

Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Inselspital Bern<sup>1</sup>,  
Regionalspital Emmental-Burgdorf<sup>2</sup>

<sup>1</sup>B. Chappuis, <sup>2</sup>C. Cottier

## Immunthrombozytopenische Purpura und letale zerebrale Blutung als unerwünschte Wirkung von Furosemid

**Fatal Untoward Effect of Furosemide: Immunocytopenic Purpura  
and Cerebral Hemorrhage**

Ein 74-jähriger Mann wurde uns wegen einer seit fünf Tagen rasch progredienten generalisierten Purpura zugewiesen.

Der Krankengeschichte war zu entnehmen, dass im Alter von 46 Jahren ein Hodgkin-Lymphom zervikal vom lymphozytenreichen bis gemischtzelligen Typ sowie zehn Jahre später ein Rezidiv axillär therapiert worden waren, und der Patient seither rezidivfrei war. 18 Monate vor der jetzigen Hospitalisation erlitt er einen infero-posterioren Myokardinfarkt und erhielt bei koronarer Drei-Gefässerkrankung einen vierfachen AC-Bypass. Man entliess ihn unter Amlodipine, Acetylsalicylsäure und Simvastatin. Eine diuretische Therapie mit Furosemid (Lasix®) 20 mg/d wurde noch während dem Spitalaufenthalt nach 14-tägiger Therapiedauer sistiert. In den folgenden Monaten erfreute sich der Patient eines guten Allgemeinzustandes. Wegen einer unklaren paroxysmalen Dyspnoeepisode wurde er bei Verdacht auf tachykarde Rhythmusstörungen erfolgreich mit Metildigoxin behandelt.

14 Tage vor Spitaleintritt wurde dem Patienten bei persistierend leicht eingeschränkter linksventrikulärer Funktion erneut Furosemid in einer niedrigen Dosierung von 3 × 20 mg/Woche verschrieben. Nach Einnahme von insgesamt vier bis fünf Dosen Furosemid (ca. 100 mg) bemerkte der Patient erstmals Petechien an den unteren Extremitäten. Innerhalb kurzer Zeit kam es zur Progredienz und Generalisierung einer Purpura. Abgesehen von

vermehrter Müdigkeit klagte der Patient über keine weiteren Beschwerden.

Bei Eintritt fand sich ein afebriler, kardial kompensierter, leicht tachykarder Patient in gutem Allgemeinzustand. Am ganzen Körper zeigten sich generalisiert Petechien bis Suffusionen, enoral fielen Hämatome an Zunge wie Wangenschleimhaut auf und rektal wurde wenig Frischblut festgestellt. Laborchemische Messungen ergaben: Hämoglobin 9.1 g/dl, Leukozyten  $7.3 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $4 \times 10^9/l$ , BSG 64 mm/h, LDH 885 U/l, CK 516 U/l bei nichtsignifikanter MB-Fraktion und CRP 47 mg/l. Leberenzyme, Nierenwerte sowie Gerinnungsparameter waren im Normbereich, der Coombs-Test blieb negativ. Der Urin-Status war normal. Eine Thorax-Röntgen sowie eine Abdomensonographie fielen abgesehen vom Nachweis einer leichten Prostatahyperplasie unauffällig aus.

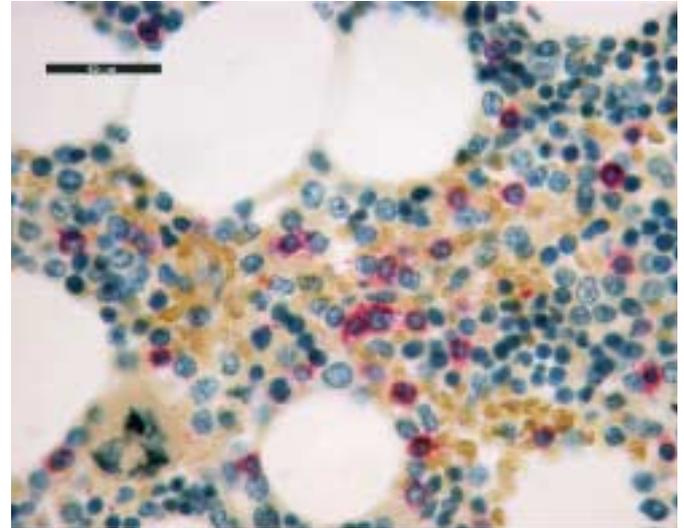
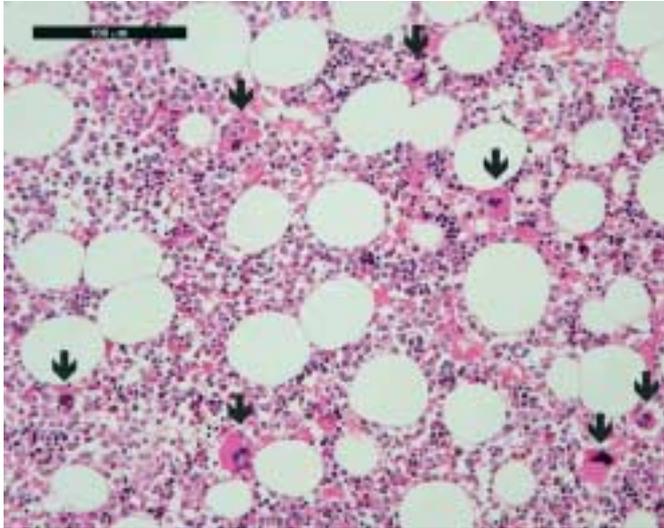
Bei Verdacht auf ein immunologisches Geschehen kam es trotz Thrombozytentransfusion und Gabe von 200 mg Prednisolon i.v. zu keinem Anstieg der Thrombozytenzahl. Wenige Stunden nach Eintritt klagte der Patient über akut einsetzende Kopfschmerzen. Im notfallmässigen Schädel-CT wurden eine Massenblutung temporo-okzipital rechts (9 × 6 cm) sowie weitere multifokale Blutungen in den Stammganglien sowie in der Gross- und Kleinhirnhemisphäre beidseits nachgewiesen. Hämatemesis setzte ein, der Zustand des Patienten verschlechterte sich rasch, er

wurde somnolent und verstarb in der Nacht auf den folgenden Tag.

Autoptisch wurde eine diffuse hämorrhagische Diathese mit multiplen petechialen Blutungen im gesamten Gastrointestinaltrakt, in der Harnblase und in allen Lungenabschnitten beschrieben. Ferner fand sich ein retroperitoneales Hämatom von 30 ml. Die computertomographisch nachgewiesenen zerebralen Blutungen wurden bestätigt, zudem konnte ein Subduralhämatom rechts temporal von etwa 50 ml festgehalten werden. Bei generalisierter Makroangiopathie zeigte der zerebrale Gefässstatus nur eine minimale Mikroangiopathie. Im Knochenmark konnte eine diffuse und kleinfokale Vermehrung von T-Lymphozyten als Zeichen einer akuten Immunreaktion nachgewiesen werden (Abb. 1). Die Blutbildung war normal strukturiert mit einer Megakaryozytenzahl im Rahmen der Norm. Unerwartet war der Befund zweier perivesikal gelegener hühnereigrossen Hodgkin-Lymphome vom nodulär-sklerosierenden Typ, welche möglicherweise sonographisch eine Prostatahyperplasie vorgetäuscht haben könnten. Eine Tumordissemination wurde ausgeschlossen.

### Kommentar

Auf Grund der engen Koinzidenz der thrombopenischen Purpura mit dem Beginn einer diuretischen Therapie mit Furosemid, ausbleibendem Anstieg der Throm-



**Abb. 1:** Postmortales Knochenmark mit schätzungsweise normaler Zahl von reifen Megakaryozyten (Pfeil) und lebhafter Erythropoiese (linkes Bild). In diffuser Verteilung zum Teil mittelgrosse bis grosse lymphoide Zellen.

Vereinzelt fanden sich zudem Lymphfollikel mit rudimentären Keimzentren (rechtes Bild).

bozyten nach Transfusion und weitgehendem Ausschluss anderer Ätiologien formulierten wir die Hypothese einer akuten Immunthrombozytopenie mit generalisierter hämorrhagischer Diathese und final letaler, zerebraler Massenblutung als unerwünschte Wirkung von Furosemid. Die normochrome, normozytäre Anämie interpretierten wir im Sinne einer Blutungsanämie. Erhöhte LDH und CK waren mit den multiplen Blutungen, CRP und BSG mit einer Immunreaktion zu vereinbaren. Eine Untersuchung auf Antikörper gegen Thrombozyten konnte auf Grund des fulminanten Verlaufs nicht vorgenommen werden. Anzumerken ist, dass bei medikamenteninduzierten Immunthrombopenien – unter anderem abhängig vom gewählten Testverfahren – oftmals keine spezifischen Antikörper zu isolieren sind.

Im schweizerischen Arzneimittelkompendium wird auf allergische Reaktionen mit Bildung von purpuraähnlichen Effloreszenzen und Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenien als seltene Nebenwirkungen einer Furosemid-Therapie hingewiesen. Es ist bekannt, dass Furosemid grundsätzlich ein autoimmunologisches Potential zugeschrieben wird, welches möglicherweise durch die im Medikament enthaltene Sulfonylgruppe gegeben ist. In einigen der in kleiner Zahl gefundenen Be-

richten wird Furosemid für vaskulitische und auch allergische Prozesse verantwortlich gemacht [1,2,3]. Andere Publikationen berichten über Thrombozytopenien nach Gabe von Furosemid teilweise in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere der Stoffgruppe der Heparine [1,2,3]. Duncan et al. [2] postulierten 1981, dass die Ursache einer durch Furosemid hervorgerufenen Thrombozytopenie einerseits in einem direkt supprimierenden Effekt des Medikamentes auf die Megakaryozyten zu suchen sei, andererseits auch durch die Bildung von thrombozytären Antikörpern ausgelöst werden könne. Gestützt auf klinische wie autoptische Befunde mit angedeuteten Keimzentren im Knochenmark ist bei unserem Patienten die massive Thrombozytopenie nach Gabe von Furosemid im Rahmen einer peripheren Thrombozytendestruktion durch ein akutes immunologisches Geschehen zu beurteilen. Da der Patient 16 Monate vor dem Ereignis erstmals für 14 Tage Furosemid eingenommen hatte, kann eine vorgängige Sensibilisierung und somit ein allergischer Prozess postuliert werden. Bezüglich Einnahme möglicher konkomittierender Medikamente (v.a. Metildigoxin und Acetylsalicylsäure) ist hervorzuheben,

dass diese während mehr als einem Jahr nebenwirkungsfrei toleriert wurden. Nicht abzustreiten ist ein sekundärer Effekt von Acetylsalicylsäure auf die Ausprägung der hämorrhagischen Diathese und die zerebralen Blutungen. Trotz zwar generalisierter Atherosklerose ist in Bezug auf die Hirnmassenblutung der zerebrale Gefässstatus bei geringer Mikroangiopathie als kaum mitursächlich zu betrachten. Eine sekundäre Immunthrombozytopenie im Zusammenhang mit dem autoptischen Zufallsbefund zweier perivesikaler Hodgkin-Lymphome (Stadium IIA nach Ann-Arbor) erachten wir im vorliegenden Fall auf Grund der engen Koinzidenz der Thrombopenie mit Beginn einer neuen medikamentösen Therapie, fehlender klinischer Tumormanifestation und kompletter hämatologischer Remission während 18 Jahren als pathogenetisch nicht signifikant. Zusammenfassend muss davon ausgegangen werden, dass unser Patient auf Grund einer akuten immunologischen Reaktion mit konsekutiver peripherer Thrombozytendestruktion nach Einnahme von Furosemid an den Folgen einer Hirnmassenblutung verstorben ist. Ein derart fulminant verlaufender, letaler Ausgang dieser seltenen Nebenwirkung von Furosemid wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Das frühzeitige Erkennen dieser

unerwünschten Wirkung erachten wir als wichtig, zumal Furosemeide häufig eingesetzt werden, und gerade diese Patienten im Rahmen ihrer Co-Morbidität und Co-Medikation (z.B. Aspirin) oft zusätzliche Risikofaktoren für einen fatalen Ausgang aufweisen.

## Zusammenfassung

Ein 74-jähriger Patient wird wegen progressiv verlaufender Purpura hospitalisiert. 18 Monate zuvor hatte er bei koronarer Herzkrankheit einen AC-Bypass erhalten. Wegen linksventrikulärer Herzinsuffizienz wurde ihm nun 14 Tage vor Eintritt Furosemid verschrieben, welches er alternierend einnahm. Laborchemisch konnte eine schwere Thrombozytopenie diagnostiziert werden. Trotz unmittelbarem Einsatz von Prednisolon i.v. und Plättchentransfusionen erlag er innerhalb weniger Stunden einer schweren intrazerebralen Blutung. Die Autopsie bestätigte eine diffuse hämorrhagische Diathese und zeigte eine zelluläre Reaktion im Knochenmark vereinbar mit einer akuten Immunreaktion.

Die Manifestation einer Purpura neun bis zehn Tage nach Einnahme der ersten Dosis Furosemid, der Ausschluss anderer möglicher Ursachen für eine Purpura und die fokale Proliferation von T-Lymphozyten im Knochenmark machen es höchstwahrscheinlich, dass Furosemid im Rahmen einer Immunreaktion für die schwere Thrombozytopenie verantwortlich war. Furosemid wird ein autoimmunologisches Potential zugeschrieben, welches möglicherweise durch die im Medikament enthaltene Sulfonylgruppe gegeben ist. In Fallberichten werden unter dieser Therapie vaskulitische und allergische Prozesse beschrieben. Die Bildung von Antikör-

pern gegen Thrombozyten aber auch eine direkte Hemmung der Megakaryozyten scheinen massgebende Faktoren für die Entstehung der Thrombozytopenie zu sein. Da unser Patient nach erfolgter Bypass-Chirurgie vor 18 Monaten vorübergehend mit Furosemid behandelt worden war, hat möglicherweise eine vorgängige Sensibilisierung stattgefunden.

**Schlüsselwörter:** Furosemid – Nebenwirkung – Immunozytopenische Purpura, Hirnblutung

## Summary

A 74 year old man was admitted to the hospital for purpura. The history revealed coronary heart disease. Bypass surgery had been performed 18 months ago. Furosemide had recently been prescribed for cardiac insufficiency and the patient had taken the drug intermittently over two weeks. Laboratory analysis showed severe thrombocytopenia. Despite immediate treatment with intravenous prednisolone and platelet transfusions the patient succumbed to cerebral hemorrhage. Autopsy confirmed a diffuse hemorrhagic diathesis and a cellular response of the bone marrow typical for an acute immune reaction.

The start of the purpura nine to ten days after the first dose of furosemide, the exclusion of other possible causes for purpura and the focal proliferation of T-lymphocytes in the bone marrow render it highly probable, that furosemide was responsible for the fatal thrombocytopenia. Furosemide is discussed to have a potential for autoimmunological untoward effects due to its sulfonamide structure. Few case reports describe vasculitic and allergic phenomena. The generation of antibodies against thrombocytes and the depression of megakaryocytic function are thought to be involved. Our patient had been treated with furosemide during the bypass

surgery 18 months before the development of purpura. A sensitization to furosemide probably took place at that time.

**Key words:** furosemide – untoward effect – immunocytopenic purpura – cerebral hemorrhage

## Résumé

Un homme âgé de 74 ans a été hospitalisé en raison d'une purpura. L'anamnèse révèle une maladie coronarienne pour laquelle il avait bénéficié d'un pontage coronarien 18 mois auparavant. Un traitement par furosemide a été instauré en raison d'une insuffisance cardiaque et pris de manière intermittente durant deux semaines. Par la suite les examens de laboratoire montrent une thrombopénie sévère. Malgré l'instauration immédiate d'un traitement de prédnisolone par voie intraveineuse ainsi qu'une transfusion de plaquettes le patient décède des suites d'une hémorragie cérébrale. L'autopsie confirme une diathèse hémorragique diffuse avec des signes d'une réaction immunologique aigue lors de l'analyse de la réponse cellulaire au niveau de la moelle osseuse.

La purpura ayant débuté neuf à dix jours après la première dose de furosémide, d'autres causes de purpura ayant été exclues et vu la présence d'une prolifération focale des lymphocytes T de la moelle, il semble probable que le furosémide ait été responsable de cette thrombopénie létale. Le furosémide peut engendrer des effets autoimmuns dus à sa structure de type sulfonamidé. Quelques cas de la littérature décrivent des phénomènes vasculitiques et allergiques associés au furosémide. La production d'anticorps contre les thrombocytes ainsi que la dépression de la fonction des mégakaryocytes sont impliquées dans ces phénomènes. Notre pa-

tient avait aussi reçu du furosémide durant la chirurgie cardiaque 18 mois avant la manifestation du purpura. Une sensibilisation au furosémide avait ainsi déjà eu lieu.

**Mots-clés:** furosémide – effet secondaire – purpura immunocytopénique – hémorragie cérébrale

### Korrespondenzadresse

PD Dr. C. Cottier  
FMH für Innere Medizin,  
speziell Kardiologie  
Chefarzt  
Medizinische Abteilung  
Regionalspital Emmental  
3400 Burgdorf

E-Mail: sekretariat.medizin@rs-e.ch

### Verdankungen

Wir danken Prof. Dr. med. Th. Schaffner, Pathologisches Institut der Universität Bern, für die zur Verfügung gestellten Abbildungen der Knochenmarkshistologie, Dr. med. E. Christ, Inselspital Bern, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und Frau Dr. med. A. Troendle, Inselspital Bern, für die Unterstützung in sprachlichen Belangen.

### Bibliographie

1. Mothiron C, Alemanni M., Manignad G, Bouree P, Renaudin P. Bumetanide as replacement therapy in vasculitis ascribable to furosemide (case report.) Presse Med 1990; 19: 1504
2. Lin RY. Unusual autoimmune manifestations in furosemide associated hypersensitivity angiitis (case report). NY State J Med 1988; 23: 439-440.
3. Thestrup-Pedersen K. Adverse reactions in the skin from anti-hypertensive drugs. Dan Med Bull 1987; 34 Suppl. 1: 3-5.
4. Ferrari E, Taillan B, Dricci M, Peuchot N, Proton A, Leonetti J. Thrombocytopenia induced by treatment with furosemide (letter). Presse Med (France) 1991; 20 (8): 385.
5. Wilhelm BE, Emanuelsson S. Drug-related blood dyscrasias in a Swedish reporting system. Eur J Haematol Suppl (Denmark) 1996; 60: 42-6.
6. Levy G, Levy PY, Jamet M, Toroyan P.: Thrombocytopenia induced by low molecular weight heparin during hypotensive and diuretic treatment: coincidence or connection? Ann Fr Anesth Reanim (France) 1991; 10 (6): 586-8.
7. Duncan A, Moore SB, Barker P. Thrombocytopenia caused by furosemid-induced platelet antibody. Lancet 1981; 30 (1): 1210.