

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 10 (1954)

**Heft:** 6

**Artikel:** Thrombocytopenische Purpura bei drei Fällen von medikamentöser Allergie

**Autor:** Hoigné, R. / Loeliger, A. / Morandi, L.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307188>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

**Download PDF:** 05.01.2025

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Aus der med. Universitätsklinik, Zürich – Direktor: Prof. W. Löffler

## **Thrombocytopenische Purpura bei drei Fällen von medikamentöser Allergie<sup>1</sup>**

Von **R. Hoigné, A. Loeliger, L. Morandi, P. Flückiger**

Während Sedormid- und Chinidin bedingte Thrombocytopenien schon vielfach beschrieben und eingehend untersucht worden sind, scheinen Fälle mit Überempfindlichkeit auf andere Medikamente weniger bekannt zu sein (1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 27).

Wir hatten in den letzten sechs Monaten Gelegenheit, drei Patienten mit hämorrhagischer Diathese bei Thrombocytopenie zu beobachten. Es gelang, Pyramidon, Luminal, Salicylat und Codein durch den früher beschriebenen Thrombocyten-«in vitro»-Test (13, 14) als Allergene zu identifizieren. Die Exposition mit dem betreffenden Medikament konnte bei zwei Fällen nach Abklingen der Thrombocytopenie vorgenommen werden. Die Patienten mit thrombopenischer Purpura auf allergischer Grundlage seien kurz vorgestellt:

*Fall*<sup>2</sup>. 58jähriger Mann nimmt seit 20 Jahren gegen Kopfschmerzen Treupeltabletten. Am 10. Februar 1954 Auftreten von rotblauen Fleckchen im Gesicht. Am 15. Februar Einweisung auf die Dermatologische Klinik und am 1. März Verlegung auf die Medizin wegen ausgedehnter Purpura von Haut und Schleimhäuten. Thrombocyten zwischen 35 000 und 2500, Leukocyten 7500, Hb. 105%, Eosinophile 1%. Milz nicht palpabel. Trotz fast täglichen Frischbluttransfusionen, Cortison und ACTH im. auf beiden Kliniken weiteres Absinken der Plättchen bis 1700. Unter ACTH-Infusionen langsamer Anstieg der Thrombocyten (Abb. 1).

Im Knochenmark Megakariocyten ohne auffällige Veränderungen. Keine Anhaltspunkte für Fokalinfektionen. Eine Nahrungsalergie ließ sich durch systematische Pulskontrolle nach Coca und tägliche Ermittlung der Thrombocytenwerte ausschließen.

Im Thrombocytenagglutinations-Test (13, 14) fiel die Reaktion mit Salicylaten und Codein positiv aus, beides Stoffe, welche bekanntlich im Treupel enthalten sind. Wegen der ca. 6 Wochen dauernden, schweren Thrombopenie konnte eine Exposition nicht verantwortet werden.

---

<sup>1</sup> Der experimentelle Teil der Arbeit wurde mit Unterstützung der «Sandoz-Stiftung zur Förderung der medizinisch-biologischen Wissenschaft» durchgeführt.

Frau J. Flückiger möchten wir für die technische Assistenz bestens danken.

<sup>2</sup> Herrn Prof. G. Miescher, Direktor der Dermatologischen Klinik, sei bestens für die freundliche Ueberlassung der Untersuchungsergebnisse gedankt.

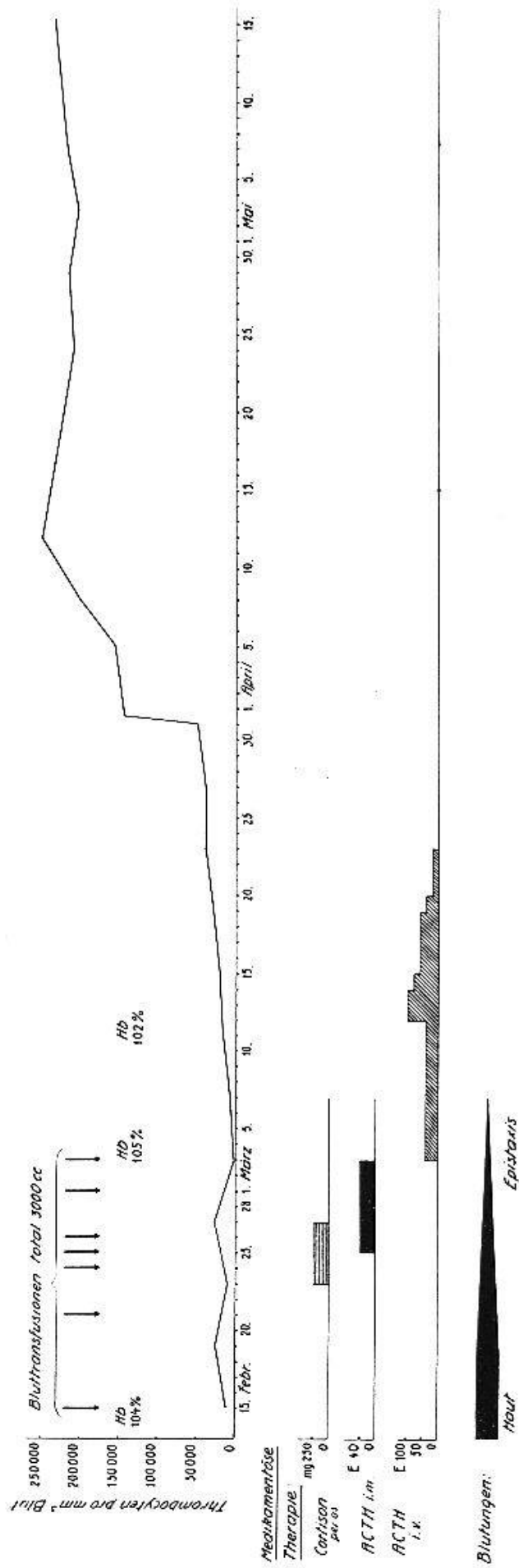
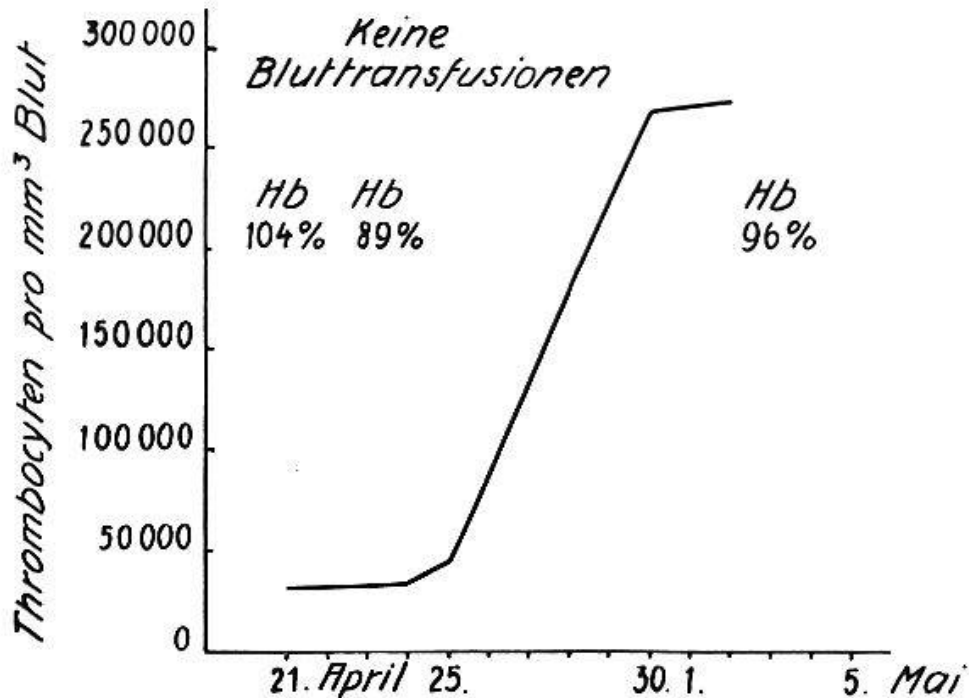


Abb. 1, Fall 1, Thrombopenische Purpura bei Überempfindlichkeit auf Salicylate und Codein

*Fall 2.* 57jährige Patientin mit Asthma bronchiale erhielt verschiedene Medikamente (Gibaethen, Efrodal und Aminophyllin). Vom 8. April 1954 an nahm sie während 3 Wochen täglich 20 Tropfen Sanalepsi (25 Tropfen enthalten 0,05 Phenobarbital). Nach 7wöchigem Unterbruch erneut Behandlung mit Sanalepsi. Zwei Tage darauf blutiges Sputum, dann rasch aufeinanderfolgend hämorrhagischer Herpes labialis, Melæna und Petechien am ganzen Körper und an den Extremitäten. 21. Juni 1954 Klinik-einweisung. Thrombocyten 32 000, Hb. 104%, Leukocyten 7800, Eosinophile 3%, Rumpel-Leede nach 5 Min. stark positiv, Blutungszeit 42 Min., Gerinnungszeit 8½ Min. Keine Retraktion des Koagulums, Milz nicht palpabel und perkutorisch nicht vergrößert.

Sternalpunktat auch hinsichtlich der Megakariocyten unauffällig. Abblasen der Purpura innert 8 Tagen, die Pechstühle bilden sich im Laufe von 2 Wochen zurück. Thrombocyten-«in vitro»-Test positiv auf Luminal (Phenobarbital). Am 16. Juli Exposition mit 0,05 Luminal. Thrombocytenabfall von 201 000 auf 161 000 innerhalb 60 Min. (Abb. 2). Vergl. 24, 25.



*Keine medikamentöse Therapie*

*Blutungen:* 

Abb. 2. Fall 2. Thrombopenische Purpura auf Luminal.

*Fall 3.* 28jähriger Mechaniker verwendet häufig gegen Kopfschmerzen 0,1 Pyramidon enthaltendes Kafa-Pulver, zum letzten Mal am 9. und 10. Juli 1954.

Am 9. Juli Blasenblutung, welche zuerst als erneute Manifestation eines vor 4 Wochen entfernten Blasenfibroepithelioms interpretiert wurde. Am 12. Juli Haematemesis, Melæna, diskrete Purpura. Milz nicht palpabel. Thrombocyten 1700, Gerinnungszeit über 83 Min., Blutungszeit 57 Min. Prothrombinkomplex 70%, Hb. 80% Leukocyten 8000, Fehlen von Eosinophilen. Im Knochenmark keine wesentlichen Veränderungen der Megakariocyten.

Am 14. Juli massive Makrohämaturie, welche sich in 6 Tagen zurückbildet. Thrombocytenagglutinations-Test positiv auf Pyramidon. Am 22. Juli Exposition mit 0,05 Pyramidon. Thrombocyten sinken von 840 000 auf 438 000, also um 48% in 30 Min. (Abb. 3).

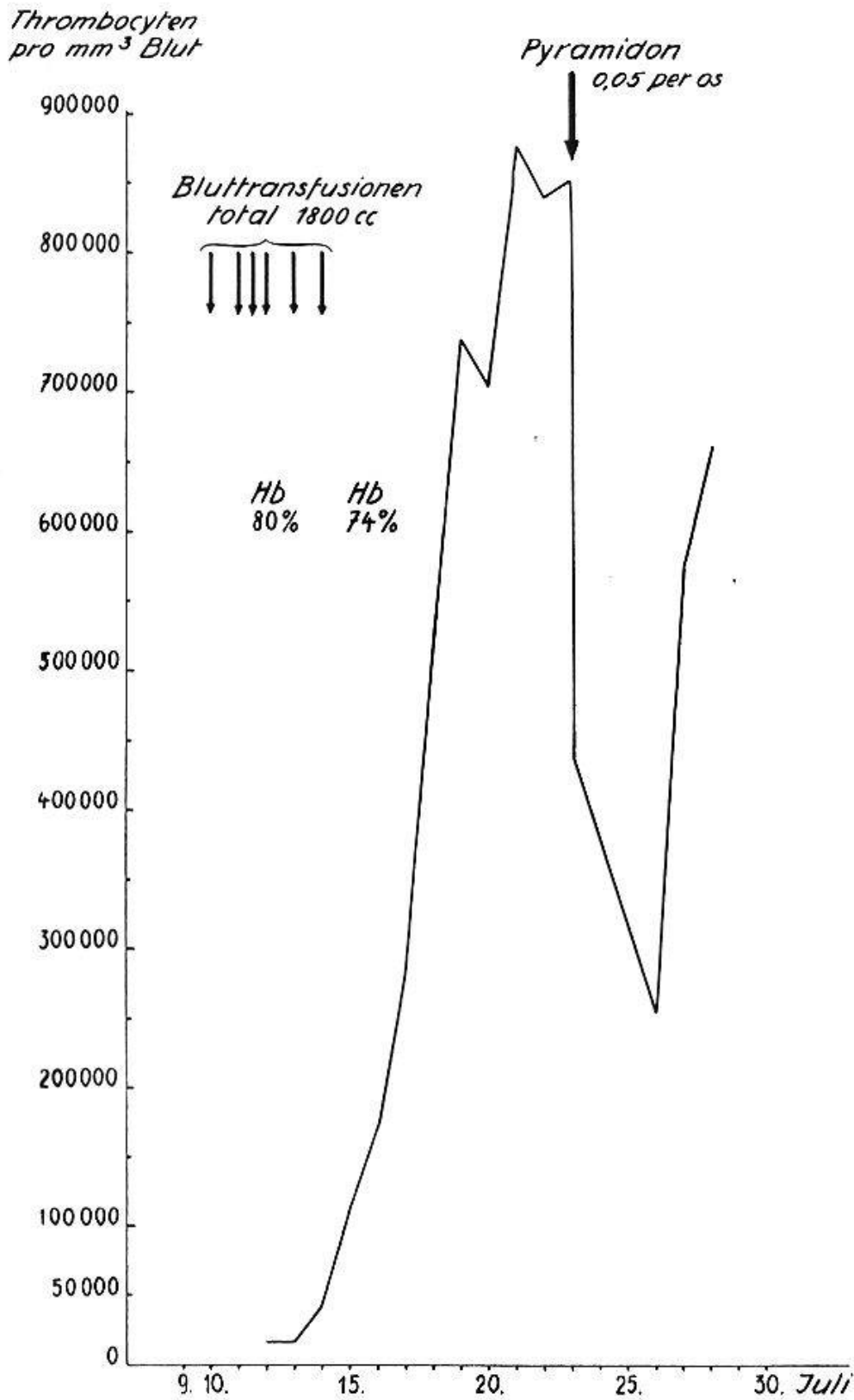


Abb. 3. Fall 3. Thrombopenische Purpura auf Pyramidon.

### Agglutinationsversuche

Die Agglutination der Thrombocyten unter Einwirkung des Allergens wurde nach der früher beschriebenen Ausstrichmethode gemessen (13,14). In Abb. 4 ist die Veränderung der Zahl der agglutinierten Plättchen in verschiedenen Verdünnungen mit jedem Medikament, das die Patienten in den letzten Wochen eingenommen hatten, graphisch dargestellt.

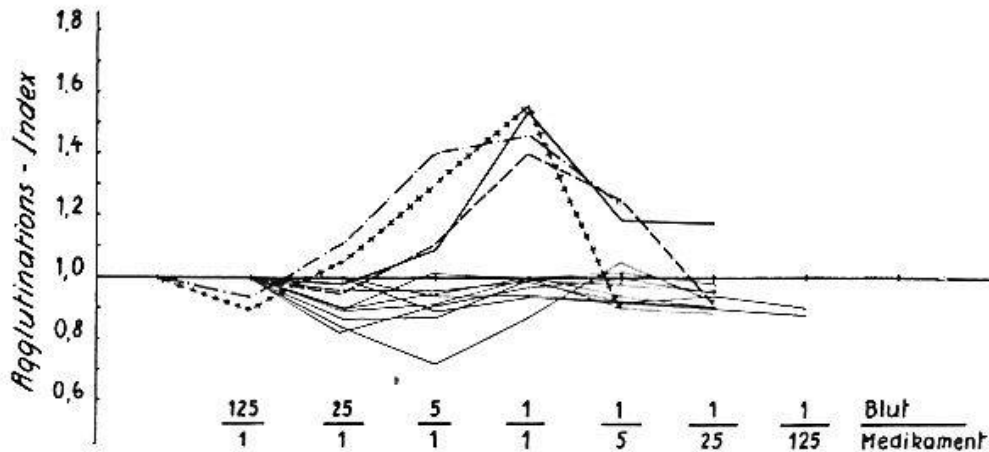


Abb. 4. Thrombocyten-Agglutinationstest mit den eingenommenen Medikamenten

Fall 1: <i>Acidum acetylo salicylicum</i>	—————	Fall 2: <i>Luminal</i>	— · — · —
<i>Codeinum phosphoricum</i>	- - - - -	ACTH (Cibacethen)	— · — · —
Paramino-salicylsäure	— · — · —	Efrodal	— · — · —
Phenacetin	— · — · —	Fall 3: <i>Pyramidon</i>	+ + + + +
Pyramidon	— · — · —	Phenacetin	— · — · —
<i>Acidum arsenicosum</i>	— · — · —	Fränklintabletten	— · — · —
		«weiße Tabletten»	— · — · —

Positiv gelten jene Kurven, welche im optimalen Verdünnungsbereich mit dem Arzneimittel einen Agglutinationsindex über 1,35 aufweisen. Bei Antigenüberschuß wird die Reaktion gehemmt. Es besteht ein Zonenphänomen.

Während die Thrombocyten stark vermindert waren, mußten gewaschene Plättchen einer nicht sensibilisierten Person dem Oxalatblut zugegeben werden, um die Reaktion genau beobachten zu können. Es wurden Plättchen der gleichen Blutgruppe verwendet.

Für Fall 1 sind *Acidum acetylo salicylicum* und *Codein*, für Fall 2 ist *Luminal*, für Fall 3 *Pyramidon* positiv. 3-7 Kontrollen jedes dieser Medikamente mit Blut von Gesunden zeigten keine Agglutination der Plättchen (vergl. 14).

### Lyse-Versuche

Eine Verminderung der Thrombocyten «in vitro» nach Zugabe des spezifischen Medikamentes konnte nicht festgestellt werden. Die Resultate sind aus Tabelle 1 ersichtlich.

Entsprechend den Untersuchungen von Akroyd mit Sedormid (1,2) wurde zu Na-Citrat-Plasma,  $\frac{1}{10}$  einer gesättigten Lösung des Medikamentes in 0,9% NaCl zugegeben.

Als weitere Medikamentverdünnung wählten wir diejenige Menge, welche im Agglutinationsversuch die Zahl der gruppierten Plättchen am stärksten erhöht hatte (siehe Abb. 4).

Die Thrombocytenzählung erfolgte im Phasenkontrastverfahren nach der von Feissly und Luedin beschriebenen Methode (7).

Die Plättchenzahlen beziehen sich auf das unverdünnte Plasma.

Unter der Wirkung des allergenen Medikamentes trat innerhalb von 5 Stunden in keinem Fall eine Thrombocytolyse auf.

Tabelle 1. Lyse-Versuche

Fall . . . . .	1			2	3
Medikament . . . . .	Na. salicyl.	Ac. acetylo salicyl.	Codeinum phosphor.	Luminal	Pyramidon
Thrombocyten in:					
Citratplasma nach 0 Std.	455 000 *	444 000	455 000	376 000	1 012 000
in Citratplasma 0,9+0,1 der gesättigten Lösung des Medikamentes. Nach 5 Std.	481 000	443 000	459 000	392 000	1 011 000
in Citratplasma 0,9+0,1 der opt. Conc. des Medikamentes im Agglutinationsversuch. Nach 5 Std.	476 000	441 000	452 000	374 000	999 000
in Citratplasma 0,9+phys. NaCl 0,1. Nach 5 Std.	461 000	446 000	478 000	389 000	1 005 000

\* Zahl der Plättchen pro mm<sup>3</sup> unverdünntem Plasma.

### Diskussion

Bei den drei Fällen mit Thrombopenie konnte das medikamentöse Allergen sofort durch den früher beschriebenen Thrombocyten-«in vitro»-Test ermittelt werden. Die Überempfindlichkeit auf Pyramidon und Luminal ließ sich durch Reexposition bestätigen, beim Salicyl-Codein-Fall haben wir eine neue Verabreichung des Arzneimittels nicht verantwortet.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen der meisten Autoren war die Thrombocytenagglutination bei unsern Fällen diskret und nur durch Zäh-

lung der agglutinierten und isolierten Plättchen im Ausstrichpräparat zu erfassen.

Wie aus Abb. 4 hervorgeht, tritt die entscheidende Agglutination in einem bestimmten Verdünnungsbereich des Allergens auf.

Solche Thrombocytenagglutinationskurven haben wir nicht nur in Fällen von allergischer Thrombopenie gefunden, auch bei Patienten mit Urticaria, Exanthem, Drugfieber usw. entsteht dieselbe «in vitro»-Reaktion der Plättchen mit dem Allergen. Der für die Reaktion verantwortliche spezifische Faktor ist im Plasma enthalten (13, 14).

Die Lyse-Versuche wurden nach der von *Akroyd* angegebenen Methode ausgeführt. Zusätzlich prüften wir diejenige Allergenkonzentration, welche im Agglutinationstest den deutlichsten Ausschlag zeigte. Eine «in vitro»-Thrombocytolyse unter Einwirkung des spezifischen Medikamentes ließ sich in keinem Falle nachweisen (siehe Tabelle 1).

### *Zusammenfassung*

In 3 Fällen mit thrombopenischer Purpura konnte durch den Thrombocytenagglutinationstest das verantwortliche medikamentöse Allergen ermittelt werden.

### *Résumé*

Dans 3 cas de Purpura thrombocytopenique, l'allergène médicamenteux a pu être trouvé à l'aide du test d'agglutination des thrombocytes.

### *Riassunto*

In 3 casi di porpora trombocitopenica, l'allergene medicamentoso potè essere trovato con l'esame d'agglutinazione dei trombociti.

### *Summary*

In three cases with thrombocytopenic purpura, the sensitizing drug was found by means of a thrombocytes agglutination test.

1. *Akroyd, J. F.*: Clin. Sci. **7**, 231, 249 (1948). – 2. *Akroyd, J. F.*: Progr. Allergy **3**, 531 (1952). – 3. *Barkham, P.*, und *Tocantins, L. M.*: Blood **9**, 134 (1954). – 4. *Bigelow, F. S.*, und *Desforbes, J. F.*: Amer. J. med. Sci. **224**, 274 (1952). – 5. *Chapuis, J. P.*, und *Hemmeler, G.*: Helv. med. Acta **11**, 195 (1944). – 6. *Daneo, V.*, und *Daneo-Sisto, L.*: Minerva med. **1948**, 644. – 7. *Feissly, R.*, und *Luedin, H.*: Rev. Hémat. **4**, 481 (1949). – 7a. *Graubner*: Sammlung von Vergiftungsfällen, Bd. 5, Lieferung 9, Berlin 1943. – 8. *Geiger, J.*: J. Amer. med. Ass. **149**, 1219 (1952). – 9. *Grandjean, L. C.*: Acta med. scand. (Suppl. 2 B.) **131**, 165 (1948). – 10. *Hadorn, W.*: Schweiz. med. Wschr. **50**, 1373 (1936). – 11. *Heilmeyer, U. L.*, und *Bergmann, H.*: Hdb. inn. Med. Bd. IV, 1951. – 12. *Hirsch, O.*, und *Dameshek, W.*: Amer. J. med. **9**, 828 (1950). – 13. *Hoigné, R.*, und *Storck, H.*: Schweiz. med. Wschr. **83**, 31, 718 (1953). – 14. *Hoigné, R.*, *Flückiger, P.* und *J., Storck, H.*, und *Koller, F.*: Schweiz. med. Wschr. 1954 (im Druck). – 15.



*Kiep, J. C.*: Dtsch. med. Wschr. **33** (1952). – 16. *Loewy, F. E.*: Lancet **1934/1**, 845. – 17. *Miescher, P.*, und *Miescher, A.*: Schweiz. med. Wschr. **82**, 7 (1952). – 18. *Miescher, P.*, und *Ritter, O.*: Int. Arch. Allergy **4**, 253 (1953). – 19. *Moeschlin, S.*: Schweiz. med. Wschr. **72**, 119 (1942). – 20. *Rohr, K.*: Das menschliche Knochenmark. Thieme-Verlag, 1940. – 21. *Russel, H. K.*, und *Page, R. C.*: Amer. J. med. Sci. **200**, 495 (1940). – 22. *Scaletter, H. E.*, und *Mazursky, M. M.*: N. Y. St. J. Med. **52**, 22, 2808 (1952). – 23. *Schürer-Waldheim, F.*: Derm. Wschr. **114**, 305 (1942). – 24. *Storck, H.*, *Koller, F.*, und *Hoigné, R.*: Internat. Allergiekongreß, Zürich 1950. – 25. *Storck, H.*, *Bigliardi, P.*, *Brenn, H.*, und *Hoigné, R.*: Schweiz. med. Wschr. **83**, 30, 692 (1953). – 26. *Vogel, A.*: Wien. Arch. inn. Med. **32**, 325 (1938). – 27. *Wright, C. S.*: Amer. J. med. **1**, 562 (1946).