

Kasuistik

Ugeskr Læger 2022;184:V06220375

Azathioprinhypersensitivitetssyndrom

Laura Appel Møllehave¹ & Karl Emil Nelveg-Kristensen²

1) Endokrinologisk og Nefrologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 2) Afdeling for Nyresygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V06220375

Azathioprin (Aza) er en antimetabolit, som hyppigt anvendes til immunsuppression ved en række autoimmune sygdomme. Bivirkninger relateret til serumkoncentrationer af Aza-metabolitter er velkendte og kan følges med metabolitmålinger, men i modsætning hertil skyldes azathioprinhypersensitivitetssyndrom (AHS) en dosisuafhængig allergisk reaktion, som er potentielt livsfarlig. AHS ligner ofte svær sepsis, præsenterer sig med forskellige typer af hudmanifestationer og opstår typisk inden for fire uger efter behandlingsstart. Tilstanden er formentlig underdiagnosticeret pga. lav incidens samt manglende viden og opmærksomhed på området. Formålet med denne kasuistik er derfor at udbrede kendskabet til dette alvorlige syndrom og derved reducere risikoen for reeksponering for Aza, hvilket kan have alvorlige helbredsmæssige konsekvenser.

SYGEHISTORIE

En 55-årig mand med nydiagnosticeret PR3-antineutrofil cytoplasmatiske antistof (ANCA)-associeret vaskulitis (tidligere Wegeners granulomatose) fik syv dage efter opstart af Aza feber og almen svækkelse. Ti dage efter opstart af behandlingen blev han indlagt højfebril (39,9 °C), hypotensiv (blodtryk 80/40 mmHg), med opkastning, pus i øjnene samt et indolent, papulopustuløst udslæt på lår, truncus og ryg. CRP-koncentrationen var 327 mg/l, leukocytaltallet 8,6 mia./l med neutrofil overvægt, og procalcitoninkoncentrationen 85 µg/l. Tilstanden blev tolket som sepsis og blev behandlet med antibiotika og væske, Aza blev pauseret, og prednisolondosis blev øget til 30 mg dagligt. I forløbet udviklede patienten nyrepåvirkning med stigning i kreatininkoncentrationen til 362 µmol/l, og han måtte pga. vedvarende hypotension observeres et døgn på intensiv. Alle mikrobiologiske undersøgelser udkom negative. Tilstanden bedredes, og patienten blev udskrevet på syvendedagen velbefindende med CRP-koncentration på 21 mg/l og kreatininkoncentration på 186 µmol/l, og Aza blev genoptaget.

På udskrivelsesdagen, tre timer efter reeksponering for Aza, fik patienten igen svære mavesmerter, kvalme, opkastninger, kulderystelser, pus i øjnene, ondt over lænden og et

papulopustuløst, rødt udslæt i ansigtet og på truncus. Han blev genindlagt svært alment påvirket, højfebril, hypotensiv og med anurisk nyresvigt samt et massivt inflammatorisk respons med CRP-koncentration 276 mg/l, leukocytal 19 mia./l og procalcitoninkoncentration 328 µg/l.

Differentialdiagnostisk blev han dækket ind for sepsis, relaps af vaskulitis samt allergi med hhv. antibiotika, højdosis methylprednisolon samt antihistamin, ligesom Aza blev seponeret. Han måtte kortvarigt dialyseres pga. hyperkaliæmi og væske på lungerne. På baggrund af den tidsmæssige relation til Aza-reaksponeringen, fravær af positiv mikrobiologi og ANCA-serologi samt den kliniske fremtræden blev tilstanden tolket endeligt som AHS, og der blev opstartet mycophenolatmofetil i stedet for Aza som steroidbesparende vedligeholdelsesterapi.

Patienten blev udskrevet på dag 11, og efter tre måneder var han tilbage i sin habituelle tilstand med en kreatininkoncentration lidt over udgangspunktet på 126 µmol/l.

DISKUSSION

AHS er velbeskrevet i litteraturen og forekommer i forskellige sværhedsgrader fra banale hudreaktioner til fulminante forløb med cirkulatorisk shock. Incidensen er meget usikker og rapporteres til 1-9% pr. år [1]. Patofysiologien er ikke fuldt forstået, men er formentlig type IV-hypersensitivitet, også kaldet delayed-type hypersensitivitet, en T-cellemedieret kaskade, som kan resultere i cytokinstorm og deraf følgende cirkulatorisk kollaps, som ligner sepsis [1-4].

Hudmanifestationerne er ligeledes mangeartede, og symptomerne varierer betydeligt (Tabel 1). I denne sygehistorie var der tale om såkaldt acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), som skyldes migration af medicinspecifikke T-celler til dermis og epidermis, hvor de prolifererer og inducerer apoptose af keratinocytter [2]. Behandlingen af AHS består primært i seponering af Aza samt understøttende behandling, hvorefter symptomerne oftest fortager sig inden for få dage med eller uden brug af systemisk steroid. Hvis hudsymptomerne dominerer, er der beskrevet effekt af steroidcreme. Effekten af systemisk steroidbehandling er usikker [1], men vil oftest komme på tale som en del af anafylaksibehandlingen, på mistanke om relaps eller som substitution, når Aza pauseres [1]. Den bedste måde at understøtte diagnosen på er ved hudbiopsi af udslæt, hvilket kan være svært at gennemføre rettidigt. Lappetest kan forsøges efter seks uger, men har lav sensitivitet. Mistanken om AHS må derfor primært basere sig på det kliniske billede inden for få uger efter behandlingsstart og skal foranledige abrupt seponering af Aza, hvorefter reeksponering skal undgås.

TABEL 1 Azathioprinhypersensitivitetssyndrom.

Definition

T-cellemedieret hypersensitivitet

Opstår inden for 4 uger fra opstart af azathioprin og er dosisafhængig

Symptomer

Feber

Hypotension, shock hos $\frac{1}{3}$ [1]

Ledsmerter

Kvalme, opkast, diarré

Træthed

Hudmanifestationer hos ca. 50% [1]: klassisk pustuløst men også beskrevet makulopapuløst eller vesikulært

Evt. encefalopati [5]

Ved reeksponering rapide voldsomme forløb på få timer [1, 2, 5]

Varighed 2-5 dage hvis agens seponeres

Fund

Negative dyrkninger

Biokemisk inflammation, typisk uden eosinofili modsat andre allergiske reaktioner

Hudbiopsi viser oftest neutrofil dermatose [2]

Behandling

Seponering af azathioprin

Understøttende behandling

Evt. lokal steroidcreme

Udredning

Hudbiopsi kan sandsynliggøre diagnosen

Lappetest eller intrakutantest er mulig efter 6 uger men sensitiviteten er lav

Antaget 12. oktober 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. november 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V06220375

SUMMARY

Azathioprine hypersensitivity syndrome

Laura Appel Møllehave & Karl Emil Nelveg-Kristensen

Ugeskr Læger 2022;184:V06220375

In this case report, a 57-year-old male presented with circulatory collapse, systemic inflammation and acute generalized exanthematous pustulosis a week after initiation of azathioprine treatment (AZA). He was presumed to have sepsis, AZA was paused, and he was treated with antibiotics. Re-initiation of AZA post recovery caused a relapse of symptoms and anuric renal failure within three hours. He was diagnosed with the rare and potentially fatal azathioprine hypersensitivity syndrome (AHS), a type-IV hypersensitivity reaction. A skin biopsy can support diagnosis, and upon suspicion of AHS, AZA should be stopped, and re-exposure avoided.

REFERENCER

1. Bidinger JJ, Sky K, Battafarano DF, Henning JS. The cutaneous and systemic manifestations of azathioprine hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):184-91.
2. Van de Hoven D, Veldhuijzen N, Röckmann H, de Jong B. Azathioprine hypersensitivity syndrome, a drug reaction mimicking sepsis. *Neth J Crit Care.* 2020;28:257-62.
3. Adler NR, Aung AK, Ergen EN et al. Recent advances in the understanding of severe cutaneous adverse reactions. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1234-1247.
4. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):66-73.
5. James A, Blagojevic J, Benham SW et al. Azathioprine hypersensitivity presenting as septic shock with encephalopathy. *BMJ Case Rep.* 2013;bcr2012008340. DOI:10.1136/bcr-2012-008340.