

Vankomisin tedavisine bağlı olarak red neck sendromu gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjitisi olgusu

A case of penicillin resistant pneumococcal meningitis who developed red neck syndrom due to vancomycin therapy

 Hüseyin Esmer ¹,  Salih Cesur ¹,  Çiğdem Ataman Hatipoğlu¹,  Esra Kaya Kılıç ¹,  Sami Kınıklı ¹,
 Güler Vahaboğlu ²

¹SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Vankomisine bağlı olarak gelişen yan etkilerden red neck (kırmızı boyun) sendromu histamin aşırı salınımına bağlı bazen hayatı tehdit edebilen bir komplikasyondur. Red neck sendromu gelişen hastalarda zorunlu hallerde kortikosterod ve antihistaminiklerle birlikte vankomisin tedavisine devam edilebilir veya alternatif bir antibiyotik tedavisine geçilebilir. Bu yazıda, penisiline dirençli pnömokok menenjitisi tanısıyla vankomisin tedavisi başlanan ve tedavinin 8. gününde red neck sendromu gelişen 54 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Hastanın o sabah verilen vankomisin infüzyonunun bir saatten kısa sürdüğü öğrenildi. Hastanın vankomisin tedavisi kesilerek intravenöz linezolid tedavisine geçildi.

Sonuç olarak, vankomisinin hızlı infüzyonuna bağlı olarak red neck sendromu gelişebilir ve bu olgularda tedavi yönetiminde alternatif ilaç olarak linezolid kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Penisiline dirençli pnömokok, menenjit, vankomisin, yan etki, red neck sendromu, tedavi yönetimi

ABSTRACT

Red neck syndrome which is a side effect of vancomycin, is associated with excessive release of histamine and is sometimes a life threatening complication. In patients who develop red neck syndrome, if necessary, vancomycin therapy may be continued with corticosteroids and antihistamines or an alternative antibiotic may be started. In this report, a 54 year-old female patient who was started vancomycin therapy because of penicillin resistant pneumococcal meningitis and developed red neck syndrome on 8th day of the therapy was presented. It was learned that the patient's vancomycin infusion that morning was shorter than one hour. Vancomycin therapy was stopped and intravenous linezolid was started. In conclusion, red neck syndrome may develop due to rapid infusion of vancomycin. In this patients linezolid may be used as alternative therapy.

Keywords: Penicillin resistant pneumococcus, meningitis, vancomycin, side effect, red neck syndrome, management

Sorumlu Yazar: Salih Cesur, SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 06230, Ulucanlar, Ankara, Türkiye

E-posta: scesur89@yahoo.com

Geliş Tarihi: 16.10.2018 **Kabul Tarihi:** 29.11.2018 **Doi:** 10.32322/jhsm.471102

Cite this article as: Esmer H, Cesur S, Ataman Hatipoğlu Ç, Kaya Kılıç E, Kınıklı S, Vahaboğlu G. Vankomisin tedavisine bağlı olarak red neck sendromu gelişen penisiline dirençli pnömokok menenjitisi olgusu. J Health Sci Med 2019; 2(1); 34-37.

OLGU

Elli dört yaşında kadın hasta baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı şikayetleri ile acil servise başvurdu. Anamnezinden otit tanısıyla antibiyotik tedavisi başlandığı, meme kanseri nedeniyle beş yıl önce opere edildiği ve kemoterapi aldığı, kalp yetmezliği ve hipertansiyonunun olduğu öğrenildi. Acil servisteki muayenesinde; ateş 38,5 °C, genel durumu kötü, bilinci kapalı, oryantasyon ve kooperasyonu kısıtlı idi, ağırlı uyarana yanıt vermiyordu. Ense sertliği ve Brudzinski pozitifliği, Kernig değerlendirilemedi. Beyin bilgisayarlı tomografide intrakraniyal yer kaplayan lezyon saptanmadı. Hastaya lomber ponksiyon yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; BOS bulanıktı, BOS'ta 3200 /mm³ lökosit ve 500 /mm³ eritrosit görüldü. BOS'un biyokimyasal incelemesinde; BOS glukozu 1 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri 130 mg/dl), protein 572 mg/dl, olarak saptandı. BOS kültürü ekildi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) için BOS örneği ayrıldı. Hastaya ampirik olarak seftriakson 2 x 2 gr i.v. , ampicilin sulbaktam 4x3 gr i.v. ve 4x10 mg deksametazon i.v başlandı. BOS kültüründe penisiline yüksek düzey dirençli (Penisilin G MİK değeri 8 µg/ml) pnömokok rapor edildi. BOS'da PZR sonucu da *Streptococcus pneumoniae* olarak rapor edildi. Tedavinin ikinci günü ampicilin tedavisi kesildi, vankomisin tedavisi 2x1 gr dozda i.v. yolla verildi. Hastanın bilinci açıldı, tedavinin 7. gününde ağız çevresinde Herpes labialis ile uyumlu veziküler lezyonlar saptandı. Dermatoloji kliniğine konsülte edilen hastaya herpes simpleks veziküler dermatit tanısıyla valasiklovir tedavisi başlandı. Laboratuvar testlerinde; löko-

sit sayısı 13,660 /mm³ (%88 nötrofil lökosit) , CRP 21mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 11 mm/saat idi. Biyokimyasal testleri normaldi. Vankomisin tedavisinin 8. gününde vankomisin infüzyonunun hemen sonrasında boyun bölgesinde ve omuz üst kısmında red neck sendromu (RNS) ile uyumlu eritematöz cilt döküntüsü gelişti (**Resim 1**).

Hastanın tedavi şeması incelendiğinde o günkü sabah vankomisinin dozunu (1 gram) 1 saatten kısa süreli infüzyonla aldığı belirlendi. Hastada boyun bölgesindeki eritematöz döküntüye kaşıntı, halsizlik, taşikardi, anjiyoödem (dudaklarda) ve sırt ağrısı eşlik ettiğinden vankomisin tedavisi kesilerek linezolid 600 mg 2x1 i.v başlandı. Dermatoloji kliniğine konsülte edilen hastaya antihistaminik tedavi önerildi. Hastanın antibiyotik tedavisi toplam tedavi 14 gün süreyle uygulandı. Tedavi bitiminde hastanın klinik bulguları düzeldi. Laboratuvar testlerinde; lökosit 7160 /mm³, CRP 6,45 mg/L olarak belirlendi. Genel durumu düzelen hasta kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Penisiline dirençli pnömokok infeksiyonları tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir sorundur (1). Penisiline dirençli pnömokok menenjitinde pnömokok suşlarının penisilin için minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≥ 0.12 µg/ml ise dirençli, ≤ 0.06 µg/ml ise duyarlı olarak kabul edilir (2). Penisiline yüksek düzey dirençli pnömokok suşlarına bağlı olarak gelişen menenjit gibi invaziv infeksiyonların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinlere vankomisinin ilave



Resim 1. Vankomisin tedavisinin 8. gününde vankomisin infüzyonunun hemen sonrasında boyun bölgesinde ve omuz üst kısmında RNS ile uyumlu eritematöz döküntü

edilmesi önerilmektedir (1,3,4). Sunduğumuz olguda penisiline dirençli pnömokok infeksiyonu açısından risk faktörü hastanın önceden antibiyotik kullanımı öyküsü olmasıydı. Hastaya seftriakson ve vankomisin tedavisi birlikte başlanmıştı ve pnömokok suşunun penisiline dirençli olması nedeniyle vankomisin tedavisine devam edildi.

Vankomisin, penisiline dirençli pnömokok, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok, metranidazole dirençli *Clostridium difficile* infeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen glikopeptid grubu bir antibiyotiktir (5).

Vankomisin iki tip hipersensitivite reaksiyonuna neden olabilir; bunlardan biri RNS (kırmızı boyun sendromu) veya diğer adıyla red man (kırmızı adam) sendromu, diğeri ise anafilaksidir. RNS, vankomisine özgü infüzyonla ilişkili bir reaksiyondur ve sık görülür. Kırmızı boyun sendromu belirtileri infüzyon başladıktan yaklaşık 4-10 dakika sonra veya tamamlanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkabilir (6).

RNS tipik olarak yüz, boyun ve üst gövdeyi içeren kaşıntılı, eritematöz döküntü ile karakterize anafilaktoid tip bir reaksiyondur. Ekstremitelerin tutulumu nadiren görülebilir. Daha az sıklıkla hipotansiyon, taşikardi, kas spazmı ve anjiyoödem görülebilir. Hastalarda sıklıkla yanma hissi, kaşıntı ve genel rahatsızlık mevcuttur. Bazı olgularda, baş dönmesi, ajitasyon, ağız çevresinde parestezi, baş ağrısı, titreme gibi semptomlar da görülebilir. Şiddetli olgularda, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gelişebilir. Sıklıkla ilk vankomisin dozunun hızlı infüzyonu (1 saatten kısa süreli) ile ilişkilidir. Reaksiyon ardışık maruziyetle aynı ciddiyette olmayabilir, ancak; nadiren birkaç dozdan sonra veya yavaş infüzyonla da ortaya çıkabilir (5,6). Bu nedenle, hastane protokollerinin çoğu, vankomisin en az bir saat süreyle infüzyonla uygulanmasını önermektedir.

Sunduğumuz olguda RNS tedavinin 8. gününde ve infüzyonun bir saatten kısa sürede uygulanmasını takiben gelişmişti.

RNS insidansı, %4 ile 50 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda en şiddetli reaksiyonların, özellikle çocuklarda ve 40 yaşın altındaki hastalarda ortaya çıktığı bildirilmektedir. RNS olguların %5-13'ünde, özellikle de infüzyon bir saatten daha kısa bir sürede verildiğinde ortaya çıkar (5,6). Polk ve ark. (7), 11 gönüllüden 9'unda (% 82) 1 g vankomisin bir saatlik infüzyonu sırasında bu reaksiyonu gözlemlemişler ve hastalarda plazma histamin düzeylerinde artış olduğunu bildirmişlerdir.

Siprofloksasin, amfoterisin B, rifampisin, sefepim, amfoterisin B ve teikoplanin gibi antibiyotikler de potansiyel olarak kırmızı boyun sendromuna neden olabilir (5,6).

RNS, vankomisin sık görülen yan etkilerinden biridir ve sıklıkla vankomisin hızlı intravenöz infüzyonun sonucu gelişir. Sunduğumuz olguda vankomisin sabah dozunun infüzyonunun bir saatten kısa süreyle uygulandığı belirlendi. Nefrotoksisite ve otoksisite vankomisin diğer önemli yan etkileridir (8).

Kırmızı boyun sendromu IgE aracılıklı hipersensitivite reaksiyonundan ziyade bir ilaç yan etkisi reaksiyonu olarak da tanımlanır (6,8). Olgumuzda RNS boyun bölgesinde gelişti, ekstremitelere yayılmamıştı. RNS, genellikle infüzyon sırasında veya infüzyon tamamlandıktan kısa bir süre sonra ortaya çıkar, ancak; nadiren son dozdan sonraki 7 güne kadar da ortaya çıkabilir. RNS, genellikle hafiftir ve kolayca yönetilebilir. Nadiren yaşamı tehdit eden RNS olguları da bildirilmiştir. Bu sendrom vankomisin mast hücreleri ve bazofillerden histamin salınımını aktive etmesi sonucu gelişmektedir (5).

RNS klinik bulgular; hafif kaşıntıdan yaşamı tehdit eden semptomlara kadar değişebilir. Semptomlar sıklıkla infüzyon sırasında veya infüzyondan hemen sonra ortaya çıkar. Bu sendromun semptom ve bulguları; yüz, boyun ve gövde üst kısmında eritematöz döküntü, kaşıntı, bulantı-kusma, hipotansiyon, ateş, titreme, halsizlik, baş dönmesi, göğüs ve sırt ağrısı, anjiyoödem, taşikardiden oluşur. Sunduğumuz olguda boyun bölgesinde ve omuz üst kısımlarında eritematöz döküntü ile birlikte kaşıntı, halsizlik, taşikardi, anjiyoödem (dudaklarda) ve sırt ağrısı mevcuttu. Bu nedenle hastada vankomisin tedavisini kesilerek linezolid tedavisine geçildi.

RNS tanısı klinik olarak konur. Ciddi seyirli olguların IgE aracılıklı tip 1 aşırı duyarlılık (anafilaktik tip) reaksiyonlardan ayırd edilmesi gerekir. Hem anafilaksi hem de RNS'de kaşıntı, eritematöz döküntü ve taşikardi görülebilir. Anafilaktik reaksiyonlarda; stridor, anjiyoödem, ürtiker, hışırtılı solunumdan bronkospazma kadar değişen semptomlar görülebilir. Anafilaktik reaksiyonlar IgE aracılıdır ve önceden maruz kalma gerektirir. Oysa, RNS sıklıkla vankomisine ilk maruz kalma sırasında ortaya çıkan, uygulama hızıyla ilişkili (hızlı uygulama sonucu gelişen) bir anafilaktoid yan etkidir (5,6).

RNS tedavisinde intravenöz infüzyon derhal durdurulmalıdır. Hastaya destek tedavisi şeklinde antihistaminik (H1 ve H2 reseptör antagonistleri) ilaçlar uygulanabilir (5,6). Sunduğumuz olguda antihistaminik ilaç uygulandı, vankomisin tedavisi yerine intravenöz linezolid tedavisine geçildi ve boyun bölgesindeki döküntüsü geriledi. Vankomisin tedavisinin alternatifinin olmadığı durumlarda, hafif RNS olgularında (hafif döküntü ve kaşıntılı olgular) intravenöz difenhidramin ve ranitidin i.v yolla uygulandıktan sonra vankomisin tedavisinin iki saat sürecek şekilde yavaş

infüzyonla uygulanması önerilmektedir. Orta ve ağır derece RNS olgularında (ciddi döküntü, hipotansiyon, taşikardi, göğüs ağrısı, sırt ağrısı, kas spazmı, halsizlik ve anjiyoödem) durumunda hafif olgularda uygulanan antihistaminik tedaviye ilaveten hastada hipotansiyon olması durumunda serum fizyolojik uygulanır. Vankomisinin alternatifi başka bir antibiyotik mevcutsa alternatif tedaviye geçilmelidir (5,6). Vankomisinin alternatifi yoksa, bu durumda intravenöz difenhidramin ve ranitidin vankomisin dozundan bir saat önce uygulanmalı ve vankomisin infüzyonu dört saat boyunca yakın gözlem altında verilmelidir (5). Sunduğumuz olgu orta ile ağır derece arasında RNS olgusu olarak değerlendirildi ve vankomisine alternatif antibiyotik olarak linezolid tedavisine geçildi. Linezolid ve antihistaminik tedavi sonrasında hastanın boyundaki döküntüsü azaldı.

Lewy ve ark. (9) vankomisin tedavisi alan 650 çocuğun 11'inde (%1,6) RNS bildirmişlerdir. RNS gelişen 5 çocukta yavaş infüzyonun RNS gelişmesini önlediği ve azalttığı, uygulama oranının bu sendromun gelişmesi için önemli belirleyici olduğu bildirilmiştir. RNS gelişen çoğu hastada sendrom infüzyonun başlamasından 15 dakika sonra çoğunlukla yüzünde, boyunda ve kulakların çevresinde kızarıklık, eritemli döküntü şeklinde ortaya çıkmıştır. Kaşıntı 9 olguda üst gövde kısmında lokalize iken, iki olguda ise tüm gövdeye yayıldığı rapor edilmiştir. Sunduğumuz olguda döküntü boyun bölgesine lokalize idi ve gövdeye yayılmamıştı.

Atalan ve ark. (10) koroner arter baypas ameliyatı sonrasında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) mediastinitisi gelişen 56 yaşındaki erkek hastada vankomisin tedavisinin beşinci gününde RNS geliştiğini bildirmişlerdir. Hastada vücudun üst kısmında daha fazla olmak üzere tüm gövdede yaygın, yer yer birbiriyle birleşen, kaşıntılı kızarıklıklar, eritematöz döküntüler ve hipotansiyon gelişmiştir. Dermatoloji ile konsülte edilen hastaya RNS tanısı konmuştur. Yapılan bir çalışmada histamin salımı ve reaksiyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu, reaksiyonun sıklığı ve şiddetinin müteakip dozlarla azaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, plazma histamin konsantrasyonundaki artışın RNS'un şiddeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (11).

Vankomisin'in i.v uygulanması dışında intraperitoneal yolla uygulanmasına bağlı olarak da RNS gelişebilir (12). Nadiren oral vankomisin tedavisine bağlı olarak da RNS geliştiği bildirilmiştir (13). Killian ve ark. (12) psödomembranöz enterokolit tanısıyla yüksek doz (6 saatte bir 500 mg) oral vankomisin tedavisi alan 67 yaşında bir kadın hastada ilk dozdan sonra RNS bildirmişlerdir.

Glikopeptid grubunda yer alan teikoplaninin vankomisinden daha hızlı infüzyonla uygulandığında bile

histamin salınımına ve bununla ilişkili semptomlara neden olmadığı bildirilmiştir. Bu nedenle vankomisine bağlı olarak RNS gelişen hastalarda alternatif antibiyotikler teikoplanin ve linezolid (11,14). Sunduğumuz olguda da vankomisin tedavisi kesilip, alternatif antibiyotik olan linezolid tedavisine geçildi.

SONUÇ

Sunduğumuz olguda olduğu gibi vankomisin'in hızlı infüzyonuna bağlı olarak RNS gelişebileceği akılda tutulmalı, hızlı infüzyonundan kaçınılmalı ve ciddi seyirli RNS olgularında mümkünse alternatif antibiyotikler kullanılmalıdır

MADDİ DESTEK VE ÇIKAR İLİŞKİSİ

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

KAYNAKLAR

1. Ulusoy S. Dirençli pnömokok infeksiyonlarında antimikrobiyal ilaç seçimi. *Flora* 2003; 8: 22-6.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20th International Supplement, 2010, M100-S20. CLSI, Wayne, PA.
3. Edward N. Janoff and Daniel M. Musher. *Streptococcus pneumoniae*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition, 2015; 201: 2310-27.e5.
4. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39: 1267-84.
5. Martel TJ, Whitten RA. Red man syndrome. *Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2018. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494112.*
6. Sivagnanam S and Deleu D. Red man syndrome. *Crit Care* 2003; 7: 119-20.
7. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *J Infect Dis* 1988; 157: 502-7.
8. Cheung RP, DiPiro JT. Vancomycin: an update. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 153-69.
9. Levy M, Koren G, Dupuis L, Read SE. Vancomycin-induced red man syndrome. *Pediatrics* 1990; 86: 572-80.
10. Atalan N, Fazlıoğulları O, Akgün S. Kırmızı adam (red man) sendromu. *GKDA Derg* 2013; 19: 106-8.
11. Polk RE. Anaphylactoid reactions to glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1991; 27 Suppl B: 17-29.
12. Barron J, Lattes A, Marcus EL. Rash induced by enteral vancomycin therapy in an older patient in a long-term care ventilator unit: case report and review of the literature. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 73.
13. Killian AD, Sahai JV, Memish ZA. Red man syndrome after oral vancomycin. *Ann Intern Med* 1991; 115: 410-1.
14. Lin SK, Mulieri KM, Ishmael FT. Characterization of vancomycin reactions and linezolid utilization in the pediatric population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 750-6.