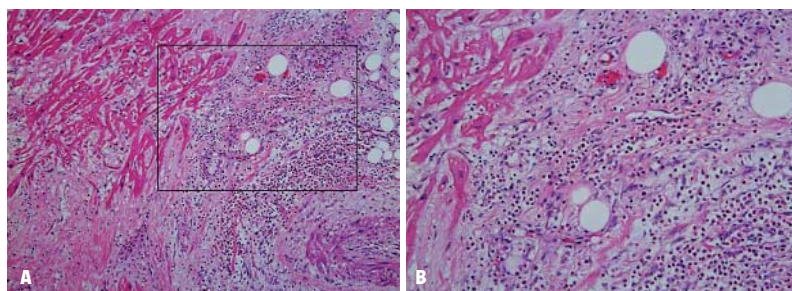
Det er velkendt, at der er en overdødelighed hos psykisk syge, der er i behandling med AP. Indgift af såvel typiske som atypiske AP kan medføre QT-forlængelse via hæmning af kaliumionkanaler i myocytterne. Forlænget QT-interval kan medføre arytmi – *torsades de pointes* (polymorf ventrikulær takykardi) – og i sidste ende pludselig død. Risiko for pludselig hjertedød ved indtag af AP er vist at være dosisafhængig [2]. Hvis AP kombineres med antidepressiva, kan det føre til yderligere QT-forlængelse [3]. Ved litteratursøgning er der ikke fundet baggrund for, at AP skulle kunne forårsage udvikling af myokarditis – undtagen når det gælder clozapin, som er det eneste AP med kendt association til udvikling af myokarditis [4].

EM er en immunreaktion, som blandt andet kan udløses af parasitter og visse lægemidler uafhængigt af dosis. Symptomerne varierer fra ingen til let feber og udslæt til fulminant hjertesvigt og livstruende arytmier. Diagnosen kan være svær at stille, da infiltraterne ofte er fokale. Histologisk ses eosinofile granulocytter i det myokardielle interstitium og omkring karrene. Nogen sammenhæng mellem infiltrationsgrad og symptomer er ikke påvist [5].

De beskrevne fund ledte til følgende hypoteser:

FIGUR 1

A. Myokarditisforandringer i hjertets septum (eosinofil myokarditis), hæmatoxylin-eosin-farvning (× 100). Snittet er præget af udbredt interstitiel fibrose, der stedvist opsplitter myocytterne. Der ses infiltration af talrige eosinofile granulocytter. Nedadtil til højre i billedet ses udsnit af kar med enkelte eosinofile granulocytter beliggende i karvæggen. **B.** Mindre udsnit i forstørrelse, hæmatoxylin-eosin-farvning (× 200). Nekrotiske myocytter, fibrose og betændelsescelleinfiltrater.



1) Patienten døde af arytmiforårsaget af EM betinget af en allergisk reaktion på et af de givne lægemidler.
 2) Patienten døde af arytmiforårsaget af QT-forlængelse udløst af enten aripiprazol eller olanzapin, evt. yderligere forværret af kombination med mirtazapin.
 3) Patienten døde i et krampeanfald forårsaget af forhøjet aripiprazol (men objektivt var der ingen fund, der tydede på dette). Med udgangspunkt i de to abnorme fund konkluderede vi, at dødsårsagen var arytmiforårsaget af forhøjet aripiprazol i kombination med myokarditis. EM blev indberettet som mulig bivirkning i forbindelse med indtag af aripiprazol.

Patienter i behandling med AP bør obduceres ved dødsfald. Dels af hensyn til overvågning af sikkerheden af lægemidlerne, dels for at dødsårsagsstatistikken bliver så korrekt som muligt – om end arytmidiagnosen i sagens natur ikke kan stilles ved obduktion.

Pludselig hjertedød er en sjælden bivirkning i for-

bindelse med AP. Rækken af begivenheder mellem primær hæmning af ionkanalen til pludselig død er kompleks [4]. Risikoen for, at alle begivenheder indtræffer, kan ikke enkelt afklares forud for behandlingsstart. I fremtiden kan man ønske, at man via gentest kan finde de patienter, for hvem indtag af AP udgør en risiko.

KORRESPONDANCE: Rikke Kjærgaard Christoffersen, Retsmedicinsk Institut, Aarhus Universitet, 8200 Aarhus N. E-mail: rikkekch@hotmail.com

ANTAGET: 13. januar 2011

FØRST PÅ NETTET: 23. maj 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. www.emea.europa.eu (6. aug 2010).
2. Ray WA, Chung CP, Murray KT et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35.
3. Sala M, Vicentini A, Brambilla P et al. QT interval prolongation related to psychoactive drug treatment. *Ann Gen Psychiatry* 2005;4:1.
4. Titier K, Girodet PO, Verdoux H et al. Atypical antipsychotics. *Drug Safety* 2005;28:35-51.
5. Al Ali AM, Straatman LP, Allard MF et al. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature. *Can J Cardiol* 2006;22:1223-37.

Gastrointestinal blødning og invagination ved Peutz-Jeghers' syndrom

Elisabeth Christiansen¹ & Rasmus Nielsen²

KASUISTIK

1) Pædiatrisk Afdeling, Kolding Sygehus, og
 2) Pædiatrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Peutz-Jeghers' syndrom (PJS) er en autosomal dominant sygdom med variabel penetrans og skyldes oftest mutation i genet *STK11/LKB1* på kromosom 19. PJS er karakteriseret ved hæmatomatøse polyper lokaliseret i gastrointestinkanalen, mukokutan hyperpigmentering hyppigst lokaliseret omkring munden og øget cancerisiko. Incidensen er i litteraturen estimeret til at ligge mellem 1:50.000 og 1:200.000 [1]. Der er for nylig fastlagt overvågningsprogram for PJS-patienter pga. risiko for udvikling

af både gastrointestinal cancer og andre cancerformer. Her præsenteres et forløb af PJS med symptomer i form af både gastrointestinal blødning og efterfølgende invagination.

SYGEHISTORIE

En 15-årig tidligere sund og rask pige blev indlagt på grund af anæmi. Patienten havde været syg i syv dage med kvalme, hovedpine og svimmelhed samt en enkelt dag med subfebrilia og turevise mavesmerter. Ved den objektive undersøgelse bemærkedes hyperpigmentering af læberne.

Paraklinisk fandtes hæmoglobin på 4,4 mmol/l (mikrocytær, hypokrom anæmi med lavt ferritin på 10 mmol/l). Der blev primært påbegyndt behandling med jerntilskud, hvilket medførte et fint retikulocytrespons (100 mia./l). Anamnestic havde man ikke mistanke om en ernæringsbetinget jernmangel, hvorfor mistanken blev rettet mod en mulig blødningskilde. Ved øsofago-gastro-duodenoskopi blev der fundet flere store polyper i ventriklen (**Figur 1**). Histologien var forenelig med hæmatomatøse polyper, som det ses ved PJS. Ved koloskopi fandt man

FIGUR 1

Hæmatomatøse polyper er karakteristisk for Peutz-Jeghers' syndrom, som denne set ved gastroskopi hos patienten i sygehistorien (personlig tilladelse).

