

# Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) – durch, verstärkt durch oder parallel zu einer SARS-CoV-2-Infektion?

## Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) – Caused by, Worsened or Parallel to a SARS-CoV-2 Infection?

### Autoren

Matthias Herbst, Evangelia Diamanti, Andria Papageorgiou, Sigbert Jahn

### Institut

Dermatologische Praxis Dr. Herbst und Kollegen,  
Darmstadt

online publiziert 25.8.2021

### Bibliografie

Akt Dermatol 2021; 47: 457–460

DOI 10.1055/a-1545-8708

ISSN 0340-2541

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Sigbert Jahn, Dermatologische Praxis Dr. Herbst & Kollegen, Rheinstr. 7, 64283 Darmstadt, Deutschland  
sigbertjahn@hotmail.com

### ZUSAMMENFASSUNG

Die Coronavirus-Pandemie ist auch im Alltag einer dermatologischen Praxis allgegenwärtig. Wir berichten über einen 55-jährigen Patienten, der sich mit einer toxisch-epidermalen Nekrolyse (TEN) vorstellte. Auf intensive Nachfrage ergab sich zunächst, dass er direkten Kontakt zu einer Person mit gesichertem Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion gehabt hatte, also K1-Kontakt war. Sein Corona-Test war zunächst jedoch 2-mal negativ. Dies veranlasste entsprechen-

de Vorsichtsmaßnahmen bei der stationären Aufnahme des Patienten, die sich als richtig erwiesen, da der dritte PCR-Test nunmehr positiv war und die stattgehabte Infektion später in einem Antikörper-Test bei ihm und der Kontaktperson bestätigt wurde. Die TEN war möglicherweise durch Amoxicillin oder Metronidazol ausgelöst worden und wurde unter stationären Bedingungen erfolgreich mit hoch dosierten systemischen Steroiden und adäquater topischer Behandlung therapiert. Die Hauterkrankung heilte ad integrum ab.

### ABSTRACT

The corona virus pandemic is omnipresent, also in the daily routine of a dermatological practice. We report on a 55-year-old patient who consulted us with toxic epidermal necrolysis (TEN). Intensive inquiry initially revealed that he had been in contact with a person with confirmed evidence of a SARS-CoV-2 infection, i. e., he was a K1 contact. However, his two initial corona tests were negative. This prompted nonetheless appropriate precautions when the patient was admitted to hospital. These precautions proved to be correct as a third PCR test was now positive. A subsequent antibody test on him and the contact person confirmed that they both had had the infection. The TEN was possibly triggered by amoxicillin or metronidazole and was successfully treated under in-patient conditions with high doses of systemic steroids and adequate topical treatment. The skin disease healed up entirely.

## Einleitung

Zu den schweren kutanen Arzneimittelreaktionen zählen das Erythema exsudativum multiforme majus (EEM), das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN), welche lt. der Klassifikation von Bastuji-Garin et al. [1] als eine einheitliche Entität mit jeweils verschiedener Hautbeteiligung aufgefasst werden. Das SJS zeigt eine Hautbeteiligung von <10%, das SJS/TEN-Überlappungssyndrom 10–30%, bei der TEN sind mehr als 30% Hautfläche betroffen. Zu den medikamentösen Auslösern gehören Antibiotika, Allopurinol, nicht-steroidale anti-inflammatorische Substanzen und Antiepileptika. Offensichtlich handelt es sich um eine dysregulierte Über-

aktivierung von CD8-positiven T-Lymphozyten und NK-Zellen [2], wobei eine genetische Prädisposition bezüglich der HLA-Typen diskutiert wird [3]. Zur Bewertung und Prognoseabschätzung der potenziell lebensbedrohlichen Hauterkrankung wurde der Schweregradscore SCORTEN eingeführt [4].

Für die Fachgruppe Dermatologie ist der Zusammenhang von Hauterkrankungen mit einer SARS-CoV-2-Infektion zu Zeiten der Pandemie von großem Interesse und wurde ausführlich diskutiert [5, 6]. In Anbetracht fehlender Rezeptorstrukturen (ACE2, TMPRSS2) als Virus-Eintrittspforten darf geschlossen werden, dass die intakte Haut nicht das Target einer Coronavirus-Infektion ist, möglicherweise jedoch die verletzte oder

► **Tab. 1** Zeitverlauf der Krankheitsgeschichte TEN und SARS-CoV-2-Infektion.

Ehemann	Zeitverlauf	Ehefrau
Parodontose: Antibiotische Therapie mit Amoxicillin und Metronidazol	Woche 0	
	Woche 0	COVID-Symptomatik (Kopfschmerz, trockener Husten)
1. SARS-CoV-2-Test negativ	Woche 0	SARS-CoV-2-PCR-Test positiv
COVID-Symptomatik (Abgeschlagenheit, trockener Husten)	Woche 1	
Erste Hauterscheinungen	Woche 1	
Hausärztliche Verordnung 20 mg Prednisolon per os/Tag	Woche 2	
2. SARS-CoV-2-Test negativ	Woche 2	
Vorstellung in der Praxis mit beginnender TEN	Woche 2	
Stationäre Aufnahme Corona-Station	Woche 2	
SARS-CoV-2-Test positiv	Woche 2	
Prednisolon 240 mg i. v., topische Therapie mit Steroiden	Woche 2	
Endisolation, Übernahme Patient in die Hautklinik, Fortsetzung Therapie	Woche 3	
Entlassung aus der stationären Behandlung	Woche 4	
Antikörper-Test positiv	Woche 7	
Antikörper-Test positiv	Woche 13	Woche 13
Letztmalige Vorstellung in der Praxis	Woche 13	

entzündete Haut [6, 7]. Die Frage wird intensiv diskutiert, ob eine SARS-CoV-2-Infektion über die üblichen Wege (Atemtrakt) ursächlich für Hauterscheinungen ist oder Hauterkrankungen modifiziert oder ob es sich um eine zufällige Parallelität handelt [8].

Diese Diskussion war eher nebensächlich, als sich der 55-jährige Patient mit einer beginnenden TEN, ausgelöst offenbar von Antibiotika (Amoxicillin, Metronidazol), in unserer Praxis vorstellte. Die intensive anamnestische Befragung ergab einen K1-Kontakt (Ehefrau) bei 2 negativen SARS-CoV-2-PCR-Tests und COVID-Infektionszeichen (trockener Husten, einmalig Fieber, Abgeschlagenheit) in den letzten Tagen. Die stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund dieser Erhebungen und in enger Kooperation mit den Kollegen der Hautklinik Darmstadt zunächst auf einer Corona-Station. Der noch am selben Tag zum dritten Mal wiederholte und nun positive PCR-Test gab uns Recht. Die Kollegen in der Klinik therapierten mit systemischen und topischen Steroiden. Die letztmalige Vorstellung des Patienten in der Praxis ergab das Bild einer kompletten Abheilung.

## Falldarstellung

Der zeitliche Ablauf der Erkrankung sowie der Erhebung des Infektionsstatus ist in ► **Tab. 1** dargestellt. Die anamnestische Befragung und klinische Erstdiagnose erfolgte in der Praxis. Die weiterführende Diagnostik und Therapie fand unter stationären Bedingungen im Klinikum Darmstadt statt.

Der 55-jährige Patient hatte 19 Tage vor seiner Vorstellung in Praxis und Klinik eine Antibiotika-Therapie mit Amoxicillin und Metronidazol wegen einer Parodontose begonnen. Acht

Tage später seien erste makulöse Hautveränderungen aufgetreten, die vom Hausarzt systemisch (20 mg Prednisolon pro Tag) und topisch mit Steroiden behandelt wurden. Wegen Progredienz erfolgte drei Tage später die fachärztliche Vorstellung in der dermatologischen Praxis. Die Ehefrau des Patienten war aufgrund entsprechender, milder COVID-Symptomatik auf SARS-CoV-2 mit dem PCR-Test positiv getestet worden. Daher erfolgte bei unserem Patienten in den nachfolgenden 18 Tagen 2-mal ein SARS-CoV-2-Antigen-Test mit jeweils negativem Ergebnis. Die Dermatologen in Praxis und Klinik sahen einen 55-jährigen Patienten in gutem Allgemeinzustand. Bei Erstvorstellung gab es keine Anzeichen einer COVID-Erkrankung, insbesondere keine Dyspnoe, kein Husten oder Fieber. Am gesamten Körper (>50 % Hautoberfläche) fanden sich konfluierende, großflächige, livid-rote Maculae, vereinzelt beginnende Blasenbildung mit positivem Nikolsky-Zeichen bei starkem Juckreiz (► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**). Eine beginnende Schleimhautbeteiligung ergab sich aus blutigen Krusten v. a. im Unterlippenbereich. Eine Augenbeteiligung wurde nicht festgestellt. Labormedizinisch fielen eine Neutrophilie und Lymphopenie, eine dezent CRP-Erhöhung sowie ein leicht erniedrigter IgG-Spiegel auf. Das IgE war leicht erhöht und zeigte schwache Reaktivität (Klasse 1) mit Penicillin und Amoxicillin. Eine allergische Prädisposition wird durch die bekannte Wespengift-Sensibilisierung erhärtet. Aufgrund des anamnestisch erhobenen Verdachts auf eine SARS-CoV-2-Infektion (Ehefrau infiziert, K1) erfolgten die Aufnahme und der dermatologische Therapiestart zunächst auf der spezialisierten Corona-Station und nach Entisolierung auf der dermatologischen Station. Daher wurde auf die sonst übliche ausführliche Diagnostik und weitere Fotodokumenta-



► **Abb. 1** Klinisches Bild der TEN bei Vorstellung in der Praxis.



► **Abb. 2** Klinisches Bild der TEN bei Vorstellung in der Praxis.

tion zunächst verzichtet und nach klinischer Symptomatik und anamnestischer Erkenntnis die TEN entsprechend mit systemischen Steroiden (initial 240 mg/Tag, 14 Tage 120 mg/Tag) begleitet von Pantoprazol-Gabe und topisch mit stark potentem Steroid therapiert. Nach der Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgte ambulant die Dosisreduktion um 20 mg alle 3 Tage bis zum Absetzen nach 3 Wochen. Der im Dezember 2020 durchgeführte SARS-CoV-2-Antikörper-Test wies IgG-Positivität (abgelaufene Infektion) aus und wurde für ihn und die K1-Person im Januar bei der vorerst letztmaligen Vorstellung in unserer Praxis bestätigt. Der Patient erhielt einen Allergiepass mit den in Frage kommenden zu meidenden Antibiotika und wurde in der Allergieabteilung der Darmstädter Hautklinik zur weiteren allergologischen Abklärung vorgestellt.

## Diskussion

Der hier vorgestellte Fall einer schweren Arzneimittelreaktion, wahrscheinlich auf Amoxicillin oder Metronidazol, wird durch den zunächst bestehenden Verdacht und die später bestätigte Infektion des Patienten mit SARS-CoV-2 kompliziert. Das Auftreten eines EEM, SJS oder einer TEN wurde selten (22 von 655 SARS-CoV-2-infizierte Patienten mit Hauterscheinungen) im

Zusammenhang mit einer Coronavirus-Infektion festgestellt [8]. In zumindest einem Fall war die TEN durch eine Arzneimittelreaktion auf Hydroxychloroquin verursacht [9]. In einem Fallbericht einer 58-jährigen Patientin, die zunächst wegen scheinbar herkömmlicher Erkältungssymptome bei laufender Imatinib-Behandlung mit Levofloxacin und Oseltamivir behandelt worden war, kam es zu einer TEN. Wegen zweier vorliegender negativer SARS-CoV-2-PCR-Tests erfolgte die stationäre Aufnahme in einem Verbrennungszentrum, gefolgt von schweren organisatorischen Konsequenzen, als der dritte Test schließlich positiv war. Die Autoren [10] kommen zu dem Ergebnis, dass jeglicher Verdacht auf COVID-19 vor einer Aufnahme in ein spezialisiertes Zentrum einer Isolation bis zur infektiologischen Abklärung bedarf. Insofern war die gute Zusammenarbeit von Praxis und Klinik in unserem Fall sehr wichtig und führte (bei Verdacht auf SARS-CoV-2-Infektion) zunächst zur Aufnahme des Patienten auf eine spezialisierte „Corona-Station“, wo er dermatologisch mitbetreut wurde. Natürlich war das Zeitfenster in Anbetracht der Pandemie-Situation für eine ausführliche dermatologische Diagnostik gering. So musste insbesondere auf eine Hautbiopsie verzichtet werden. Auch die Erhebung des prognostischen Scores SCORTEN [4] konnte nicht komplett erfolgen. Zumindest zwei Punkte wurden verge-

ben (Alter >40, Hautbeteiligung >10%), drei Parameter waren negativ (bekannte Tumorerkrankung, Blutzucker, Serum-Harnstoff), Bikarbonatwerte liegen nicht vor, eine andauernde Tachykardie wurde bei Aufnahme nicht beobachtet. Trotz eines SCORTEN von 2/7 darf davon ausgegangen werden, dass sich der Patient in einer prekären Situation befand. Die TEN bleibt, trotz zunehmenden Verständnisses der Pathogenese [2, 7] und trotz entsprechender therapeutischer Möglichkeiten (Leitlinie angemeldet lt. <https://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien>; letzter Zugriff 21.01.2021; [11]), eine lebensbedrohliche Erkrankung, zumal wenn sich parallel eine schwere COVID-19-Erkrankung entwickeln würde, die mit ihrem Zytokinsturm das ohnehin schwere Entzündungsgeschehen der TEN ungünstig potenzieren könnte [5, 8]. Es waren mehrere Faktoren, die in diesem Fall für einen günstigen Ausgang sorgten: die aufmerksame Mitarbeiterin der Praxis, die den Patienten (aus ihrem Bekanntenkreis) sehr stark aufforderte, sich dermatologisch vorzustellen; die schnelle, aber sorgfältige Anamnese, v. a. hinsichtlich der Coronavirus-Situation; die gute Zusammenarbeit zwischen Praxis und Klinik und zwischen den Klinikabteilungen und, v. a., die schnelle Therapieentscheidung.

## Danksagung

Wir danken den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der Hautklinik am Klinikum Darmstadt (Leitung: PD Dr. med. Maurizio Podda) für die hervorragende Zusammenarbeit und die Überlassung dort erhobener Labor- und klinischer Daten.

## Interessenkonflikt

Sigbert Jahn hat Vortragshonorare, Reiseunterstützungen und Beraterhonorare u. a. von Sanofi, AbbVie, Almirall, Leo, Janssen, GSK erhalten.

## Literatur

- [1] Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92–96
- [2] Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000 Research* 2020. doi:10.12688/f1000research.24748.1
- [3] Chung WH, Hung SI, Hong HS et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428: 486
- [4] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: a severity of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149–153
- [5] Buhl T, Beissert S, Gaffal E et al. COVID-19 and implications for dermatological and allergological diseases. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 815–825
- [6] Garduno-Soto M, Choreno-Parra JA, Cazarin-Barrientos J. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Arch Dermatol Res* 2020. doi:10.1007/s00403-020-02156-0
- [7] Schön MP, Berking C, Biedermann T et al. COVID-19 and immunological regulations – from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dt Derm Ges* 2020; 18: 795–809
- [8] Conforti C, Dianzani C, Agozzino M et al. Cutaneous manifestations in confirmed COVID-19 patients: a systematic review. *Biology* 2020. doi:10.3390/biology9120449
- [9] Davoodi L, Jafarpour H, Kazeminejad A et al. Hydroxychloroquine-induced Stevens-Johnson syndrome in COVID-19: a rare case report. *Oxf Med Case Rep* 2020. doi:10.1039/omcr/omaa042
- [10] Lagziel T, Quiroga L, Ramos M et al. Two false negative test results in a symptomatic patient with a confirmed case of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and suspected Stevens-Johnson syndrome/Toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN). *Cureus* 2020; 12: e8198. doi:10.7759/cureus.8198
- [11] Hadaschik E, Eming R, French LE et al. Europäische Leitlinie (S1) für die Verwendung von hoch dosierten intravenösen Immunglobulinen in der Dermatologie. *Hautarzt* 2020; 71: 542–552