

Penisilin Enjeksiyonu Sonrası Nicolau Sendromu Gelişen İki Çocuk Olgusu

Nicolau Syndrome in Two Children Following Penicillin Injection: Case Report

Dr. Murat ANIL,^a
Dr. Bekir ÇAKMAK,^a
Dr. Alkan BAL,^a
Dr. Nejat AKSU,^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 06.06.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 11.07.2008

*Bu çalışma IV. Uludağ Pediatri
Kış Kongresi (17-20 Şubat 2008,
Bursa)'nde poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Murat ANIL
İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği,
İzmir, TÜRKİYE
muratanil1969@hotmail.com

ÖZET Nicolau sendromu, çeşitli ilaçların kas içi enjeksiyonları sonrasında gelişen nadir bir komplikasyon olup, enjeksiyon sonrası şiddetli ağrı ile ortaya çıkar. Enjeksiyon bölgesinde lokal aseptik, cilt ve kimi zaman da kas nekrozu ile karakterizedir. Damar içine veya yakın çevresine enjeksiyon yapılması ve ilaca bağlı akut vazospazm patogenezi en çok kabul gören hipotezlerdir. Lokal bakım, heparin, vazoaaktif ilaçlar, hiperbarik oksijen ve cerrahi girişimler tedavide kullanılabilirler. Bu yazıda, sol kalça orta bölgesine benzatin penisilin (olgu 1: 12 yaş, erkek) ve sol kalça lateral orta bölgesine prokain penisilin (olgu 2: 5 yaş, kız) enjeksiyonları sonrası Nicolau sendromu gelişen iki olgu nadir görülmeleri nedeni ile sunulmuştur. Birinci olguda düşük molekül ağırlıklı heparin, ikinci olguda ise lokal bakım tedavisi uygulanmış olup, her iki olgu da sekelsiz olarak iyileşmiştir. Sonuç olarak kas içi ilaç uygulamaları sonrası ortaya çıkan Nicolau sendromu, standart enjeksiyon kurallarının uygulanmasıyla daha az görülecektir. Nicolau sendromlu olgular yakından izlenmeli ve ağır olgularda erken dönemde tedavi başlatılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İlaç erüpsiyonları; kas içi enjeksiyon, penisilinler; çocuk

ABSTRACT Nicolau syndrome is a rare complication following intramuscular injection of various drugs, and manifests as excruciating pain after injection. It is characterized by local aseptic, cutaneous, and sometimes muscular necrosis at injection site. Intra-arterial or para-arterial drug injection and acute vasospasm caused by offending drug are the most acceptable hypotheses in pathogenesis. Local care, heparin, vasoactive agents, hyperbaric oxygen and surgical interventions can be used as treatment modalities. In this report, we described two cases following benzathine penicillin injection at middle part of left thigh (case 1: 12-year-old boy) and procaine penicillin injection at middle part of lateral surface of the left thigh (cases 2: 5-years-old girl) because of its rarity. The cases were treated with low molecular weight heparin (case 1) and by local care (case 2), uneventfully. In conclusion, applications of standard drug injection rules are essential in prevention from Nicolau syndrome. The cases with Nicolau syndrome should be monitored closely, and therapy should be started immediately in severe cases.

Key Words: Drug eruptions; injections, intramuscular; penicillins; child

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2010;19(2):144-7

Nicolau sendromu (liveoid dermatit veya embolia cutis medicamentosa), ilk kez 1925 yılında sifiliz tedavisi için kullanılan bizmut tuzlarının enjeksiyonundan sonra tanımlanan nadir bir komplikasyondur. Antiinflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, lokal anestezipler, penisilinler, aşılarda ve interferon (IFN) gibi pek çok ilacın kas içi uygulamaları sonrasında görülebilmektedir. Enjeksiyon sonrası şiddetli ağrıyı takiben gelişen cilt, cilt altı ve kas dokusunu da tutabilen iyi sınırlı aseptik nekroz ile

karakterizedir. Lokal nekroz ve ülserasyonu takiben atrofik skar gelişebilmekte, erken dönemde tanı konulup tedavi edilmezse, kısa sürede geri dönüşümsüz doku hasarına neden olabilmektedir.¹⁻³ Bu yazıda benzatin ve prokain penisilin enjeksiyonları sonrası Nicolau sendromu gelişen iki çocuk olgu nadir görülmeleri nedeni ile sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Akut romatizmal ateş nedeni ile benzatin penisilin profilaksisi yapılan 12 yaşında erkek olgu üçüncü enjeksiyonundan beş dakika sonra enjeksiyon yerinde ağrı, morluk ve yürüme zorluğu nedeni ile hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde sağlıklı bir çocuk olduğu, allerji öyküsünün olmadığı ve önceki kas içi enjeksiyonlarda herhangi bir sorun yaşamadığı belirtilen olgunun soygeçmişinde özellik tariflenmedi. Fizik bakısında sol kalçanın orta bölgesinde enjeksiyon izi ile, sol gluteal bölgeden başlayıp uyluğa doğru uzanan belirgin ödem zemininde 10 x 7 cm boyutlarında ekimotik, keskin sınırlı ve ciltten kabarık plak tarzında lezyon saptandı (Resim 1). Nörolojik bakısında patolojik bulguya rastlanılmayan olgunun her iki alt ekstremitesinde periferik nabızları normal olarak değerlendirildi. Tam kan sayımı (Hemoglobin: 13.9 g/dL; beyaz küre sayısı: 17.700/mm³; trombosit: 235.000/mm³), akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 9 mm/saat; C-reaktif protein (CRP): 0.74 mg/dL), pıhtılaşma testleri (protrombin zamanı: 12.3 saniye; INR: 0.9; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTZ): 18.5 saniye; fibrinojen: 283.3 mg/dl; D-Dimer: 1.7 mg) ve temel biyokimyasal testleri (üre: 22 mg/dL; kreatinin: 0.6 mg/dL; kan şekeri: 82 mg/dL; sodyum: 135 meq/L; potasyum: 3.7 meq/L; kalsiyum: 9.8 mg/dL; alanin aminotransferaz (ALT): 16 U/L) normal olan olgunun, serum kreatinin kinaz (CK) düzeyi 20.760 mg/dL (N: 5-130 mg/dL) saptandı. Kalça manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde cilt, cilt altı ve kasta ödeme eşlik eden hemoraji tespit edilen olgunun, elektromiyografi ve doppler ultrasonografi (USG) incelemeleri normal olarak değerlendirildi (Resim 2). Nicolau sendromu tanısı alan olgunun tedavisinde

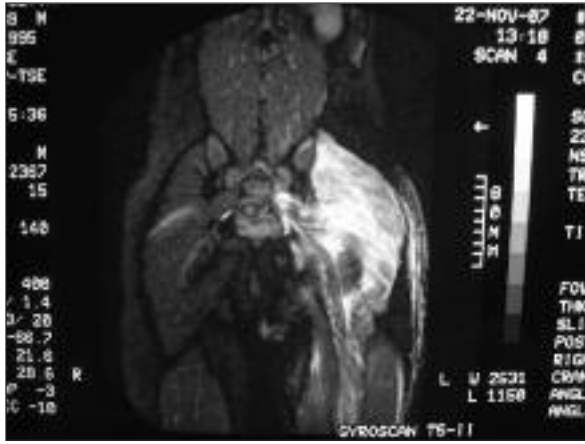
düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksiparin 2 mg/kg/gün, 2 x 1 subkutan, 12 gün) uygulandı. İzleminin sekizinci gününde yürümesi tamamen düzelen, 10. gününde serum CK düzeyi normalleşen olgu, 13. gününde taburcu edildi. İzleminin dördüncü haftasında yakınması olmayan olgunun yapılan fizik bakısında ciltte minimal renk değişikliği dışında patolojik bulguya rastlanmadı.

OLGU 2

Bir gün önce alt solunum yolu enfeksiyonu yakınmalarıyla bölge hastanesine başvuran ve kas içi prokain penisilin enjeksiyonu uygulanan, fakat yakınmaları devam eden beş yaşında kız olgu hastanemize başvurdu. Özgeçmişinde sağlıklı bir çocuk olduğu belirtilen olgunun soygeçmişinde özellik tariflenmedi. Ateş yüksekliği (aksilller, 38.7 °C) dışında vital parametreleri normal sınırlar içinde olan ve sistem bakılarında pnömoni varlığını destekleyen bulguları tespit edilen olgunun enjeksiyon sonrası geliştiği belirtilen sol kalçanın orta lateral bölgesinde 2.5 x 2 cm boyutlarında koyu kırmızı, nekrotik ve ciltten kabarık plak şeklinde lezyon saptandı (Resim 3). Tam kan sayımı [hemoglobin: 10.9 g/dL; beyaz küre sayısı: 24.100/mm³ (%84 polimorf nüveli lökosit, %4 band, %12 lenfosit); trombosit: 299.000/mm³] ve akut faz reaktanları (ESH: 79 mm/saat; CRP: 14.5 mg/dL) bakteriyel enfeksiyonu destekler nitelikteydi. Temel biyokimyasal testlerinde (üre: 32 mg/dL; kreatinin: 0.5 mg/dL; kan şekeri: 92 mg/dL; sodyum: 138 meq/L; potasyum: 4.0 meq/L; kalsiyum: 9.5 mg/dL; ALT: 23 U/L) patolojik bulguya rastlanılmayan olgunun pıhtılaşma testlerinde fibrinojen yüksekliği (829.7 mg/dl; normal aralığı: 156-400 mg/dL) dışında diğer parametreleri (PTZ: 12.5 saniye; INR: 1; APTZ: 22.3 saniye; D-Dimer: 1.9 mg/L) normal sınırlar içindeydi. Serum CK düzeyi (400 mg/dL) yüksek saptandı. Akciğer grafisinde sağ alt lobta konsolidasyon olduğu görüldü. Sol kalçanın USG incelemesinde cilt altı dokuda minimal ödem dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Elektromiyografi, doppler USG ve MRG incelemeleri normal olarak değerlendirildi. Tedavide mevcut alt solunum yolu enfeksiyonuna yönelik antibiyotik (sefuroksim 100 mg/kg/gün, 3 x 1, intravenöz) ve lezyon yerine lokal bakım (heparinoid içeren pomat) dışında ek ilaç



RESİM 1: Olgu 1'de sol gluteusta ödemli ekimotik lezyon.



RESİM 2: Olgu 1'in sol kalça manyetik rezonans görüntülemesinde cilt-cilt altı ve kasta ödem ve yaygın hemoraji.

uygulanmadı. Yatışının beşinci gününde CK değeri normal sınırlara gerileyen ve yedinci günü taburcu edilen olgunun iki hafta sonraki kontrolünde cilt lezyonunun tamamen düzeldiği saptandı.

TARTIŞMA

Nicolau sendromunun patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Geçmiş yıllarda ilacın yanlışlıkla arter içine yapılmasına bağlı gelişebileceği düşünülmekteyken, günümüzde ilaca bağlı arteriyel embolizm veya paravazal (intramural veya periarteriyoler) enjeksiyona bağlı iskeminin patogenezde rol aldığı düşünülmektedir. Ayrıca, uygulanan ilacın mikrokristallerinin damar içine geçişi nedeniyle oluşan arteriyel vazospazmın da bu klinik

sendroma neden olabileceği öne sürülmektedir. Biyopsi incelemelerinde dermis ve subkütan dokunun nekrozu, fokal vasküler tromboz ve inflamatuvar infiltrasyon saptanmaktadır.¹⁻⁴

İlaç enjeksiyonunun uygulandığı bölgenin Nicolau sendromunun ortaya çıkışında etkili olduğu düşünülmektedir. Kalça bölgesinde tercih edilen enjeksiyon yeri, damar yapılarının daha az olduğu ventrolateral yüzeydir. Her enjeksiyondan önce enjektörün aspire edilmesi, çok yoğun ağrı varlığında işlemin durdurulması, kas içi yapılması önerilen bir ilacın subkütan yapılmaması, enjeksiyonun Z-teknigi ile yapılması, birden fazla enjeksiyon yapılacaksa farklı bölgelerin tercih edilmesi ve tekrarlayan enjeksiyonlarda enjeksiyon yerlerinin dönüşümlü kullanılması önerilen işlemlerdir.^{1,5} İki olgumuzda saptanan enjeksiyon yerleri (birinci olguda kalçanın orta-anterior, ikinci olguda orta-lateral bölgeleri) kas içi uygulamalar için tercih edilen bölgeler değildi. Dolayısıyla her iki hastada da enjeksiyon sonrası gelişen bu patolojilerden enjeksiyonun yanlış yere yapılmasının ve muhtemelen enjeksiyon kurallarına uyulmamasının sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Nicolau sendromunun tedavisinde hafif olgularda lokal cilt bakımı genellikle yeterli olabilirken, ağır olgularda cerrahi girişim gerekebilmektedir. Lokal cilt bakımı, topikal steroid, heparin, hiperbarik oksijen ve pentoksifilin kullanılabilir tıbbi



RESİM 3: Olgu 2'de enjeksiyonun yapıldığı bölgede keskin sınırlı, ciltten kabarık, hemorajik lezyon.

bi tedavi seçenekleridir. Değişik tedavi şekillerine rağmen pek çok olguda atrofik skar gelişebilmektedir.^{1,2,5} Ağır cilt ve kas nekrozu tablosuyla başvuran olgu 1'de düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi başarıyla uygulanmış olup, izleminin dördüncü haftasında ciltte minimal renk değişikliği dışında patolojik bulguya rastlanmamıştır. Hafif cilt-cilt altı bulgularıyla başvuran olgu 2'de ise, izleminin ikinci haftasında Nicolau sendromuna ait tüm be-

lirtilerin lokal bakım ile ortadan kalktığı görülmüştür.

Sonuç olarak, Nicolau sendromu kas içi ilaç uygulamalarını takiben gelişebilen nadir bir klinik durumdur. Sağlık personelinin standart enjeksiyon kurallarına uyması olabilecek tıbbi-hukuki problemleri azaltacaktır. Ağır olgularda atrofik skar gelişimini önlemek, ancak erken tedavi ve yakın izlem ile mümkün olabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ocak S, Ekici B, Cam H, Taştan Y. Nicolau syndrome after intramuscular benzathine penicillin treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(8):749.
2. Erkek E, Tuncez F, Sanli C, Duman D, Kurtipek GS, Bağcı Y, et al. Nicolau's syndrome in a newborn caused by triple DTP (diphtheria-tetanus-pertussis) vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5 Suppl):S241-2.
3. Sarifakioglu E. Nicolau syndrome after diclofenac injection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(2):266-7.
4. Ezzedine K, Vadoud-Seyedi J, Heenen M. Nicolau syndrome following diclofenac administration. *Br J Dermatol* 2004;150(2):385-7.
5. Lie C, Leung F, Chow SP. Nicolau syndrome following intramuscular diclofenac administration: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2006;14(1):104-7.