

Çoklu ilaç allerjisi saptanan bir adölesan: Olgu sunumu

An adolescent with multiple drug allergy syndrome: a case report

Zeynep ARIKAN AYYILDIZ¹, Dilek TEZCAN¹, Şule ÇAĞLAYAN SÖZMEN¹, Sakine IŞIK¹, Özkan KARAMAN¹,
Nevin UZUNER¹

1 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

ÖZ

Çoklu ilaç allerjisi, kimyasal yapısı farklı birden fazla ilaca duyarlılık olarak tanımlanır. Bu duyarlılık aynı anda verilen iki grup ilaca karşı gelişebildiği gibi, farklı zamanlarda birbirinden bağımsız olarak da gelişebilmektedir. Çocuklarda, ilaç deri testleri ve ilaç provokasyon testleriyle kanıtlanmış çoklu ilaç allerjisi nadir olarak görülmektedir. Bu olgu sunumunda farklı zamanlarda amoksisilin ve asetilsalisilik asit ile reaksiyon tanımlayan ve detaylı allergolojik değerlendirilmelerinde çoklu ilaç allerjisi tanısı alan bir adölesan hasta sunulacaktır.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:41-44*)

Anahtar kelimeler: Çoklu ilaç allerjisi, amoksisilin allerjisi, asetilsalisilik asit allerjisi

ABSTRACT

Multiple drug allergy syndrome is defined as hyper sensitivity to more than one chemically different drugs. In this syndrome, sensitization can develop to different drugs administered simultaneously or they can develop sequentially and independently. Multiple drug allergy syndrome confirmed by drug skin tests and provocation tests are rarely seen in children. Here in, we reported an adolescent patient who has reacted to amoxicillin and acetylsalicylic acid independently and has been confirmed to have multiple drug allergy syndrome after evaluation with detailed allergological tests.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:41-44*)

Key words: Multiple drug allergy syndrome, amoxicillin allergy, acetylsalicylic acid allergy

Geliş Tarihi: 14/08/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 07/11/2013

Received: 14/08/2013 • Accepted: 07/11/2013

GİRİŞ

Çoklu ilaç allerjisi, kimyasal yapısı farklı bir- den fazla ilaca duyarlılık olarak tanımlanır^[1]. Klinik prezantasyon erken veya geç ilaç reaksiyonları şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Çoklu ilaç allerjisinin iki farklı tipi mevcuttur: aynı anda verilen iki farklı ilaca karşı gelişen tip ve duyarlılıkların zaman içinde birbiri ardına geliştiği tip^[2]. Çoklu ilaç allerjisinden en sık sorumlu olan ilaçlar antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), antikonvülzanlar ve lokal anesteziklerdir^[2-4].

Çocuklarda, ilaç deri testleri ve ilaç provokasyon testleriyle kanıtlanmış çoklu ilaç allerjisiyle ilişkili çalışmalar oldukça sınırlıdır. Literatürde çoklu ilaç allerjisi şüphesi olan çocukların detaylı allerjik testler ve provokasyon testlerinin incelendiği tek çalışmada çoklu ilaç allerjisi tanısı sıklığının bu popülasyon içinde %2.5 oranında olduğu görülmüştür^[5]. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, çocukluk çağında kanıtlanmış ilaç allerjisi sıklığının %0.11 olduğu ve çoklu ilaç allerjisinin görülmeyeceği verisi değerlendirildiğinde, çocuklarda çoklu ilaç allerjisi sıklığının çok düşük olduğu düşünülebilir^[6].

Bu olgu sunumunda farklı zamanlarda amoksisilin ve asetilsalisilik asit ile reaksiyon tanımlayan ve detaylı allergolojik değerlendirmelerinde çoklu ilaç allerjisi tanısı alan bir adölesan hasta sunulacaktır.

OLGU SUNUMU

On bir yaşında kız hasta amoksisilin ve azitromisin tablet alımından 20-30 dakika sonra ortaya çıkan ürtiker ve anjiyoödem yakınmaları nedeniyle başvurdu. Her iki ilacı da aynı infeksiyon seyrinde kullandığı ve reaksiyonun tedavinin ikinci gün dozu sonrasında ortaya çıktığı öğrenildi. Hastanın daha önce herhangi bir ilaçla reaksiyonu yoktu, ek bir allerjik hastalık tanımlamıyordu. Hastanın tariflediği reaksiyonu takiben üçüncü ay içinde, hastadan ve ailesinden bilgilendirilmiş onam alınarak testleri planlandı. Öncelikle penisiloil-polilizin (PPL, Diater, Madrid, İspanya), minör determinant karışımı (MDM, Diater, Madrid, İspanya), ampisilin ve amoksisilin ile deri prik testi ve intradermal test-

ler yapıldı. Maksimum iritan ilaç konsantrasyonları sırasıyla PPL, MDM, ampisilin ve amoksisilin için 5×10^{-5} mM, 2×10^{-2} mM, 1 mg/mL, 20 mg/mL olarak kullanıldı. Deri prik ve intradermal testlerin erken ve geç değerlendirmelerinde pozitiflik saptanmayan hastanın, ampisilin ile oral provokasyonu negatif bulundu. Amoksisilin ile yapılan oral provokasyonda (kümülatif doz: 2 g) erken reaksiyon gözlenmeyen hastanın takip eden gün içerisinde üst solunum yolu infeksiyonu ile birlikte ürtiker lezyonları gözlemlendi. İnfeksiyon ilişkili ürtiker ve amoksisiline bağlı geç reaksiyon ayırıcı tanıları olması nedeniyle hastaya altı hafta sonra tekrar amoksisilin ile oral provokasyon planlandı. Hastanın amoksisilin son dozunu takiben altıncı saatte ürtikeryal lezyonlarının gelişmesi üzerine hastaya amoksisiline bağlı geç allerjik reaksiyon tanısı konuldu. Hastaya yapılan azitromisin oral provokasyonu (kümülatif doz: 500 mg) negatif bulundu. Son değerlendirmeden iki ay sonra hasta, 100 mg asetilsalisilik asit alımından 10 saat sonra yüzünde, göz ve dudaklarında şişlik olduğunu belirterek yeniden başvurdu. Daha önce benzer preparatı birçok kez aldığı ancak herhangi bir reaksiyon olmadığı belirtildi. Hastanın diğer ağrı kesici ve antiinflamatuar ilaçlar ile reaksiyonu olmadığı öğrenildi. Hastanın reaksiyonundan altı hafta sonra asetilsalisilik asit ile oral provokasyon testi yapıldı. Asetilsalisilik asit 70-250 mg arasında değişen beş artan dozda verildi ve testin bitimini takiben birinci saatte her iki gözde anjiyoödem bulguları ortaya çıktı. Antihistamin ve metilprednizolon uygulanan hastanın bulgularında ilerleme olmadı. Hastaya yapılan incelemeler sonucunda asetilsalisilik asit ve amoksisilin allerjisi tanıları konuldu. Hastaya parasetamol ile provokasyon planlanmaktayken, dış merkezde parasetamol verilmek zorunda kaldığı ve herhangi bir reaksiyonu olmadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Ters ilaç reaksiyonları önemli morbidite ve mortalite sebepleri arasında sayılmaktadır. Tek ilaca karşı allerjik reaksiyonlar daha yaygın olarak tanınmaktayken, kimyasal olarak farklı birden fazla ilaca reaksiyon olarak tanımlanan çoklu ilaç allerjisinde tanı ve yaklaşım açısından

zorluklar yaşanmaktadır. Erişkin popülasyonda çoklu ilaç allerjisi, çoklu ilaç allerjisi sendromu şeklinde adlandırılarak farklı bir klinik antite olarak da tanımlanmaktadır. Ancak çocukluk çağında böyle bir klinik antite olup olmadığı bilinmemektedir^[7].

Çocukluk çağında detaylı allergolojik testler ile kanıtlanmış çoklu ilaç allerjisiyle ilgili bilgiler sınırlıdır. Şu ana kadar bu konuyla ilgili çocuk popülasyonlarında yapılmış olan dört çalışma bulunmaktadır. Park ve arkadaşlarının çalışmasında, çoklu ilaç allerjisine ait veriler sadece antibiyotikler ile ilişkili olarak hikayeye dayanılarak değerlendirilmiştir^[7]. Kamada ve arkadaşlarının çalışmasında ise yine sadece beta-laktam grubu antibiyotiklere karşı çoklu ilaç allerjisi olan olgular değerlendirilmiştir^[3]. Bu çalışmada çoklu antibiyotik allerjisi hikayesi veren 120 hastadan 98'ine allergolojik tesler yapılmış ve 31'inde pozitiflik saptanmıştır. Buonomo ve arkadaşlarının çalışmasında ise, 278 ilaç allerjisi olan çocuk içinde sadece 6 kişide allergolojik testler pozitif bulunmuş, ancak çoklu ilaç allerjisi öyküsü olanlar allergolojik testlere ek olarak oral provokasyon testleri ile değerlendirilmemiştir^[8]. Yakın zamanda bildirilen çocuklarda çoklu ilaç allerjisi ile ilgili diğer bir çalışmada, ilaç allerjisi hikayesiyle 928 hasta değerlendirilmiş, 292 (%32) çoklu ilaç allerjisi hikayesi olan hastada detaylı allergolojik testlerle sadece 7 (yaklaşık %0.75) kişide çoklu ilaç allerjisi tanısı kesinleştirilmiştir^[5]. Bu çalışmada sadece bir hasta iki farklı gruptan antibiyotiğe allerjik bulunmuştur, diğer hastalarda farklı grup ilaçlara karşı allerji saptanmıştır. Bu ilaç grupları arasında eritromisin, sefalekssin, benzilpenisilin, amoksisilin, seftriakson, trimetoprim-sülfametoksazol gibi antibiyotikler, lamotrijin ve fenobarbital gibi antikonvülzanlar ve ibuprofenin yer aldığı görülmektedir. Bizim hastamızın duyarlı olduğu iki ilaç grubu amoksisilin ve asetilsalisilik asittir. Hastamız aynı anda aldığı farklı antibiyotiklere (amoksisilin ve azitromisin) karşı reaksiyon hikayesiyle başvurmuş, tetkiklerinde sadece amoksisiline karşı duyarlılık saptanmış, takibinde ise asetilsalisilik asite karşı allerjisi gösterilmiştir.

Çoklu ilaç allerjilerinde altta yatan patolojik mekanizmanın T hücre aracılıklı olduğu düşünülmektedir^[2,9,10]. Pichler ve arkadaşları ilk ilaç hipersensitivite reaksiyonu sırasındaki immüno-timülasyonun, aynı viral infeksiyonlar gibi T hücre reaktivite sınırını düşürdüğü ve ikinci bir ilaç grubuna karşı immün yanıtı ortaya çıkardığını öne sürmüşlerdir^[11]. Çoklu ilaç allerjilerinde kesin tanının yama testleri, geç okunan intradermal testler ve oral provokasyon testleriyle konulabiliyor olması da bu patolojik mekanizmayı desteklemektedir. Atanaskovic-Markovic ve arkadaşlarının çalışmasında da oral provokasyon testlerinin çoklu ilaç allerjilerinin tanısında önemli bir yeri olduğu vurgulanmıştır^[5]. Bu çalışmada yedi çoklu ilaç allerjisi olan hastanın beşinde yedi farklı ilaca karşı allerji varlığı oral provokasyon testleriyle kesinleştirilmiştir. Bizim olgumuzda da amoksisilin ve asetilsalisilik asite karşı allerji varlığı oral provokasyon testleri ile kanıtlanmıştır.

Çocukluk çağında antibiyotik kullanımı sıklığı düşünüldüğünde çoklu antibiyotik allerjisinin diğer grup allerjilere göre daha fazla görülmesi beklenebilir. Ancak çocukluk grubunda viral infeksiyon ilişkili döküntüler ile ilaç allerjisine bağlı döküntülerin karışması bu konuda sadece hikayeye dayalı tanının uygun olmadığını göstermektedir. Daha önce yapılan hikayeye dayalı ya da tüm allergolojik değerlendirmelerin yapılamadığı çalışmalarda çoklu antibiyotik allerjisinin tüm ilaç allerjisi olan çocuklar arasında %11-40 oranında olduğu bildirilmiştir^[3,7]. Allergolojik değerlendirmelerin oral provokasyon dahil olarak yapıldığı diğer çalışmada ise 292 çoklu ilaç allerjisi hikayesi olan hastanın sadece birinde iki farklı antibiyotik grubuna allerji gösterilmiştir. Bu nedenle ilaç allerjisi şüphesi olan hastada ister tekli, ister çoklu ilaç allerjisi olsun allerjinin uygun allergolojik testlerle kanıtlanması çok önemlidir. Aksi takdirde hasta, gerçekte allerjisi olmayan ilaç veya ilaçlardan gereksiz yere kaçınacak, bu da uygun olmayan alternatifler ile yetersiz tedaviye neden olacaktır. Söz konusu antibiyotik olduğunda yetersiz antimikrobiyal tedavinin toplum açısından da önemi yadsınmamalıdır.

Çocukluk çağında asetilsalisilik asit allerjisi erişkinlere oranla çok daha az görülmektedir.^[12] En sık klinik bulgular ürtiker, anjiyoödem, rinit ve astım şeklinde görülmekte ve tanı oral provokasyon testi ile kesinleştirilmektedir. Hastamızda da asetilsalisilik asit kullanımı sonrasında ve provokasyon testi sonrasında geç reaksiyon olarak anjiyoödem ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda diğer siklooksijenaz inhibitörlerine karşı da çapraz reaksiyon görülebileceği hatırlanmalı ve diğer COX-1 ve COX-2 inhibitörleri de kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak; bu olgu ile, çocukluk çağında çoklu ilaç allerjisinin antibiyotik dışı ilaç gruplarında da görülebileceği ve tanısallı allergolojik testlerin tanıdaki öneminin vurgulanması amaçlanmıştır. Testler sonucunda allerjisi saptanan olgularda alternatif ilaçların bulunabilmesi için uygun testler planlanmalıdır. Burada sunulan olguda azitromisin ve parasetamol alternatif olarak belirlenmiştir. Öyküsü şüpheli olan hastaların reaksiyon zamanına göre detaylı allergolojik testler ile tanısının kesinleştirilmesi, hastanın ilerde karşılaşabileceği allerjik reaksiyonların veya gerçekte allerjisi olmadığı halde karşılaşacağı eksik tedavi yaklaşımlarının engellenmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sullivan TJ, Remedios C, Ong MD, Gilliam LK. Studies of the multiple drug allergy syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:270.
2. Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity- proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:293-6.
3. Kamada MM, Twarog F, Leung DY. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. *Allergy Proc* 1991;12:347-50.
4. Asero R. Detection of patients with multiple drug allergy syndrome by elective tolerance tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:185-8.
5. Atanaskovi-Markovi M, Gaeta F, Gavrovi-Jankulovi M, Cirkovi Velikovi T, Valluzzi RL, Romano A. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:785-91.
6. Erkoçoğlu M, Kaya A, Civelek E, Ozcan C, Cakır B, Akan A, et al. Prevalence of confirmed immediate type drug hypersensitivity reactions among school children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 160-7.
7. Park J, Matsui D, Rieder MJ. Multiple antibiotic sensitivity syndrome in children. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7: 38-41.
8. Buonomo A, Altomonte G, De Pasquale T, Lombardo C, Pecora V, Sabato V, et al. Allergic and non-allergic drug hypersensitivity reactions in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23: 881-90.
9. Neukomm CB, Yawalkar N, Helbling A, Pichler WJ. T cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:275-84.
10. Daubner B, Groux-Keller M, Hausmann OV, Kawabata T, Naisbitt DJ, Park BK, et al. Multiple drug hypersensitivity: normal Treg cell function but enhanced in vivo activation of drug-specific T cells. *Allergy* 2012;67:58-66.
11. Pichler WJ, Daubner B, Kawabata T. Drug hypersensitivity: flare-up reactions, cross-reactivity and multiple drug hypersensitivity. *J Dermatol* 2011;38:216-21.
12. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008;18:561-5.