

Akut kutant symtomkomplex med efterföljande katarakt

NÄTDROGEN MT-45 KAN VARA ORSAKEN

Tre män i åldern 23–34 år från olika delar av landet insjuknade under slutet av 2013 och första halvåret 2014 i en liknande och mycket ovanlig sjukdomsbild med bl a håravfall och depigmenterat hår, utbredd dermatit med uttalat inslag av follikuliter och intertriginös dermatit (Figur 1). Alla patienterna hade ögonsymtom och två utvecklade i efterförloppet katarakt med kraftig synnedsättning på båda ögonen.

Det framkom att alla tre hade använt läkemedel och droger som beställts via internet. Under senare år har hundratals okontrollerade »nya psykoaktiva substanser« introducerats på drogmarknaden via internethandel (internetdroger) [1]. Inom det svenska STRIDA-projektet, ett bioanalytisk-toxikologiskt samarbetsprojekt om nya psykoaktiva substanser [2–4], och internationellt har många av dessa nya drogsbaser kunnat kopplas till fall av svåra förgiftningar, ovanliga komplikationer och död [5, 6].

En utredning startades i syfte att finna en eventuell gemensam orsak till patienternas likartade symtomkomplex (Tabell 1).

FALLBESKRIVNINGAR

Fall 1. En 23-årig man utvecklade i november 2013 follikulitliknande utslag på underbenen, senare tillkom håravfall på skalpen, och håret bleknade. Han hade torr hud och dermatit i ljumskarna och remitterades till hudklinik. Där noterades påtagligt torr och fjällande hud, munvinkelragader, sprickor på fingrar och under fötterna samt kraftig rodnad och fuktig mace-rerad yta i ljumskar och axiller. Han hade då utvecklats total alopeci. Dermatiten tilltog, och patienten beskrev generella hudsmärtor som var morfinkrävande, och i början av januari 2014 blev han sjukhusvårdad. Han hade då även tappat smak- och luktsinne och beskrev att han länge känt sig frusen. Skalphåret hade börjat växa ut igen men var blekt, och ögonbryn och ögonfransar var helt vita (Figur 1a). Han besvärades av skavkänsla i ögonen, vilken bedömdes som uttalad torrhet av ögonläkare.

Laboratorieanalys visade kraftigt förhöjda trans-

Maria Bradley,
universitetslektor,
docent, överläkare

Anja Hasselblad,
ST-läkare

Lars Norlén, docent,
överläkare

Jan Lapins, med dr,
överläkare; samtliga
institutionen för
medicin, Karolinska
institutet; hudklinik,
Karolinska universi-
tetssjukhuset, Stock-
holm

Matilda Bäckberg,
med dr, leg apotekare,
Giftinformationscen-
tralen, Stockholm

Anders Helander,
adjungerad profes-
sor, sjukhuskemist,
institutionen för
laboratoriemedicin,
Karolinska institutet;
Karolinska univer-
sitetslaboratoriet,
Stockholm

• anders.helander@ki.se

aminaser, och leverbiopsi visade ospecifik inflammatorisk bild (aktiv portal inflammation). I slutet av januari remitterades han till hudklinik vid Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm för fortsatt vård och utredning. På grund av den kliniska bilden med depigmenterat håravfall, dermatit (Figur 1 c och d) och neurologisk påverkan misstänktes först talliumförgiftning, men tallium kunde inte påvisas.

Närstående hade aningar om bruk av amfetamin och internetdroger, och patienten medgav användning av »kosttillskott« som beställts via internet men förnekade drogintag. I ett serumprov taget i november 2013, i samband med symtomdebuten, påvisades dock hög koncentration (280 ng/ml) av internetdrogen MT-45, en syntetisk opioid (Figur 2) [7]. I slutet av 2014 fick han snabbt progredierande synnedsättning och blev nästan blind och opererades för katarakt på båda ögonen i januari 2015.

Fall 2. En 34-årig man debuterade i slutet av 2013 med frossa och köldkänsla som kvarstod i flera månader och var så påtaglig att han sov i dunjacka. Skalphåret, ögonbrynen och ögonfransarna slutade växa, tunnades ut och bleknade, och huden var torr och fjällande. På grund av köldkänslan, takykardi (>100/min) och ömmande bröstkörtlar utreddes han på endokrinologen vid Karolinska universitetssjukhuset i början av 2014 men remitterades i mars till hudklinik. Förutom depigmenterade ögonbryn, ögonfransar (Figur 1 b) och skalphår noterades bleka tvärgående Mees-linjer på fingernaglarna (Figur 1 k), vilket kan ses vid bl a talliumförgiftning.

På grund av liknande symtombild som hos patienten i fall 1 (Tabell 1), som då utreddes på kliniken, misstänktes även här talliumförgiftning, men tallium kunde inte påvisas. Liksom i fall 1 uppvisade patienten förhöjda transaminaser.

I april 2014 vårdades han på infektionskliniken på grund av feber, utbredd dermatit, konjunktivit och abscess i höger lår. Muskelabscessen utreddes med biopsi och MR och gav misstanke om artefakter. Då noterades kvarstående depigmentering av ögonbryn och ögonfransar, utbredd fjällande dermatit med spridda follikuliter och en mer tydlig utglesning av håret. Knappt ett år senare utvecklade han på kort tid svår synnedsättning och opererades för katarakt på båda ögonen. ▶

HUVUDBUDSKAP

- Tre män utan koppling till varandra insjuknade under 2013–2014 i en liknande och ovanlig sjukdomsbild.
- Gemensamma symtom var depigmentering av hår, håravfall, bandformiga linjer på naglar, utbredd fjällande dermatit, intertriginös dermatit, follikuliter, ögonsymtom och leverpåverkan. Två av dem utvecklade senare operationskrävande katarakt på båda ögonen.
- Alla hade ett analytiskt påvisat intag av den syntetiska opioiden MT-45, som kan vara en orsak till symtomen.
- Antalet nätdroger har ökat dramatiskt under senare år, och många har kunnat kopplas till svåra förgiftningar och dödsfall.
- Vid fall med ovanliga komplikationer och symtomkomplex bör internetdroger övervägas som möjlig orsak.



Figur 1. Exempel på symtom hos tre män som under 2013–2014 inkom till sjukhus med ett mycket ovanligt akut kutant symtomkomplex. (a och b): Komplet pigmentförlust med vit behåring i ögonbryn och ögonfransar (polios) (fall 1 och 2). (c–g): Väl avgränsad rodnad i och kring axiller och ljumskar (fall 1–3) och i armveck (fall 3). (h): Dermatitis över ryggen täckt av tunna lameller av fjäll (fall 2). (i och j): Fjällande dermatitis med rikligt inslag av follikuliter över lår och underben med ursparningar kring knäveck (fall 2 och 3). (k och l): Tvärgående bleka Mees-linjer på finger- eller tånaglar (fall 2 och 3).

Patienten led av depressiva besvär och uppgav att han vid ett tillfälle använt MT-45 som inhandlats via internet. MT-45 påvisades (112 ng/ml) också i samband med provtagning inom STRIDA-projektet i april 2014.

Fall 3. En 30-årig man uppsökte i juli 2014 ögonakutmottagning på grund av rodnad i höger öga, varvid blefarit och uttalad torrhet noterades. Fem dagar senare uppsökte han akutmottagning på grund av håravfall, hudutslag, ljuskänslighet, skakningar samt svettning och köldkänsla. Dessutom började skalphåret, ögonbryn och ögonfransar blekna. Han medgav intag av MT-45 under 3–4 dagar ungefär 10 dygn innan håravfallet debuterade. Det framkom att han tidigare upplevt hudutslag och »öronsus« i samband med intag av MT-45.

Vid undersökning av hudkonsult framkom utbredd dermatitbild (Figur 1 g och j) med inslag av follikuliter samt Mees-linjer på tånaglarna (Figur 1 l). Under hela sjukperioden förekom ögonsymtom och viss synnedsättning, som sedan avklingade. Tallium kontrollerades inte, eftersom det bedömdes vara för sent för provtagning.

Patienten hade tidigare depressiva besvär och ett känt bruk av internetdroger och medgav inköp av MT-45 via internet. I samband med akut intoxikation i april 2014 utfördes provtagningar inom STRIDA-projektet, varvid MT-45 (22 ng/ml) och flera andra internetdroger (Tabell 1) påvisades.

SYMTOMBILD

Hud. Dermatitis hade ett egenartat utseende och anmärkningsvärd utbredning hos alla tre patienterna. Kring axiller och ljumskar, och mindre uttalat kring arm och knäveck, syntes en kraftig, skarpt avgränsad hudrodnad som bredde ut sig som stora fält eller breda ringar med centralt något ljusare partier. I dessa hudområden var fjällningen sparsam (Figur 1 c–g, i och j). I andra sågs rodnad dermatit som var mest uttalad över ryggen, bälens sidor och underbenen ut över fötterna och som var täckt av stora lameller av tunn fjällning (Figur 1 h–j).

Hudbiopsier visade mestadels ospecifik dermatit

TABELL 1. Förekomst av kliniska symtom och resultat av laboratorieanalyser hos tre fall av akut kutant symtomkomplex.

	Fall 1	Fall 2	Fall 3
● Polios	+	+	+
● Håravfall	+	+	+
● Dermatitis	+	+	+
● Follikuliter	+	+	+
● Ljusa tvärgående linjer på naglar (Mees-linjer)	–	+	+
● Akuta ögonsymtom: Blefarit och torrhet	+	+	+
● Sena ögonsymtom: Katarakt	+	+	– ¹
● Neurologi	+	–	–
● Kardiologi	–	+	–
● Leverpåverkan: Förhöjda transaminaser (μkat/l) ²	ASAT 8,2 ALAT 20,1	ASAT 1,2 ALAT 2,8	ASAT 1,1 ALAT 2,2
● Anamnes på drogbruk och användning av nättdroger	Självrapporterat intag av »kosttillskott«	Självrapporterat intag av MT-45	Självrapporterat inköp av MT-45
● Laboratorieverifierat intag av internetdroger	MT-45	MT-45	MT-45, butyrfentanyl, flubromazepam, 3-MeO-PCP, metiopropamin, NEB, α-PBP, α-PPP och 4F-α-PVP

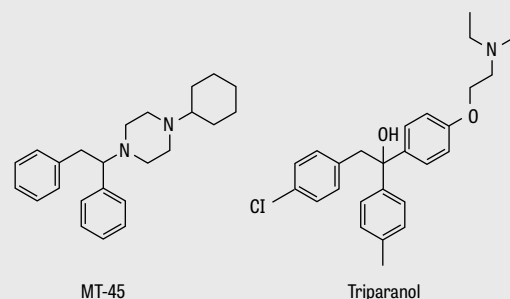
+ Förekomst av symtom.

– Symtom saknas.

¹ Patienten hade inte undersökts av ögonläkare i efterförloppet.

² Högsta mätvärden under vårdtiden.

FIGUR 2. Kemiska strukturer



► Kemiska strukturer för den syntetiska opioiden MT-45 och läkemedlet triparanol. Triparanol drogs in på grund av allvarliga biverkningar liknande dem som noterades i de tre aktuella fallen av akut kutant symtomkomplex.

men även intrakorneala och ytliga epidermala pustelbildningar. Tidigt i utvecklingen av hudsymtom fanns ett påtagligt inslag av follikuliter både i och utanför områden med fjällande dermatit (Figur 1 f, i och j), och biopsier visade destruerande follikulit. Dermatiten gav inte klåda utan var snarare smärtande. Hos patienten med mest uttalade hudsymtom sågs hyperkeratoser med fissurer på fotsulor och tår.

En patient uppvisade ett bifasiskt förlopp med initialt uttalad hårblekning utan påtagligt håravfall och endast viss torrhet och fjällning av huden. Senare utvecklade han kraftig dermatit och tydligare håravfall, troligen orsakad av en ny period av drogexponering.

Behåring. I samtliga fall förekom olika grader av håravfall, och håret bleknade successivt till vit eller röd-blond färg. Detta var tydligast på ögonfransar och ögonbryn, som blev helt vita (polios) (Figur 1 a och b). Hos alla tre återkom håret successivt men återfick sin ursprungliga färg först efter många månader.

Naglar. I två fall noterades Mees-linjer (leukonychia striata) på finger- och/eller tånaglar (Figur 1 k och l). Mees-linjer kan uppträda vid förgiftning med tallium eller arsenik [8], kemoterapi [9] och andra tillstånd med allvarlig systempåverkan [10].

Gastrointestinalkanal och lever. Kräkningar eller illamående rapporterades inte i något fall. En patient hade kraftig leverpåverkan, där biopsi visade aktiv portalinflammation, vilken bedömdes som leverinflammation utan hållpunkter för specifik leversjukdom. Andelen eosinofiler i det inflammatoriska infiltratet kunde tala för läkemedelsreaktion.

CNS och perifer nervsystemet. En patient uppvisade kraftig oro, som dock var svår att utvärdera på grund av samtidig morfinkrävande hudsmärta. Smärtan beskrevs som »tusen nålar« och var lokaliserad till hudförändringarna och därför svår att skilja från en möjlig smärtsam perifer neuropati. Samma patient hade även smak- och luktbortfall.

Två patienter beskrev skakningar och köldkänsla, varav en hade varit mycket frusen med frossa utan feber.

Kardiellt. Patienten med mest uttalad frusenhet hade även oklar takykardi, vilket föranledde utredning.

Ögon. Alla patienter uppvisade ögonsymtom med rodnad, torrhet och irritation. I fall 3 förekom övergående synnedsättning, medan fall 1 och 2 i efterförloppet opererades för snabbt progredierande synnedsättning orsakad av katarakt på båda ögonen.

Öron. En av patienterna hade tidigare upplevt »öronsus« i samband med intag av MT-45.

DISKUSSION

Sedda var för sig var patienterna med denna ovanliga kombination av symtom svåra att diagnostisera, och extensiva utredningar fann inga rimliga förklaringar till sjukdomsbilden. Toxisk påverkan med hårförändringar kan visserligen ses vid olika former av kemo-

terapi och vissa målriktade cancerterapi, men kunde inte förklara symtombilden i dessa fall. Först när den likartade symtombilden hos tre oberoende män uppmärksammades, riktades misstankarna mot en gemensam orsak.

Initiala misstankar om talliumförgiftning

När misstankar om förgiftning uppkom riktades de först mot tallium som är känt för att orsaka håravfall, dermatit och follikuliter och den typ av nagelförändringar (Mees-linjer) som sågs hos patienterna. Tallium har använts vid syntes av metamfetamin [11], och talliumförgiftning har dokumenterats vid drogmissbruk [12]. Håravfall är vanligt vid talliumförgiftning, och även depigmentering finns beskriven, men inte som i ett av fallen där håravfallet var sparsamt eller initialt saknades utan där färgförändring var det mest påtagliga symtomet.

Andra symtom vid akut talliumförgiftning (gastrointestinala symtom med illamående och kräkningar och senare perifer neuropati, särskilt smärta i fötter och distala extremiteter) saknades dessutom eller var oklara, även om en patient hade smak- och luktbortfall samt generell »hudsmärta« som skulle kunna vara neurogent betingad.

I utredningarna av fall 1 och 2 kunde inte förhöjda talliumnivåer påvisas, även om det råder viss osäkerhet om analysresultatets tillförlitlighet beroende på oklart tidssamband mellan intag och provtagning.

Internetdrogen MT-45 i fokus

I utredningarna framkom att alla tre patienter hade exponerats för läkemedel och droger som inhandlats via internet. Misstankarna riktades i första hand mot den syntetiska opioiden MT-45, som hade bekräftats analytiskt i blodprov hos samtliga; i ett fall i hög koncentration i nära anslutning till symtomdebuten. Analysen av psykoaktiva substanser inom STRIDA-projektet omfattar fler än 200 drog- och läkemedelssubstanter, men hos endast en av patienterna var testen positiva även för andra internetdroger (Tabell 1).

Under den aktuella tidsperioden 2013–2014 var MT-45 inblandat i ett flertal dödsfall [13] och svåra förgiftningar med typiska opioidsymtom som andningsdepression och medvetandesänkning [7]. Fall av plötslig hörselnedsättning och dövhet och synrubbing har också rapporterats [5, 7]. Även en av patienterna i denna fallserie rapporterade hörselpåverkan (»öronsus«) efter intag av MT-45.

Liknande symtom vad gäller håravfall och depigmentering efter användning av MT-45 finns beskrivna på ett drogdiskussionsforum på internet [14]:

»Hey man, stay away from this stuff. I've been taking it for a few months and my hair is falling out. This is definitely way more toxic than the better known opiates ... get rid of that crap and yes indeed, another side effect I've noticed is whitening of facial hair and eyelashes. My rash is slowly improving, I'm doing everything I can to keep from tugging out anymore of my hair, but unfortunately, in the end, I think I'm going to have to completely regrow it ...«

Likheter mellan MT-45 och triparanol

Internetdroger tillverkas av okontrollerade laboratorier, vilket innebär stora risker för användarna. En

möjlig orsak till symtomen är därför att ett fel i syntesen av MT-45 kan ha resulterat i en förorenad produkt eller en substans med annan molekylär struktur än den avsedda.

I början av 1960-talet beskrevs kutant syndrom som biverkan av triparanol [15, 16], ett kolesterolsänkande läkemedel som marknadsfördes under namnet MER-29. Triparanol, som uppvisar strukturella likheter med MT-45 (Figur 2), drogs senare in på grund av många fall av allvarliga ögonbiverkningar i form av snabbt progredierande katarakter [17]. Samtliga patienter som utvecklade katarakt uppvisade en liknande symtombild som våra patienter, med håravfall och depigmentering (polios) på främst skalp, ögonbryn och ögonfransar samt utbredd fjällande hudtorrhet (iktyos) och i vissa fall även intertriginös dermatit och follikuliter [18].

Även MT-45 syntetiserades ursprungligen som en läkemedelskandidat (analgetikum) men blev aldrig en färdig produkt [19].

KONKLUSION

Antalet nya psykoaktiva substanser, eller internetdroger, har ökat dramatiskt under senare år. De flesta är helt otestade, och många har kopplats till fall av svåra förgiftningar, oväntade biverkningar och död.

I de tre aktuella fallen uppmärksammades en ovanlig kombination av symptom, och hos samtliga hade intag av opioiden MT-45 påvisats. Särskild känslighet för denna substans eller intag av MT-45 från ett parti med fel i tillverkningsprocessen skulle kunna vara en gemensam orsak till patienternas symtombild.

I fall av ovanliga komplikationer och symptomkomplex bör internetdroger övervägas som möjlig orsak. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Bernt Lindelöf, Katarina Odling och Hassan Killasli, samtliga Stockholm, har bidragit med klinisk handläggning och Olav Spigset, Trondheim, och Thomas Bradley, Stockholm, med expertråd.

Citera som: *Läkartidningen*. 2016;113:DTAF

SUMMARY

The number of new psychoactive substances (»NPS«) sold by online drug vendors (»Internet drugs«) shows a steady increase. Over a short time period in 2013–2014, three Swedish men aged 23–34 years with suspected drug use experienced similar but unusual clinical symptoms including loss and depigmentation of hair, widespread folliculitis and dermatitis, painful intertriginous dermatitis, dryness of eyes, and elevated liver enzymes. Two also had lines of discoloration across the nails (»Mees' lines«) of the fingers and toes. The symptoms gradually disappeared over time. However, two of them subsequently developed severe bilateral secondary cataracts requiring surgery. Blood tests for NPS performed within the Swedish STRIDA project demonstrated intake of the synthetic opioid MT-45, a piperazine derivative originally synthesized as a therapeutic drug candidate in the 1970s, in all three patients, suggesting this as a possible common causative agent. These clinical cases highlight the importance for physicians to consider the increasing number of untested recreational drugs as a potential cause of unusual clinical symptoms.

REFERENSER

- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015). http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf
- Helander A, Beck O, Hägerkvist R, et al. STRIDA i kampen mot (o)lagliga Internetdroger. *Läkartidningen*. 2011;108:2312-5.
- Helander A, Bäckberg M, Hultén P, et al. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci Int*. 2014;243:23-9.
- Helander A, Beck O, Hägerkvist R, et al. Identification of novel psychoactive drug use in Sweden based on laboratory analysis - initial experiences from the STRIDA project. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73:400-6.
- Lindeman E, Bäckberg M, Persson M, et al. MT-45 - en livsfarlig och potentiellt ototoxisk internetdrog. *Läkartidningen*. 2014;111:CZR4.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Risk assessments of various psychoactive substances 1999-2015. http://www.emcdda.europa.eu/publications/searchresults?ac=tion=list&type=PUBLICATIONS&SERIES_PUB=w12
- Helander A, Bäckberg M, Beck O. MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52:901-4.
- Zhao G, Ding M, Zhang B, et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. *Eur Neurol*. 2008;60:292-7.
- Routhouska S, Gilliam AC, Mirmirani P. Hair depigmentation during chemotherapy with a class III/IV receptor tyrosine kinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2006;142:1477-9.
- Fawcett RS, Linford S, Stulberg DL. Nail abnormalities: clues to systemic disease. *Am Fam Physician*. 2004;69:1417-24.
- Erowid. Synthesis of phenyl-2-propanone (P2P). <https://www.erowid.org/archive/rhodium/chemistry/phenylacetone.html>
- Ghaderi A, Vahdati-Mashhadian N, Oghabian Z, et al. Thallium exists in opioid poisoned patients. *Daru*. 2015;23:39.
- European Centre for Monitoring Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Risk Assessment Report of a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine (MT-45). http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_233323_EN_MT-45%20Risk%20Assessment%20Report.pdf
- Bluelight. Longer term negative side effects of MT45 use. IMPORTANT. <http://www.bluelight.org/vb/threads/749518-Long-term-negative-side-effects-of-MT45-use-IMPORTANT>
- Achor WP, Winkelmann RK, Perry HO. Cutaneous side effects from use of triparanol (MER-29): preliminary data on ichthyosis and loss of hair. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1961;36:217-28.
- Winkelmann RK, Perry HO, Achor RW, et al. Cutaneous syndromes produced as side effects of triparanol therapy. *Arch Dermatol*. 1963;87:372-7.
- Kirby TJ. Cataracts produced by triparanol (MER-29). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1967;65:494-543.
- Perry HO, Winkelmann RK, Achor RW. Complications in the use of triparanol (MER-29). Report of a case of ichthyosis, loss of hair, and change in hair color. *Minn Med*. 1962;45:597-600.
- Natsuka K, Nakamura H, Uno H, et al. Studies on 1-substituted 4-(1,2-diphenylethyl)piperazine derivatives and their analgesic activities. I. *J Med Chem*. 1975;18:1240-4.