

Subkütan immünoterapi enjeksiyonu sonrası geç dönemde gelişen şiddetli sistemik reaksiyon (anafilaksi): Olgu sunumu

Delayed severe systemic reaction (anaphylaxis) after subcutaneous immunotherapy injections: case report

Elif ŞENBABA¹, Ferhat ÇATAL¹, Erdem TOPAL¹, Halime ERMİŞTEKİN¹, Nurdan YILDIRIM¹, M. Selçuk SİNANOĞLU¹

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye
Division of Pediatric Allergy, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Inonu University, Turgut Ozal Medical Center, Malatya, Turkey

ÖZ

Günümüzde çevresel korunma ve ilaç tedavisine rağmen şikayetleri kontrol altına alınamayan allerjik rinit veya allerjik astım tanılı hastaların tedavisinde allerjen spesifik immünoterapi uygulanmaktadır. Uygulanan allerjen immünoterapisine bağlı lokal ve sistemik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Şiddetli sistemik reaksiyonların neredeyse tamamı ilk 30 dakikada ortaya çıkmasına rağmen, geç tip sistemik reaksiyonlar nadir de olsa görülebilmektedir. Olgumuz, astım tanısı olan 15 yaşında kadın hastaydı ve verilen medikal tedaviye rağmen şikayetlerinin kontrol altına alınmaması nedeniyle, duyarlı olduğu "*Dermatophagoides farinae*" ekstresiyle subkütan immünoterapi başlandı. Subkütan enjeksiyonun (idame dozunda, 0.8 mL) dördüncü saatinde, hastada şiddetli sistemik reaksiyon (anafilaksi) gelişti. Bu olgu nedeniyle, immünoterapiye bağlı şiddetli sistemik reaksiyonların geç dönemde nadir de olsa görülebileceğini vurgulamak istedik.

ABSTRACT

Currently, allergen specific immunotherapy is administered to allergic rhinitis or asthmatic patients with uncontrolled symptoms despite medical treatment and avoidance of environmental allergens. Local or systemic reactions can occur after subcutaneous immunotherapy. Although almost all severe systemic reactions are reported to begin within 30 minutes after administration of injections, late onset reactions could be seen. Our case was 15 years old female patient with asthma whose complaints could not controlled by medical treatment and subcutaneous immunotherapy with "*Dermatophagoides farinae*" extract that she was sensitized was administered to her. Severe systemic reaction (anaphylaxis) has developed in the patient within fourth hours of post-injection observation period at the maintenance dose of 0.8 mL. We want to emphasize that severe late onset systemic reactions are rare but could occur after subcutaneous immunotherapy injections.

(Asthma Allergy Immunol 2013;11:204-207)

Anahtar kelimeler: Geç tip reaksiyon, immünoterapi, sistemik reaksiyon

Geliş Tarihi: 24/06/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 05/08/2013

GİRİŞ

Allergen spesifik immünoterapi, özellikle allerjik rinit, astım ve venom allerjilerinde kullanılan etkin bir tedavi yöntemidir^[1]. Ancak allerjen immünoterapisinin uygulamasında, lokal ve sistemik reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir^[1]. Ortaya çıkan sistemik reaksiyonlar, ürtiker gibi hafif sistemik reaksiyonlardan hayati tehdit eden anafilaksiye kadar geniş bir spektrumda kendini gösterebilmektedir. Sistemik reaksiyonların ortaya çıkmasında uygulanan immünoterapi yöntemi de etkili olmaktadır. Konvansiyonel immünoterapi uygulanan hastalarda sistemik reaksiyonlar %1'den daha az görülürken, "rash immünoterapi" uygulanan hastalarda bu oran %34'e kadar çıkmaktadır^[1]. Subkütan allerjen ekstresi enjeksiyonundan sonra sistemik reaksiyonların çoğunluğu ilk 30 dakikada ortaya çıksa da, nadiren geç dönemde de reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir^[2]. Bu sunumda, *Dermatophagoides farinae* ekstresiyle subkütan immünoterapi uygulanan ve enjeksiyonun dördüncü saatinde şiddetli sistemik reaksiyon (anafilaksi) geliştiren olgu tartışıldı. Bu olgu nedeniyle, immünoterapiye bağlı şiddetli sistemik reaksiyonların geç dönemde nadir de olsa görülebileceği vurgulamak istenildi.

Bu olgunun sunulması için hasta ve ebeveyninden "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

OLGU SUNUMU

On beş yaşında kadın hasta, dört yıl önce astım tanısı aldı. Tanı sırasında yapılan laboratuvar incelemelerinde: Hb 13.6 g/dL, MCV 78.9 fL, WBC 9.400 mm³, Plt 285 x 10³/µL, mutlak eozinofil yüzdesi %8.8 (827 mm³) ve total IgE 442 IU/mL idi. Akciğer grafisi normaldi ve solunum fonksiyon testi (SFT)'nde zorlu vital kapasite (FVC) %107, birinci saniyedeki zorlu ekspi-

(Asthma Allergy Immunol 2013;11:204-207)

Key words: Delayed reaction, immunotherapy, systemic reaction

Received: 24/06/2013 • Accepted: 05/08/2013

ratuvar hacim (FEV₁): %74, zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki ortalama akım hızı (FEF₂₅₋₇₅) %87, FEV₁/FVC %69, zirve ekspiratuvar akım hızı (PEF) %61 idi. Epidermal deri testinde ev tozu akarına (*Dermatophagoides farinae*) karşı 4 x 5 mm endurasyon tespit edildi. Hastanın, başvuru öncesi şikayetleri de göz önüne alınarak orta persistan astım tanısı konuldu. İki yıl medikal tedaviye rağmen, şikayetleri kontrol altına alınamayan hastaya alüminyum hidrok sit jele emdirilmiş "*Dermatophagoides farinae*" ekstresi (ALK-Abello) ile subkütan immünoterapi başlandı. İmmünoterapinin üçüncü yılında subkütan (idame doz 0.8 mL) enjeksiyondan dört saat sonra (hastaneden ayrıldıktan sonra), hastada nefes almakta zorlanma ve baş dönmesi şikayeti gelişti. Fiziki muayenesinde, dakika solunum sayısı 32/dakika, kalp tepe atımı 96/dakika ve arteriyel tansiyonu 80/50 mmHg (yaşa göre normal, sistolik > 90 mm Hg) idi ve dinlemekle bilateral akciğerlerde sibilan ronkus mevcuttu. Hastada, hipotansiyon ve solunum bulguları tespit edildiği için anafilaksi tanısı konuldu ve intramusküler adrenalin 0.01 mg/kg dozunda yapıldı. Hastaya inhaler kısa etkili beta-2 agonist ve oksijen tedavisi verildi. İntramusküler adrenalinden beş dakika sonra nefes darlığı hissini geçtiğini söyleyen hastanın arteriyel tansiyonu 100/70 mmHg olarak saptandı. Yirmi dört saatlik izlem sonrası şikayeti olmayan hasta taburcu edildi ve immünoterapi sonlandırıldı.

TARTIŞMA

Günümüzde çocukluk çağı astımı ve allerjik rinitte uygulanan immünoterapi hem etkili hem de iyi tolere edilebilmektedir^[3]. İmmünoterapinin monosensitize hastalarda yeni bir allerjen duyarlılığını ve allerjik rinitli hastalarda astım gelişimini engellediği gösterilmiştir^[4-8].

Bu nedenle allerjenden kaçınmanın mümkün olmadığı ya da medikal tedaviye iyi yanıt vermeyen allerjik rinit ve astım da önerilen bir tedavi şeklidir.

Allerjen spesifik immünoterapi potansiyel olarak yan etki riski taşımaktadır. Bu yan etkiler subkütan enjeksiyondan sonra lokal ve sistemik allerjik reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Lokal reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde kabarıklık, kızarıklık, geniş ve ağrılı reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilir^[1]. Sistemik reaksiyonlar ise, hafif semptomlardan anafilaksi gibi hayatı tehdit edebilen şiddetli reaksiyonlar şeklinde kendini gösterebilir^[1]. Gelişen sistemik reaksiyonlar ilk 30 dakikada oluyorsa erken başlangıçlı sistemik reaksiyon, 30 dakikadan sonra oluyorsa geç başlangıçlı sistemik reaksiyon olarak sınıflandırılmaktadır^[1]. Sistemik reaksiyon-

ların şiddeti ise Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün subkütan immünoterapiye bağlı sistemik reaksiyonları sınıflandırma sistemine göre Grade 1'den Grade 5'e kadar sınıflandırılmaktadır (Tablo 1)^[1]. Olgumuzda gelişen sistemik reaksiyon geç başlangıçlıydı ve hipotansiyon eşlik ettiği için Grade 4 şiddetinde sistemik reaksiyon olarak kabul edildi.

Allerjen spesifik immünoterapi sonrası sistemik reaksiyonların çoğunluğu enjeksiyondan sonraki ilk 30 dakikada olmaktadır. Ancak şiddetli sistemik reaksiyonların (Grade 4) neredeyse tamamı ilk 30 dakikada meydana gelmektedir^[10-12]. Epstein ve arkadaşları, subkütan immünoterapi sonrası gelişen sistemik reaksiyonların %86'sının erken dönemde (ilk 30 dakikada), %14'ünün ise geç dönemde (30 dakikadan sonra) ortaya çıktığını bildirmiştir^[13]. Yine geç

Tablo 1. İmmünoterapiye bağlı gelişen sistemik reaksiyonların sınıflandırılması^[1]

Dünya Sağlık Örgütü'nün subkütanöz immünoterapiye bağlı gelişen sistemik reaksiyonları sınıflandırması				
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bir organ sisteminin eşlik ettiği semptom veya bulgular Deri Yaygın kaşıntı ürtiker, fluşing, sıcaklık hissi veya anjiyoödem veya Üst solunum yolu Rinit bulguları (akıntı, kaşıntı, hapşırık, tıkanıklık) veya Boğaz temizleme (boğazda kaşıntı) veya Üst solunum yollarından kaynaklanan öksürük veya Konjunktiva Eritem, göz yaşarması, kaşıntı Diğer Mide bulantısı, metalik tat, baş ağrısı	Birden fazla organ sisteminin eşlik ettiği semptom veya bulgular Alt solunum yolu Astım bulguları (FEV ₁ ve PEF'de %40'tan daha az düşme, inhaler bronkodilatör tedaviye cevap verme) Gastrointestinal sistem Abdominal kramp, ishal, kusma veya Diğer Uterin kramp	Alt solunum yolu Astım bulguları (FEV ₁ ve PEF'de %40'tan daha az düşme, inhaler bronkodilatör tedaviye yanıt vermeme) veya Üst solunum yolu Stridor ile birlikte olan veya olmayan larinks, uvula veya dil ödemi	Üst veya Alt Solunum Sistemi Bilinç kaybı ile birlikte olan ya da olmayan solunum yetmezliği veya Kardiyovasküler sistem Bilinç kaybıyla birlikte olan veya olmayan hipotansiyon	Ölüm

dönemde meydana gelen sistemik reaksiyonların ancak %12.5'inin şiddetli sistemik reaksiyon olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim olgumuzda ise enjeksiyon sonrası geç dönemde şiddetli sistemik reaksiyon (anafilaksi) gelişmişti.

İmmünoterapiye bağlı subkütan enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon gelişen hastalarda, immünoterapinin devamına karar verirken, hasta açısından immünoterapinin risk ve faydaları yeniden gözden geçirilmelidir. İmmünoterapiye devam edilmesi düşünülen hastalarda, tedavi uygulamasında değişiklik yapılması (örn. enjeksiyon sonrası daha uzun süre klinikte gözetim altında tutmak gibi) ve sistemik reaksiyonlarında şiddeti göz önüne alınarak adrenalin otoenjeksiyon reçete edilmesi önerilmektedir^[1]. Ayrıca, immünoterapiye başlamadan önce, hastalar gelişebilecek sistemik reaksiyonlar açısından bilgilendirilmeli ve reaksiyon karşısında ne yapacaklarına dair bir acil hareket planı verilmelidir. Hastamızda subkütan enjeksiyon sonrası şiddetli sistemik reaksiyon gelişmesi (Grade 4) ve immünoterapinin üçüncü yılı olması nedeniyle, almış olduğu immünoterapi tedavisi sonlandırıldı.

Sonuç olarak, allerjen spesifik immünoterapiye bağlı sistemik reaksiyonlar geç dönemde nadir de olsa görülebilmektedir. Bu reaksiyonların şiddeti, hafif semptomlardan hayatı tehdit edecek kadar ağır şiddette olabilir. Her ne kadar şiddetli sistemik reaksiyonların çoğunluğu ilk 30 dakikada ortaya çıksa da, geç dönemde de görülebilmektedirler. Bu nedenle, subkütan enjeksiyon sonrası geç dönemde gelişebilecek sistemik reaksiyonlar açısından hastalar bilgilendirilmeli ve enjeksiyon sonrası daha uzun süre gözetim altında tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finnegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(Suppl 1):S1-S55.
2. Greineder DK. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(6 Pt 3):S330-S4.
3. Larenas-Linnemann D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in children: complete update on controversies, dosing, and efficacy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2008;8:465-74.
4. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daires JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
5. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
6. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.
7. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-12.
8. Jacobsen L. Preventive aspects of immunotherapy: prevention for children at risk of developing asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:43-6.
9. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74.
10. Tinkelman DG, Cole WQ 3rd, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:8-14.
11. DaVeiga SP, Caruso K, Golubski S, Lang DM. A retrospective survey of systemic reaction from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(Suppl):S124.
12. Winther L, Arved J, Malling HJ, Nolte H, Mosbech H. Side-effects of allergen specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006;36:254-60.
13. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426-31.