



Klaritromisin ile nadir bir allerji: İzole anjiyoödem

A rare allergy to clarithromycin: isolated angioedema

Hacer İlbilge ERTÖY KARAGÖL¹, Özlem YILMAZ¹, Cüneyt KARAGÖL², Erdem TOPAL¹, Arzu BAKIRTAŞ¹

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve Astım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Division of Pediatric Allergy and Asthma, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

2 Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Clinic of Children's Health and Diseases, Ankara Children's Health and Diseases Hematology Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZ

Makrolid grubu antibiyotiklerle allerji nadir görülmektedir. Bunlarında çoğunluğu ürtiker, makülopüiler döküntü, fiks ilaç erüpsiyonu şeklinde cilde sınırlı reaksiyonlardır. Makrolidlerle ürtikerin eşlik etmediği izole anjiyoödem daha önce bildirilmemiştir. Bu sunumda birbirinden farklı ilaçlarla anjiyoödem tarifleyen ancak yapılan oral provokasyon testleri sonrasında sadece klaritromisin ile izole anjiyoödem tanısı konulan dokuz yaşındaki olgu eşliğinde makrolid allerjileri tartışılmıştır.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:94-96*)

Anahtar kelimeler: İzole anjiyoödem, klaritromisin makrolid allerjileri

Geliş Tarihi: 11/07/2014 • **Kabul Ediliş Tarihi:** 24/08/2014

ABSTRACT

Allergic reactions with macrolide group antibiotic is rare. Most of these reactions are limited to skin and seen as urticaria, maculopapular exanthem or fixed drug eruption. Clarithromycin associated angioedema without urticaria has not been reported previously. In this report, we presented a nine years old boy who describes angioedema with different groups of drugs but the only agent that could be proven with oral provocation tests was clarithromycin. Here in, under scope of this patient, we discuss macrolid allergies.

(*Asthma Allergy Immunol 2015;13:94-96*)

Key words: Isolated angioedema, clarithromycin, macrolides allergy

Received: 11/07/2014 • **Accepted:** 24/08/2014

GİRİŞ

Makrolid grubu antibiyotikler üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, *Helicobacter pylori* eradikasyonu ve seksüel geçişli hastalıkların tedavisi gibi geniş bir endikasyon aralığında kullanılır. Ayrıca klaritromisin, penisilin allerjisi olanlarda alternatif olarak tercih edilir^[1]. Makrolidlerle hipersensitivite %0.4-3 arasında bildirilir ve makrolidlerin günlük pratikte kullanımı en güvenli antibiyotiklerden olduğu düşünülür^[2]. Burada farklı ilaçlarla anjiyoödem öyküsü veren, yapılan tanısız testler sonrasında klaritromisinle izole anjiyoödem tanısı konulan çocuk olgu eşliğinde makrolid allerjileri tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

Dokuz yaşındaki erkek hastanın, ilk kez iki yıl önce boğaz enfeksiyonu nedeniyle verilen klaritromisin ve n-asetil sistein şurup kullanırken tedavinin ikinci gününde, ilaçları içtikten hemen sonra göz kapaklarının ve dudaklarının şiştiği, tedavisiz düzeldiği söyleniyordu. Birkaç ay sonrasında yine boğaz enfeksiyonu için verilen sefiksim süspanسیون ve n-asetil sistein şurup kullanırken, tedavinin ikinci ya da üçüncü gününde göz kapakları, el ve ayaklarında, kendiliğinden iki günde düzelen şişlikler olduğu anlatıldı. Şişliklere eşlik eden, anafilaksi düşündürecek başka semptom ve/veya bulgu tariflenmiyordu. Hasta ve ailesinde atopik hastalık öyküsü yoktu. Ailede, hasta dışında ilaç allerjisi öyküsü ve anjiyoödem öyküsü yoktu. Fizik muayenesi doğaldı. Dış

merkezde bakılan tam kan sayımı (eozinofil sayısı 148/mm³, %2), tam idrar tetkiki, sedimentasyon ve biyokimya değerleri normaldi. İzole anjiyoödem tariflediği için çalışılan kompleman 4'te normal sınırlardaydı. İlaç allerjisini ekarte etmek için her üç ilaça oral provokasyon testi (OPT) yapılması planlandı. Öncesinde klaritromisin intravenöz (IV) formu (Klacid® IV 50 mg/mL, Abbott, North Chiago, ILUSA) temin edilebildiği için sırasıyla 1/1000, 1/100, 1/10 ve 1/1 konsantrasyonda prik testleri yapıldı. Prik testleri negatif çıkınca sırasıyla 1/1000 ve 1/100 konsantrasyonda intradermal testleri yapıldı ve onlarda negatifti. Sonrasında n-asetil sistein şurup ve sefiksim süspansiyon ile yapılan OPT'si negatifiken, klaritromisin şurup ile OPT sırasında dördüncü dozdan hemen sonra göz kapağında ve elinde anjiyoödem gelişti, başka semptom ve/veya bulgu eklenmedi (Tablo 1, Resim 1). Antihistaminik kullanımıyla anjiyoödemi düzeldi. Hastaya bundan sonra klaritromisin etken maddeli ilaçları kullanmaması gerektiği anlatılıp, yazılı olarak verildi.

TARTIşMA

şimdiye kadar hastamız dışında, ne çocuklarda ne de erişkinlerde OPT ile kanıtlanmış klaritromisine bağlı izole anjiyoödem rapor edilmemiştir. Provokasyonla kanıtlandığı bildirilen makrolid allerjilerinin çoğu ürtiker, makülopapüler döküntü ya da fiks ilaç erüpsiyonu gibi erken ve geç tip cilt reaksiyonları şeklinde hafif reaksiyonlardır^[3,4]. Ancak klaritromisinle anafilaksi, toksik epidermal nekroliz, azitromisinle anafilaksi ve Stevens-Johnson sendromu gibi ağır reaksiyonlarda bildirilmiştir^[5-9]. Seitz ve arkadaşlarının çalışmasında 119 erişkin hastaya şüpheli makrolidlerle yapılan OPT'nin 4 (%3.3)'ü pozitif bulunmuştur^[3]. Bu dört reaksiyon makülopapüler erüpsiyon ve fiks ilaç erüpsiyonu şeklinde geç tip reaksiyondur. Mori ve arkadaşlarının çalışmasında da klaritromisin ile reaksiyon öyküsü olan 64 çocuk hastanın 4 (%6)'ünde OPT pozitifdir. Yine bu reaksiyonlarda erken ve geç tipte cilt reaksiyonu şeklinde^[10].

Makrolid allerjilerinde tanısal yaklaşım beta-laktam allerjilerinde olduğu gibi net değildir. Tanıda deri testleri sık kullanılmamaktadır. Ülkemizde olduğu gibi,



Resim 1. Klaritromisin ile provokasyon sırasında hastanın sağ üst göz kapağında gelişen anjiyoödem.

makrolid grubu her antibiyotiğin intravenöz formuna ulaşılamaması bunda etkilidir. Ancak genel olarak makrolidlerle deri testlerinde pozitiflik %25-50 oranında bildirilmekte olup düşüktür^[2]. Makrolidler için kullanıldığı bildirilen test konsantrasyonları birbirinden farklıdır ve standardize edilmemiştir^[3,4,7,10]. Ancak eritromisin, azitromisin ve klaritromisin için iritan olmayan intradermal konsantrasyonlar tespit edilmiştir^[11,12]. Biz de OPT öncesinde klaritromisin ile 1/1000 konsantrasyondan 1/1 konsantrasyona kadar prik testlerini ardından da önerilen konsantrasyonda intradermal testlerini yaptık ve hepsinin negatif olduğunu gördük^[10,12]. Bunlara ilaveten makrolid allerjilerinde tanı için kullanıldığı bildirilen in vitro testlerin sonuçları da çelişkilidir^[2]. Dolayısıyla makrolid allerjilerinde kesin tanı için hastamızda olduğu gibi provokasyon testi yapılmalıdır. Biz aslında OPT'yi yapmadan önce, farklı gruptan ilaçlarla anjiyoödem tariflediği için öyküyü güvenilir bulmadık

Tablo 1. Hastaya uygulanan oral provokasyon testleri ve sonuçları

İlaçlar	Verilen dozlar (mg)	Reaksiyon dozu (mg/kg)	Reaksiyon zamanı*	Ortaya çıkan reaksiyon
N-asetil sistein	10, 25, 100, 300	-	-	-
Sefiksim	5, 25, 100, 200	-	-	-
Klaritromisin	10, 25, 100, 150	7.7	10 dakika	Sağ üst göz kapağı ve sol elde anjiyoödem

* Reaksiyon zamanı: Son dozla reaksiyon ortaya çıkması arasında geçen süre.

ve böyle bir pozitiflik beklemiyorduk. Hatta bu nedenle klaritromisinle OPT'de başlangıç dozunu önerilenden yüksek tuttuk^[13].

Makrolidler arasında çapraz reaksiyonla ilgili veriler de sınırlı olmakla birlikte makrolid grubu antibiyotikler arası çapraz reaksiyonun pek olası olmadığı düşünülür^[2]. Yapılan çalışmalar içinde deri testleri ve/veya provokasyon testleri ile sadece altı olguda çapraz reaksiyon gösterilmiştir. Bunlarında üçü eritromisin ile spiramisin arasındadır^[2,7]. Bu nedenle biz de hastamızda klaritromisinle diğer makrolidler arasında çapraz reaksiyonu değerlendirmeye yönelik testler yapmayı düşünmedik. Ancak bu noktada erişkin bir hastada klaritromisinle, antibiyotik dışı bir makrolid olan takrolimus arasında çapraz reaksiyon bildirildiği de akılda tutulmalıdır^[14]. Günlük pratikte böyle bir durumla karşılaşabileceğimiz için önemlidir.

Ayrıca, çalışmalar gözden geçirildiğinde az sayıda hastada makrolidlerle desensitizasyon uygulandığı görülmektedir. Bunlardan ilki *Mycobacterium avium intracellulare* infeksiyonu nedeniyle başlanan klaritromisinle ardından da azitromisinle anafilaksi gelişen bir erişkin hastadır. Bu hasta klaritromisinle başarıyla desensitize edilmiş, klaritromisin ve azitromisin için deri testlerinin desensitizasyon altında negatifleştiği görülmüştür^[7]. Diğer desensitizasyonlar ise spiramisinle makülopapüler döküntü gelişen toksoplazmoz tanılı iki hamile kadında spiramisinle yapılmıştır^[15].

Sonuç olarak; makrolid grubu antibiyotik allerjileri nadir görülür ve çoğu zaman ciltle sınırlı hafif reaksiyonlardır. Tanıda deri testlerinin değeri sınırlıdır. Kesin tanı için provokasyon testleri yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Blondeau JM, De Carolis E, Metzler KL, Hansen GT. The macrolides. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:189-215.
2. Araujo L, Demoly P. Macrolides allergy. *Curr Pharm Des* 2008;14:2840-62.
3. Seitz CS, Bröcker EB, Trautmann A. Suspicion of macrolide allergy after treatment of infectious diseases including *Helicobacter pylori*: results of allergological testing. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:193-9.
4. Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, Sahla H, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of single-blinded trial. *Allergy* 2004;59:1130-3.
5. Ben-Shoshan M, Moore A, Primeau MN. Anaphylactic reaction to clarithromycin in a child. *Allergy* 2009;64:962-3.
6. Clayton TH, Barry J, Fitzgerald D, Watson R, Irvine AD. Clarithromycin suspension-associated toxic epidermal necrolysis in a 2-year-old girl. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:755-6.
7. Swamy N, Laurie SA, Ruiz-Huidobro E, Khan DA. Successful clarithromycin desensitization in a multiple macrolide-allergic patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:489-90.
8. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, Pucci N, De Martino M, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014;27:121-6.
9. Brkljacic N, Gracin S, Prkacin I, Sabljac-Matovinovic M, Mrzljac A, Nemet Z. Stevens-Johnson syndrome as unusual adverse effect of azithromycin. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006;14:40-5.
10. Mori F, Barni S, Pucci N, Rossi E, Azzari C, Martino M, et al. Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:417-9.
11. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, Gruchalla RS. Nonirritating intradermal skin test concentration for commonly prescribed antibiotics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:629-30.
12. Broz P, Harr T, Hecking C, Grize L, Scherer K, Jaeger KA, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy* 2012;67:647-52.
13. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2004;140:1001-6.
14. Riley L, Mudd L, Baize T, Herzig R. Cross-sensitivity reaction between tacrolimus and macrolide antibiotics. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:907-8.
15. Nucera E, Roncallo C, Masini L, Buonomo A, De Pasquale T, Pollastrini E, et al. Successful tolerance induction to spiramycin in pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2002;34:550-1.