

Sefalosporinlerle ilişkili otoimmün hemolitik anemi: bir vaka takdimi

Maşallah Candemir¹, Aziz Polat², İlknur Kılıç², Yasemin I. Balcı³

Murat İnan³, Hülya Halis¹

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pedatri Araştırma Görevlisi, ²Pedatri Profesörü, ⁴Pedatri Uzmanı

SUMMARY: Candemir M, Polat A, Kılıç İ, Balcı YI, İnan M, Halis H. (Department of Pediatrics, Pamukkale University Faculty of Medicine, Denizli, Turkey). A case of cephalosporin-induced autoimmune hemolytic anemia. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 315-318.

Drug-induced autoimmune hemolytic anemia is a quite rare state in childhood. Currently, most of the reported cases of drug-induced hemolytic anemia are those caused by the second and third generation cephalosporins. In this paper, an infant who developed autoimmune hemolytic anemia after cephalosporin treatment is reported. An eight month-old patient first received intramuscular ceftriaxone which followed by intravenous cefotaxime and oral cefixime for treatment of pyelonephritis. Laboratory tests performed during the investigation of the cause of anemia revealed: Direct Coombs test +2, reticulocyte: 2%, LDH 784 IU/L, AST 288 IU/L and ALT 178 IU/L. Anemia was assumed to be induced by cephalosporins and the cephalosporin treatment was withdrawn. On the third week of the follow-up, Coombs test became negative and the next week, hemoglobin level was increased to 13.1 g/dl without any intervention.

Key words: autoimmune hemolytic anemia, drug, cephalosporins.

ÖZET: İlaça bağlı otoimmün hemolitik anemi çocuklarda seyrek görülen bir durumdur. Günümüzde daha çok ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlere bağlı vakalar bildirilmektedir. Burada pyelonefrit tanısıyla önce intramusküler seftriakson, sonra intravenöz sefotaksim ve oral sefiksim tedavisi sonrası otoimmün hemolitik anemi sekiz aylık bebek gelişen bir sunulmuştur. Anemisi sefalosporin kullanımına bağlanan hastanın ilaçları kesildi. İzleminde Coombs testi üçüncü haftada negatifleşti. Hemogloblin düzeyi tedavisiz dördüncü haftada normale yükseldi.

Anahtar kelimeler: otoimmün hemolitik anemi, ilaç, sefalosporinler.

İmmün hemolitik anemi eritrosit yüzey antijenlerine bağlanan immünglobülin G ve/veya immünglobülin M tipi antikorların başlattığı, intravasküler veya retiküloendotelial sistemde eritrosit yıkımı ile karakterize bir durumdur. Oluşan antikorlar hastanın kendi eritrositlerine karşı oluşmuş ise otoimmün hemolitik anemi olarak tanımlanır. Hastalık bu antikorların aktif olduğu vücut sıcaklığına göre soğuk tip, sıcak tip ve miks tip olarak sınıflandırılır¹.

İlaça bağlı otoimmün hemolitik anemi ilaç, eritrosit membranı ve immün sistem arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkan ve çocuklarda seyrek görülen bir durumdur. İlk tanımlandığı

zamandan günümüze kadar yaklaşık yüz farklı ilacın hemolize neden olduğu saptanmıştır². Metildopa ve penisilin gibi antibiyotiklerin sıklıkla kullanıldığı dönemlerde daha çok bu ajanlara karşı gelişen hemolitik anemi vakaları bildirilmekteydi. Fakat günümüzde metildopanin hemen hemen hiç kullanılmaması, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin ABD ve birçok ülkede ilk sıralarda kullanılan antibiyotikler olması nedeniyle daha çok sefalosporinlerle ilişkili hemolitik anemi vakaları rapor bildirilmektedir^{2,3}. Bu yazıda idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle sefalosporin tedavisi verilen ve otoimmün hemolitik anemi gelişen bir hasta sunulmuştur.

Vaka Takdimi

İki hafta önce pyelonefrit tanısıyla yedi gün 500 mg/gün (62 mg/kg/gün) intramüsküler seftriakson tedavisi verilen sekiz aylık erkek bebek ateş şikayetiyle hastanemize getirildi. Fizik muayenesinde kalp tepe atımı 102/dk, solunum sayısı 32/dk, aksiller ateş 38.9°C, kan basıncı 90/60 mmHg saptanan hasta soluk ve huzursuz görünümde idi. Hepatomegali (3 cm), dışında sistem bulguları normal bulundu. Laboratuvar incelemelerde; hemoglobin 8.3 gr/dl, hematokrit %23, MCV 69fl, RDW %19, lökosit sayısı 23400/mm³, trombosit sayısı 117800/mm³, AST 288 IU/L, ALT 178 IU/L ve piyüri tespit edilen hastaya idrar yolu enfeksiyonu tanısıyla intravenöz sefotaksim 150 mg/kg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci gününde ateşi düştü. Tedavisi 10 güne tamamlanan hastaya tedavi sonrası oral sefiksim (4 mg/kg/gün) profilaksisi verildi. İzleminde aneminin devam etmesi nedeni ile anemi etiyolojisini belirlemek için yapılan incelemelerinde direkt Coombs test +2, retikülosit %2, serum ferritin 148 ng/ml, LDH 784 IU/L, AST 59 IU/L, ALT 38 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dl, direkt bilirubin 0.2 mg/dl saptandı. Periferik yaymasında eritrositlerde hipokromi ve anizositoz görüldü. Anemisi sefalosporin kullanımına bağlanan hastanın sefiksim profilaksisi trimetoprim-sulfametaksazol (3 mg/kg/gün) olarak değiştirildi. İzleminde Coombs testi üçüncü haftada negatifleşen, LDH 125 IU/L olan hastanın hemoglobin düzeyi tedavisiz ikinci haftada 10.5 gr/dl ve dördüncü haftada 13.1 gr/dl'ye yükseldi (Tablo I). Vaka seftriakson ile başlayıp sefotaksim ve sefiksim ile devam eden ilaca bağlı hemolitik anemi olarak değerlendirildi.

Tartışma

Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımının giderek artması nedeniyle bu ilaçlara karşı gelişen hemolitik anemi daha sık bildirilmeye

başlanmıştır^{2,4}. Garatty² tarafından yapılan bir derlemede ABD'de son 26 yılda tespit edilen 119 ilaç ilişkili hemolitik anemi vakasının 74'ünün sefotetan, 12'sinin seftriakson kullanımına bağlı olduğu ifade edilmiştir. Aynı yazıda 2003 yılına kadar sefalosporinlerin neden olduğu immün hemolitik anemili 75 hastanın kullandığı ilaçlar tablo halinde verilmiştir (Tablo II). Literatürde genel olarak tüm ilaçlara bağlı gelişen hemolitik anemi vakalarında mortalite oranı %40 olarak bildirilmektedir². Seftriakson ilişkili hemolitik anemilerde mortalite çok daha yüksektir. Bell ve arkadaşları⁵, sefalosporin kullanımı sırasında seyrek olarak şiddetli intravasküler hemoliz ile seyreden anemi geliştiğini ve bu vakaların çoğunun fatal olduğunu, seftriakson ilişkili hemolitik anemi saptanan on vakadan yedisinin (%70) öldüğünü bildirmişlerdir (Tablo III). Bu vakalar bilinç bulanıklığı, nöbet, kardiyak arrest, şok gibi ciddi semptomlarla başvurmuşlardır. Tablo II'de literatürde bildirilen seftriakson ile ilişkili hemolitik anemi olguları görülmektedir.

İlaçlara karşı gelişen hemolitik anemi temel olarak üç mekanizma ile oluşur. (1) İlaç adsorpsiyon ya da haptan tip; eritrosit membranına zayıf şekilde bağlanan ilaca antikorun da bağlanmasıyla hemoliz başlar. Eritrosit membranı ile ilaca karşı oluşan antikor doğrudan ilişkiye girmez ve penisilin bu grubun prototipidir. (2) İmmün kompleks yada üçüncül kompleks tip; dolaşımda bulunan antikor ve ilaç kompleksi eritrosit membranına bağlanarak yıkımı başlatır ve kinidine bağlı hemoliz böyle oluşur¹. (3) Otoantikor tip; antikorun direk eritrosit membranına bağlanması ile hemoliz başlar ve bu grupta metildopa en sık görülen ajandır¹. Literatürde seftriakson ile ilişkili şiddetli hemolitik aneminin daha çok immün kompleks tipi mekanizma ile oluştuğu gösterilmiştir^{6,7}. İlacın eritrosit membranına bağlanması ile kompleman sisteminin aktive

Tablo I. Vakanın başvuru sırasında ve izleyen haftalardaki laboratuvar değerleri

	Hemoglobin (gr/dl)	Hematokrit (%)	Retikülosit (%)	LDH IU/L	Direkt Coombs testi	Serum ferritin (ng/ml)
Başvuru	8.3	23				
1. hafta	9.5	28.7	2	784	+2	148
2. hafta	10.5	32	3		+1	
3. hafta	12.6	36	1	125	-	
4. hafta	13.1	36.5	2		-	

Tablo II. ABD’de 2003 yılına kadar sefalosporinlerin neden olduğu immün hemolitik anemili 75 hastanın kullandığı ilaçlar²

Sefalosporin	Hasta sayısı
Sefotetan	35
Seftriakson	19
Sefalotin	5
Seftizoksim	4
Sefotaksim	3
Sefaleksim	2
Sefoksitin	2
Seftazidim	2
Sefazolin	1
Sefamandol	1
Sefiksim	1
Toplam	75

başladığı düşünüldü. Aslında piyelonefrit tanısı alan hastalar hastanede, intravenöz 10-14 gün boyunca uygun antibiyotikle tedavi edilmelidir. Seftriakson ilişkili hemoliz dakikalar sonra gelişebildiği gibi günler içinde de gelişebilir^{2,6}. Garratty² hemolizin çocuklarda erişkinlere göre daha hızlı geliştiğini ve daha ciddi seyrettiğini belirtmiştir.

Tedavide hafif olgularda ilacın kesilmesi, daha şiddetli seyreden vakalarda ise destek tedavisi ile birlikte steroid tedavisi önerilmektedir^{6,9}. Hastamızda orta düzeydeki anemi sefalosporin tedavisi kesildikten sonra tedavisiz düzeldi. Literatürde sefalosporinler özellikle seftriakson

Tablo III. Literatürdeki seftriakson ilişkili hemolitik anemi vakaları⁵

Referans ve yılı	Yaş	Tanı	Semptom/Bulgu	Sonuç
Bernini ve ark. 1995	2	Orak hücreli anemi	Kardiyak arrest	Eksitus
Lascari ve ark. 1995	5	Kronik myeloid lösemi	Kardiyak arrest	Eksitus
Borgna ve ark. 1995	8	HIV	Hemoglobinüri, sırt ağrısı	Eksitus
Scimeca ve ark. 1996	3	Hipereozinofilik sendrom	Kardiyak arrest	Eksitus
Moallem ve ark. 1998	14	HIV	Kardiyak arrest	Eksitus
Meyer ve ark. 1999	16	Tekrarlayan menenjit	Ense sertliği, böbrek yetmezliği	Eksitus
Viner ve ark. 2000	6	Orak hücreli anemi	Sırt ağrısı, kızarıklık	Yaşıyor
Çıtak ve ark. 2002	5	Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu	Konvülsiyon, bilinç bulanıklığı	Yaşıyor
Mattis ve ark. 2004	9	Crohn hastalığı	Konvülsiyon, şok	Yaşıyor
Bell ve ark. 2005	17	Hemoglobin SC hastalığı	Hepatit, bilinç bulanıklığı	Eksitus

olması sonucu intravasküler hemoliz başlar ve şiddetli seyredip fatal olabilir. Hemolizin şiddeti ile ilişkili olarak anemi, periferik kan yaymasında parçalanmış eritrositler, hiperbilirubinemi, LDH düzeyinin artması, retikülositoz, Coombs pozitifliği, hemoglobinüri ve organ yetmezliklerine ait bulgular saptanabilir³. Anemi ciddi klinik bulgularla hemen ortaya çıkabildiği gibi hemolizin şiddetli olmadığı vakalarda tanı, ilaç alımından 1-2 hafta sonraya kadar uzayabilir veya anemi başka nedenlere bağlanıp hiç tanı konamayabilir⁸. Hastamızda hemoliz şiddetli olmadığı için orta düzeyde anemi ile birlikte LDH düzeyinde hafif artış ve Coombs pozitifliği saptandı.

Daha önce tanımlanan vakaların hepsinde hemolizin intravenöz uygulamadan sonra geliştiği bildirilmekteyken Çıtak ve arkadaşları⁶ intramusküler seftriakson uygulamasından sonra ciddi hemolitik anemi geliştiğini göstermişlerdir. Hastamızda başvurudan önce yedi gün boyunca intramusküler seftriakson tedavisi aldığı için hemolizin intramusküler uygulamadan sonra

ile ilişkili hemolitik anemi vakalarında mortalite oranının yüksek olduğu bildirilmekte ancak bu yüksekliğin gerçekte hafif klinik bulgular ile seyredip tanı alamayan vakalar nedeni ile olduğu belirtilmektedir^{2,5}. Hastamızın bu yönü ile çoğunlukla tanı alamayan, kendiliğinden düzelen iyi prognozlu gruba örnek olduğu düşünülmektedir.

Literatürde çocuklarda sefalosporin ilişkili otoimmün hemolitik anemi tanısı alan ve ciddi anemi saptanan hasta sayısı azdır ancak hafif hemoliz bulguları ile seyreden orta ve sadece Coombs pozitifliği ile giden hafif vakalar tanı alamamaktadır. Sefalosporinlerin yapıları (sefotaksim ve seftriakson) veya metabolitleri (sefotaksim ve sefpodoksim) birbirine benzer olduğu için çapraz reaksiyona girebilir⁹. Bizim hastamızda üç ayrı sefalosporin kullanılmıştır. Bunlar arasında çapraz reaksiyon gelişmiş olabilir. Ayrıca literatürde sefiksim kullanımına bağlı hemolitik anemi bildirilmiştir². Burada seftriakson ile başlayıp sefotaksim ve daha

sonrada sefiksim ile devam eden sadece Coombs pozitifliği ve hafif düzeyde anemi ile seyredip, ilaç kesildikten sonra kendiliğinden düzelen otoimmün hemolitik anemi vakası sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Neff TA. Autoimmune hemolytic anemias. In: Greer PJ, Foerster J, Lukens J, Rodgers MG, Paraskevas F, Glader B. (eds). Wintrobe's Clinical Hematology (11th edt): Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003: 1157-1182.
2. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia-the last decade. Immunohematol 2004; 20: 38-46.
3. Bradley CG, Richard CF. Autoimmune hemolytic anemia. Am J Hematol 2002; 69: 258-271.
4. Wautier JL, Rouger P. Drug-induced hemolytic anemia. Transfus Clin Biol 2001; 8: 377-380.
5. Bell MJ, Stockwell DC, Luban NL, et al. Ceftriaxone-induced hemolytic anemia and hepatitis in an adolescent with hemoglobin SC disease. Pediatr Crit Care Med 2005; 6: 363-366.
6. Çitak A, Garratty G, Üçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N. Ceftriaxone-induced haemolytic anemia in a child with no immune deficiency or haematological disease. J Paediatr Child Health 2002; 38: 209-210.
7. Kim S, Song KS, Kim HO, Lee HM. Ceftriaxone induced immune hemolytic anemia: detection of drug-dependent antibody by ex-vivo antigen in urine. Yonsei Med J 2002; 43: 391-394.
8. Arndt PA, Lager RM, Gratty G. Serology of antibodies to second- and third-generation cephalosporins associated with immune hemolytic anemia and/or positive direct antiglobulin test. Immunohematol 1999; 39: 1239-1246.
9. Seltsam A, Salama A. Ceftriaxone-induced immune haemolysis: two case reports and a concise review of the literature. Intensive Care Med 2000; 26: 1390-1394.