

ÅT PENICILLIN, DOG INOM EN TIMME

En drygt 40-årig man avled efter att ha ätit Kåvepenin, som han ordinerats samma dag på grund av akut sinuit. Serumanalys visade förhöjda halter av mastcellstryptas samt antikroppar mot penicillin. Detta talar starkt för att dödsfallet orsakats av en anafylaktisk chock utlöst av penicillinet. Tryptas- och antikroppsmätningar kan bli till stor hjälp för att säkerställa dödsorsak och identifiera utlösande allergen vid misstänkt anafylaxi.

Vid plötsliga dödsfall där misstanke om anafylaktisk chock föreligger, till exempel efter getingstick, har man hittills ej kunnat bekräfta denna misstanke post mortem. Man har med hänsyn till omständigheterna och avsaknad av alternativa dödsorsaker, det vill säga med utslutningsmetoden, kunnat uttala sig om dödsorsaken med större eller mindre sannolikhet. Sedan länge har metoder för bestämning av histamin och dess nedbrytningsprodukter i blod och urin funnits. Men histamin är en liten molekyl, som snabbt diffunderar mellan olika compartment och bryts ned post mortem, varför analyser efter döden ej kunnat användas i diagnostiken.

Obduktionsfynden vid anafylaktiska dödsfall är få och ospecifika: allmän organstas, lungödem och ibland slemhinneödem i larynx [1]. Mikroskopiskt på-

visas mastceller i normalt eller något minskat antal i larynx och bronkslemhinna [2]. Att påvisa akut mastcellsdegranulering i ljusmikroskop är svårt. Däremot kan detta göras elektronmikroskopiskt [3], men denna metod lämpar sig ej i rutindiagnostiken.

Med RAST (radioaktivt allergibindningsprov) kan man oftast påvisa specifika IgE-antikroppar post mortem. Kännedom om förekomsten av dessa antikroppar och omständigheterna kring ett dödsfall ökar sannolikheten för korrekt dödsorsaksdiagnos. Vad som behövs är dock möjligheten att direkt kunna påvisa och kvantifiera en akut mastcellsdegranulering. Med hjälp av en nyligen utvecklad metod [4] kan man nu mäta mastcellstryptas i blod på levande personer [5]. I några studier har detta också visat sig vara möjligt post mortem [6, 7].

Tryptas är ett protein som har hög specificitet för mastceller och som frisätts från mastcellsgranula samtidigt med histamin. På grund av den större molekylstorleken diffunderar tryptas långsammare in i blodbanan. Medan histamin når sitt maximum efter 5–10 minuter och försvinner efter 15–60 minuter, stiger tryptasnivåerna långsamt under den första timmen och är detekterbara 6–10 timmar efter den anafylaktiska reaktionen [5].

Vi har tillämpat denna metod i kombination med RAST och histokemisk kvantifiering av mastceller på ett dödsfall som inträffade efter intag av penicillin V (Kåvepenin) peroralt och där misstankarna ledde mot anafylaxi. Anafylaktiska dödsfall efter penicillin finns framförallt beskrivna efter intravenös eller intramuskulär administration, medan rapporter om dödsfall efter peroralt intag är få. Enligt Läkemedelsverkets biverkningsregister har ingen anafylaktisk reaktion med dödlig utgång efter intag av peroralt penicillin rapporterats i Sverige sedan 1968.

Hittades livlös på toaletten

En drygt 40-årig man besökte distriktsläkarmottagningen för sinuitbesvär och ordinerades Kåvepenintabletter. När han kom till arbetet en timme senare hade han tagit medicinen, upp-

gav att han inte mådde bra och gick därför på toaletten där han senare påträffades livlös knästående på golvet med huvudet över handfatet. Återupplivningsförsök påbörjades omedelbart. Inga livstecken noterades under ambulanstransporten och dödsfallet konstaterades efter ankomsten till akutmottagningen. Undersökning av toaletttrummet visade inget anmärkningsvärt.

Vid genomgång av patientens journalhandlingar från mitten av 1970-talet och framåt noterades »cave Pc» första gången överst på ett journalblad från början av 1980-talet. Drygt tio år därefter ordinerades han trots detta penicillin på grund av streptokockinfektion i familjen. I journalen noteras ingen reaktion på denna medikation. Vid ett senare tillfälle erhöll han Azitromax mixtur för sina sinuitbesvär, dock med motiveringen att han inte kunde svälja penicilintabletter. Vid läkarbesöket i början av 1995 (samma dag som dödsfallet) erhöll han Kåvepenintabletter 1 g, 2x2. Han hade då uppgivit att han tålde penicillin.

Patienten hade sedan tio års ålder lidit av övervikt och genomgick en VBG-operation (ventricular banded gastroplasty, ventrikelficka) i början av 1990-talet. På grund av övervikten hade han haft problem med rygg och knän, men för övrigt vid hälsokontrollerna efter operationen varit helt frisk. Inga andra allergier var kända.

Höga tryptasnivåer

Vid obduktionen fyra dagar efter dödsfallet kunde dödsorsaken ej fastställas. Akut stas i inre organ och lungödem, för åldern riklig ateroskleros i kranskärlen, dock utan förträngningar, samt leverförfettninng sågs. En troligen ej helt fungerande ventrikelficka fylld med matrester och magsäckens lumen med nedre delen av magsäcken noterades också. Den mikroskopiska undersökningen visade lätt myokardfibros, ett måttligt ödem och inflammation i larynx, där det inflammatoriska infiltratet dominerades av lymfocyter och plasmaceller och mycket få neutrofiler och eosinofiler. Mastceller, i tämligen riklig men ej anmärkningsvärd mängd, påvisades med toluidinblå färgning (0,5

Författare

ERIK EDSTON

med dr, rättsläkare, Rättsmedicinska institutet, Universitetssjukhuset, Linköping

MARIANNE VAN HAGE-HAMSTEN

docent, biträdande överläkare

S G O JOHANSSON

professor, överläkare; bägge avdelningen för klinisk immunologi och transfusionsmedicin, Karolinska sjukhuset, Stockholm.

procent vid pH 0,5) och kontrastfärg med saffran, framför allt i larynxslimhinnan. Övriga fynd var en lätt ospecific gastrit och en kronisk, ej aktiv, hepatit (inga hepatit B-antigener eller C-antikroppar kunde påvisas). Rättskemisk undersökning utfördes och man fann inga tecken på alkohol- eller läkemedelsintoxikation.

Serum, som frysts direkt efter provtagning från perifer ven och centrifugering, analyserades varvid man fann förhöjda nivåer av mastcellstryptas: 28 µg/l (Pharmacia Tryptase RIACT) och IgE-antikroppar mot både penicillin V, 2,0 kU/l, och penicillin G, 1,6 kU/l (Pharmacia CAP System RAST FEIA). Total-IgE var förhöjt, 300 kU/l (Pharmacia CAP System IgE FEIA), och Ak-Phadiatop var positiv. Kompletterande CAP-analyser visade även IgE-antikroppar mot lövträdmix, gräsmix, gråbo och husdammskvalster, medan CAP-analyser mot olika mögelarter var negativa.

Akut anafylaxi trolig dödsorsak

Resultatet av den immunologiska undersökningen talar starkt för att dödsorsaken var akut anafylaxi utlöst av peroralt penicillin. Visserligen finns inga accepterade normalvärden för tryptas taget i serum post mortem. De undersökningar som gjorts av bland annat Schwartz och medarbetare [5] och av oss [2] visar att en viss förhöjning av tryptas ses post mortem i ett kontrollmaterial. Dock är dessa värden måttligt förhöjda och överstiger sällan 10 µg/l. Nivåer mellan 5 och 10 är osäkra medan nivåer under 5 sannolikt representerar normalvärden. Att tryptasnivåerna stiger något efter döden kan möjligen tillskrivas passiv diffusion från mastceller i kärlväggarna in i blodbanan. I det ovan relaterade fallet med kraftigt förhöjt tryptasvärde torde ej detta kunna tillskrivas passiv diffusion.

Mätning av immunoglobuliner inklusive IgE post mortem har gjorts i ett antal tidigare arbeten [8, 9]. Normalvärdena förefaller ligga inom samma intervall som för levande personer. IgE har till och med kunnat påvisas i föruttnat material från råttor [10]. Troligen hade patienten högre IgE-nivåer mot penicillin V och penicillin G före den anafylaktiska reaktionen, eftersom en stor del av dessa antikroppar borde ha konsumerats. De nu använda metoderna (Pharmacia Tryptase RIACT, Pharmacia CAP System IgE FEIA och RAST FEIA) är väl utprovade och används i rutindiagnostiken sedan flera år.

Dödsfall sällsynta

Penicillinallergi är vanligt förekommande, delvis beroende på en överbehandling inom öppenvården. Ej letala

reaktioner på peroralt penicillin är relativt vanliga, medan dödsfall är mycket sällsynta, och endast enstaka fallbeskrivningar har publicerats på senare tid [11]. I en studie av 200 000 öppenvårdspatienter som ordinerats penicillin i någon form var incidensen av anafylaktisk chock 0,04 procent och av dödsfall 0,002 procent (fyra stycken) [12]. I en studie av 151 anafylaktiska dödsfall efter penicillin var endast 2 procent orsakade av peroral administration [12]. I denna studie sågs också ett klart samband mellan atopisk disposition och penicillinanafylaxi, vilket även var fallet med vår patient.

Anafylaktiska dödsfall efter intag av peroralt penicillin synes således vara ytterst ovanliga. Dock kan här föreligga ett icke uppskattbart mörkertal då man hittills ej har kunnat diagnostisera anafylaktisk chock post mortem.

Litteratur

1. Delage C, Irely NS. Anaphylactic deaths. A clinicopathological study of 43 cases. *J Forensic Sci* 1972; 17: 525-40.
2. Edston E, van Hage-Hamsten M. Immunoglobulin E, mast cell-specific tryptase and the complement system in sudden death from coronary artery thrombosis. *Int J Cardiol* 1995; 52(1): 77-82.
3. Harrison M, Curran C, Gillan GE. Mast cell degranulation suggests non-immune anaphylaxis as a cause of death in SIDS – an electron microscopic study. *Lab Invest* 1992; 66: 5P.
4. Schwartz LB, Metcalf DD, Miller SJ, Earle H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1622-6.
5. Schwartz LB, Yunginger JW, Miller J, Bokhari R, Dull D. Time course of appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J Clin Invest* 1989; 83: 1551-5.
6. Yunginger JW, Nelson DR, Squillace DL, Jones RT, Holley KE, Hyma BA et al. Laboratory investigation of deaths due to anaphylaxis. *J Forensic Sci* 1991; 36: 857-65.
7. Ansari MQ, Zamora JL, Lipscomb MF. Postmortem diagnosis of acute anaphylaxis by serum tryptase analysis. A case report. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 101-3.
8. Stiehm ER, Gold E. Immunoglobulin levels in the sudden death syndrome. *Pediatrics* 1968; 42: 61-9.
9. Gidlund E, Edston E. Immunoglobulin and complement factors in SIDS. In: Third SIDS International Conference in Stavanger, Norway, 31st of July–4th of August 1994. Abstract 141:109.
10. Hieda Y, Kageura M, Hara K, Kashimura S. Postmortem changes in hapten-specific IgE antibody response in mice. *Int J Legal Med* 1991; 104: 133-5.
11. Hoffman DR, Hudson P, Carlyle SJ, Massello II W. Three cases of fatal anaphylaxis to antibiotics with prior history of allergy to the drug. *Ann Allergy* 1989; 62: 91-3.
12. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, De Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ* 1968; 38: 159-88.

EHEC-utbrottet

– hur gick det sedan?

I höstas inträffade det första kända utbrottet orsakat av E coli O157 i Sverige. Vi skrev om det i den här spalten vid några tillfällen, och »giftbakterierna» rönste stor uppmärksamhet i medierna första veckorna i november. Vi vill nu bara kort rapportera vad som hände sedan.

Antalet rapporterade inhemska fall per månad av EHEC under utbrottet var:

september	2	januari	17
oktober	30	februari	3
november	37	mars	0
december	15		

Det fanns en klar nedgång i incidensen första veckan i december, och vi trodde då att utbrottet var över, men sedan kom en andra våg kring jul. Nu verkar dock utbrottet vara över för denna gång. Att diagnostiken fungerar – och med all sannolikhet med större sensitivitet än före utbrottet – ser vi genom att vi nu regelbundet får rapporter om fall smittade utomlands.

Den sista mars avslutade vi den fall-kontrollstudie vi drivit sedan november. Trots att smittskyddsläkarna och vi lagt ner mycket arbete på studien har den inte visat något konklusivt resultat vad gäller möjliga smittkällor. Enstaka födoämnen faller ut med signifikanta OR-värden, men sannolikt är det inte bara själva matvaran, utan även hanteringen av den i hemmet, som spelar roll för risken att smittas. Analysen är dock inte avslutad ännu, eftersom den slutgiltiga subtypningen av stamarna i utbrottet inte är helt klar.

Primärdata om BSE/CJD

För dem som inte sett det vill vi påpeka att resultatet av utredningen om ett möjligt samband BSE–CJD publicerades i *Lancet* den 6 april. Där redovisas de 10 patienter med insjuknande under 1994 och 1995 som utgör grunden till den pågående debatten om engelskt nötkött. Artikelns är värd att läsas, inte bara för faktainnehållet, utan även som en tankeställare om hur svårt det kan vara att tvingas fatta vittgående beslut på magra eller ofullständiga data.

*Epidemiologiska enheten,
Smittskyddsinstitutet*