



# Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlarla Alevlenen Havayolu Hastalığı Olan Hastada Oral Metilprednisolona Bağlı Gelişen Hipersensitivite Reaksiyonu

## Hypersensitivity Reaction Caused by Oral Methylprednisolone in Patients with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Exacerbated Respiratory Diseases

Kadriye TERZİOĞLU, Raziye TÜLÜMEN ÖZTÜRK, Eda DURMUŞ, Dane EDİGER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
Department of Chest Diseases, Division of Clinic Allergy and Immunology, Uludağ University Faculty of Medicine, Bursa, Turkey

### ÖZ

Kortikosteroidle bağlı hipersensitivite reaksiyonu yaygın kullanılmasına rağmen nadir gözlenmektedir. Kortikosteroidlerle duyarlanma nasal, aerolizer, paranteral, oral ve topikal uygulamalar gibi birçok yoldan oluşabilmektedir. Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları genellikle topikal steroid uygulama sonrası görülürken, erken tip hipersensitivite reaksiyonu ise genellikle sistemik uygulama sonrası ortaya çıkar ve IgE aracılı tip 1 reaksiyondur. Olgu bazında yayımlar incelendiğinde kortikosteroidle bağlı IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonunun nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla alevlenen havayolu hastalığı olan hastalarda daha fazla gözleendiği dikkati çekmiştir. Biz de 32 yaşında nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla alevlenen havayolu hastalığı bulunan ve metilprednisolona bağlı hipersensitivite reaksiyonu gelişen hastamızı sunmak istedik.

**Anahtar kelimeler:** Metilprednisolon, hipersensitivite, ilaç allerjisi, kortikosteroid, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla alevlenen havayolu hastalığı

### ABSTRACT

Hypersensitivity reactions caused by corticosteroids are rarely seen, despite their widespread use. Sensitization with corticosteroids can occur through many routes such as nasal, aerosol, parenteral, oral and topical. Delayed allergic reactions to topically applied glucocorticoids are frequently observed but type 1 (immediate) allergic reactions to systemic glucocorticoids are very rare. When case-based publications were examined, it was noticed that corticosteroid-associated IgE-mediated type 1 hypersensitivity reactions were more common in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory diseases (NERD). We present a 32-year-old patient with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated airway disease and a hypersensitivity reaction due to methylprednisolone.

**Key words:** Methylprednisolone, hypersensitivity, drug allergy, corticosteroid, Samter triad

**Geliş Tarihi:** 17/01/2017 • **Kabul Tarihi:** 16/06/2017

**Received:** 17/01/2017 • **Accepted:** 16/06/2017

### GİRİŞ

Kortikosteroidler antienflamatuvar ve immünsupresif etkisi nedeniyle astım, allerjik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, post-transplantasyon rejimleri ve immünolojik

aracılı hastalıklar gibi yaygın bir kullanım alanına sahiptir. (1-4). Kortikosteroidler astım ve allerjik hastalıkların tedavisinin vazgeçilmez ilaçlarından biri olmasına rağmen nadir de olsa kendileri de beklenmedik bir şekilde hiper-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Kadriye TERZİOĞLU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Klinik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye  
e-posta: dr.kadriyete@gmail.com

sensitivite reaksiyonlarına yol açabilmektedir. Hipersensitivite reaksiyonları 2 alt gruba ayrılır: erken tip reaksiyon ve gecikmiş tip reaksiyon. Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları genellikle topikal steroid uygulama sonrası ortaya çıkar ve %0.5-5 arasında görülür, erken hipersensitivite reaksiyonları genellikle sistemik uygulama sonrası ortaya çıkar ve IgE aracılı tip 1 reaksiyondur, % 0.3-0.5 oranlarında nadir gözlenir (5-7).

Biz de, astım atak tedavisi için oral metilprednisolon tablet alımı ile hipersensitivite reaksiyonu gelişen olgumuza paylaşmak istedik.

### OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşında, erkek hasta, 5 yıldır astım ve rinit tanısı ile takipli. Astım atak nedeni ile sistemik kortikosteroid ihtiyacı doğan hastanın özgeçmişinde metilprednisolon allerji öyküsü olması üzerine kliniğimiz tarafından değerlendirildi.

Özgeçmişinde ek hastalığının olmadığı, gıda ve ilaç allerjisi sorgulandığında gıda allerjisinin olmadığı, ilaçlardan ise asetilsalisilik asit, metamizol ve diklofenak sodyum tablet aldıktan 15-30 dakika sonra ortaya çıkan dilde dudakta şişme, kaşıntı, kızarıklık ve nefes darlığı olduğu öğrenildi.

Hastanın solunum sistemi muayenesinde bilateral ekspiryumda uzama, kulak burun boğaz muayenesinde post nazal drip, yüz bölgesinde basmakla hassasiyet mevcuttu. Diğer sistem muayenesinde özellik yoktu. PA akciğer grafisi doğal, Waters grafide her iki maksiller sinüsde mukozal kalınlaşma ve kapalılık görüldü. Deri prick testi negatif olarak bulundu. Diğer laboratuvar tetkiklerinde özellik yoktu.

Hastadan alınan anamnez doğrultusunda ve geriye dönük dosyası incelendiğinde; 4 yıl önce astım atağı nedeni ile metilprednisolon tablet 48 mg 1x1 başlanmış. Tedavisinin 7. gününde tüm vücutta yaygın kaşıntı, kızarıklık, kabarıklık, yüzde ve ayakta şişme, diyare,

bulantı şikayetleri ortaya çıkmış. Metilprednisolon bağlı ilaç allerjisi düşünülerek tedavisi kesilip tetkikleri yapılmış. Kan tablosunda eozinofili %11.3 K/ uL (0, 0-7.0), AST:91 U/L (5-34) ve ALT:245 U/L (3-55) yüksek olduğu görülmüş. Karaciğer enzim yüksekliği nedeni ile eş zamanlı bakılan hepatit belirteçleri ve batın USG normal bulunmuş. Semptomatik tedavi ile iyileşme sağlanmış. Sonrasında hastaya metilprednisolon duyarlılığı öyküsü olması nedeni ile 4 yıl boyunca zaman zaman ihtiyaç duyulmasına rağmen hiçbir sistemik kortikosteroid tedavisinin uygulanmadığı öğrenildi.

Metilprednisolon ilaç duyarlılığı şüphesi olan hastaya metilprednisolon, kullandığı inhale steroid olan budesonid ve diğer kortikosteroid ajanlar ile prick, intradermal (ID) ve ilaç provokasyon test (İPT) uygulandı. Deri testi; European Network for Drug Allergy (ENDA) kılavuzu doğrultusunda gerçekleştirildi. Prick testin negatif olduğu durumda hastalara intradermal test yapıldı. İlaç provokasyon test; ENDA kılavuzu doğrultusunda tek kör plasebo kontrollü, deri testi negatif olan ilaçlar ile yapıldı (8).

Tablo I'de belirtilen prick ve intradermal test dozları kullanılarak metilprednisolon ile yapılan prick test 10x9 pozitif bulundu (9). Güvenle kullanabileceği alternatif kortikosteroid bulmak amacı ile deksametazon ile prick ve intradermal test uygulandı ve negatif bulundu. Dekametazon deri testi negatif olan hastanın ilaç provokasyon testine devam edildi, güvenle kullanabildiği saptandı. Deflazakortun iv formu olmaması nedeni ile prick testleri yapılamadan ilaç provokasyon testi yapıldı ve güvenle kullanabildiği saptandı. Budesonid ile yapılan prick ve intradermal test negatif bulundu (Tablo I). Budesonid ile ilaç provokasyon testi inhale formda yapıldı. PEFmetre ile yapılan takiplerinde hastanın astım tedavisi için verilen budesonid dozu azaltılarak PEF değerlerinde düşme olduğu görüldü. Bu sebeple hastanın busedonide karşı hipersensitivite reaksiyonu olmadığı aksine fayda gördüğü gösterilmiş olundu.

**Tablo I. Kortikosteroid prick / intradermal test dozları ve sonuçları**

Kortikosteroid	Prick test dozu	ID test dozu	Prick test	ID test	İPT
Metilprednisolon	40 mg/dl	4 mg/dl	pozitif	uygulanmadı	uygulanmadı
Budesonid	0,25 mg/dl	0.025mg/dl	negatif	negatif	negatif
Deksametazon	4 mg/dl	0.4 mg/dl	negatif	negatif	negatif
Deflazakort			uygulanmadı	uygulanmadı	negatif

ID: İntradermal test, İPT: İlaç provokasyon test

Hastada asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ile allerji öyküsü olması nedeni ile aspirin provokasyon testi yapıldı ve aspirin 40 mg ile dudakta şişme, yüzde kızarıklık, burun akıntısı semptomları oluştu ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla alevlenen havayolu hastalığı (Sampter triadı) tanısı doğrulandı.

### TARTIŞMA

Klinikte çok önemli bir yere ve yaygın kullanım alanına sahip olan kortikosteroidlerin sık gözlenen yan etkileri mevcuttur. Fakat hipersensitivite reaksiyonları genel popülasyonda çok nadir gözlenir. Bizim hastamızda da metilprednizolona bağlı IgE aracılı tip 1 hipersensitivite reaksiyonu mevcut olup, yapılan deri testi pozitif saptandı. Güvenle kullanabileceği alternatif kortikosteroid seçiminde Coopman ve Goossens kortikosteroid sınıflaması kullanıldı. Coopman ve ark. (10) 1989 yılında steroid allerjilerini baz alarak çapraz reaktiviteye göre kortikosteroid bileşiklerini dört gruba ayırmış ve daha sonra Goosseen ve ark. (11) tarafından yama testi sonuçlarına dayanarak daha geniş bir kohort çalışma ile bu sınıflama valide edilmiştir (Tablo II) .

Bu sınıflama daha çok kortikosteroidlerin topikal uygulama sonrası oluşan reaksiyonları için tanımlanmış olup sistemik kortikosteroidlerle oluşan reaksiyonlarda çapraz reaktiviteyi saptamak için bu sınıflamanın kullanılabilirliği daha az bilinmektedir. Bizim hastamızda da bu sınıflamaya göre Grup A'da bulunan metilprednizolon duyarlılığı mevcut olup alternatif olarak güvenle kullanabileceği kortikosteroidi bulmak amacı ile ülkemizde bulunan preparatlar doğrultusunda Grup B'den budesonid, Grup C'den deksametazon ve herhangi bir grup sınıflamasında olmayan deflazakort ile deri testleri ve İPT'leri yapıldı. Diğer gruptan olan kortikosteroidleri güvenle kullanabildiği görüldü. Gruplar arası çapraz reaksiyon saptanmadı.

Kortikosteroid allerjisi ile ilişkili bazı risk faktörleri saptanmıştır. İlaça bağlı faktör olarak kortikosteroidin arjinine bağlanma yeteneği, kişiye bağlı faktörler ise; derinin alkaliliğinin artması (ter, deri enfeksiyonları, venöz staz, atopik dermatit, iritatan kontakt dermatit), nonsteroid hipersensitivitesi, tekrarlayan yüksek doz kortikosteroid alımı gerektiren durumlar (astım, nefrit, renal transplan-

**Tablo II. Coopman ve Goossens Kortikosteroid Sınıflaması**

Grup	Bileşen	Örnek
A	Hidrokortizon	Hipocord krem* / Locoid krem*
	Metilprednizolon	Prednol tb-amp-krem* / Depomedrol amp*
	Tixokortol pivalate	-----
	Prednisolone	Deltacortril tb* / Norsol damla*
	Prednisone	-----
B	Triamcinolone acetone	Kenacort amp-pomad* / Nasacort sprey*
	Fluocinolone acetone	-----
	Halcinonide	-----
	Desonide	Prenacid damla*
	Fluocinonide	-----
C	Budesonid	Pulmicort nebul-inhaler* / İnflacort nasal sprey*
	Betamethasone	Celestone amp*
	Dexamethasone	Dekort tb-amp*
	Desoximetasone	-----
	Fluocortolone	Ultralan tb-krem*
D1	Clobetasone-17-butyrate	Eumavate krem*
	Clobetasol-17-propionate	Psovate krem*
	Beclomethasone dipropionate	Diprosan amp* / Rinoclenil nasal sprey*
	Betamethasone valerate	Betnovate krem*
	Betamethasone dipropionate	Foster inhaler*
D2	HC-17-propionate	-----
	HC-17-butyrate	Lokoid krem*
	Methylprednisolone aceponate	Advantan krem*
	Prednicarbate	Dermatop merhem*
	Difluprednate	-----

tasyon) olarak belirlenmiş (12). Erken tip kortikosteroid allerjisinin nonsteroid antienflamatuvar ilaç allerjisi olan astım hastalarında daha sık gözleendiğini bildiren olgu sunumları mevcuttur (13-16). Bizim olgumuzda da nonsteroid antienflamatuvar ilaçlarla alevlenen havayolu hastalığı olup bunu desteklemektedir.

Kortikosteroidlerle duyarlanma nazal, aerolizer, parantal, oral ve topikal uygulamalarla olabilmektedir. Kortikosteroid hipersensivite insidansı net değildir ve bununla ilgili kısıtlı sayıda olgu raporları ve küçük klinik çalışmalar mevcuttur. Klinisyenlerin hastaları değerlendirirken kortikosteroid allerjisi çok nadir gözlenmesine rağmen bu ihtimali göz önünde bulundurmaları gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Mumtaz IM, Hoyer BF, Panne D, Moser K, Winter O, Cheng QY, et al. Bone marrow of NZB/W mice is the major site for plasma cells resistant to dexamethasone and cyclophosphamide: Implications for the treatment of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012;39:180-8.
2. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 2010;34:266-75.
3. Hansel A, Gunther C, Baran W, Bidier M, Lorenz HM, Schmitz M, et al. Human 6-sulfo LacNAc (slan) dendritic cells have molecular and functional features of an important pro-inflammatory cell type in lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2012;40:1-8.
4. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobon GJ, Pers JO, Jousse-Joulin S, Saraux A. B cells in Sjogren's syndrome: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun* 2012;39:161-7.
5. Matura M, Goossens A. Contact allergy to corticosteroids. *Allergy* 2000;55:698-704.
6. Baeck M, Marot L, Nicolas JF, Pilette C, Tennstedt D, Goossens A. Allergic hypersensitivity to topical and systemic corticosteroids: A review. *Allergy* 2009;64:978-94.
7. Borja JM, Galindo PA, Feo F, Gomez E. Urticaria to methylprednisolone sodium hemisuccinate. *Allergy* 2001;56:791-2.
8. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
9. Ek-ilaç allerjileri tanısında kullanılan protokoller. İçinde: Çelik GE (ed). İlaç Aşırı Duyarlılık Reaksiyonlarına Yaklaşım Ulusal Rehber. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2014; 185.
10. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br J Dermatol* 1989;121:27-34.
11. Goossens A, Matura M, Degreef H. Reactions to corticosteroids: Some new aspects regarding cross-sensitivity. *Cutis* 2000;65: 43-45.
12. Ventura MT, Calogiuri GF, Muratore L, Di Leo E, Buquicchio R, Ferrannini A, et al. Crossreactivity in cell-mediated and IgE-mediated hypersensitivity to glucocorticoids. *Curr Pharm Des* 2006;12:3383-91.
13. Partridge MR, Gibson GJ. Adverse bronchial reactions to intravenous hydrocortisone in two aspirin-sensitive asthmatic patients. *BMJ* 1978;1:1521-2.
14. Preuss L. Allergic reactions to systemic glucocorticoids: A review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1985;55:772-5.
15. Judson MA, Sperl PL. Status asthmaticus with acute decompensation with therapy in a 27-year-old woman. *Chest* 1995;107:563-5.
16. Dajani BM, Sliman NA, Shubair KS, Hamzeh YS. Bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate (Solu-Cortef) in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:201-4.