



# Steroide bağımlı malin idiyopatik anafilaksinin tedavisinde omalizumabın rolü

Omalizumab's role in the treatment of steroid dependent malignant idiopathic anaphylaxis

Öner Özdemir<sup>1</sup>, Hayrunnisa Bekis Bozkurt<sup>2</sup>, Bahri Elmas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, Sakarya, Türkiye

## Öz

Herhangi bir tetikleyici nedenin gösterilemediği anafilaksi, idiyopatik anafilaksi olarak adlandırılır. Nadir görülmesine rağmen, hastalık ve ölüm riskinden dolayı klinikte önemlidir. Günümüzde etkinliği kanıtlanmış bir tedavisi yoktur. Bu makalede, 12 yaşından beri malin idiyopatik anafilaksi tanılı ve omalizumab ile başarılı bir şekilde tedavi edilen 16 yaşında kız olgu bildirilmektedir. Ataklarını tetikleyen alerjik olduğu domates ve deniz ürünlerinden sakınmasına rağmen; hastamızın anafilaksi atakları haftada iki kez tekrarlamakta, 60 mg prednizon kullanımıyla ataklar geçmekteydi. Prednizon dozu iki günde bir 5 mg verilecek kadar düşürüldüğünde, ataklar tekrarladı ve 30 mg'dan düşük günlük dozlarda kontrol edilemedi. Dört yıl süren steroid bağımlılığından sonra, iki haftada bir deri altı 225 mg dozunda omalizumab başlandı. Omalizumab tedavisi altında ataklar kayboldu ve prednizon sonlandırıldı. (Türk Pediatri Ars 2017; 52: 105-7)

**Anahtar Kelimeler:** Anti-IgE, idiyopatik anafilaksi, omalizumab, steroid

## Abstract

If an anaphylaxis episode is not caused by an identifiable trigger, it is defined as idiopathic anaphylaxis. Although it is rarely observed, idiopathic anaphylaxis is clinically significant because of its morbidity and fatality risk. No effective treatment has been demonstrated to date. We report a girl aged 16 years who had had malignant idiopathic anaphylaxis since the age of 12 years who was treated successfully with omalizumab. Although she avoided allergic trigger foods such as tomato and seafood, she used to have these attacks twice a week. Attacks were averted by taking 60 mg prednisone. When prednisone was tapered down to 5 mg on every alternate day, the episodes recurred. Later, attacks could not be controlled on <30 mg of prednisone daily. After being steroid-dependent for 4 years, subcutaneous omalizumab 225 mg every two weeks was started. Under omalizumab therapy, the attacks disappeared and prednisone was discontinued. (Turk Pediatri Ars 2017; 52: 105-7)

**Keywords:** Anti-IgE, idiopathic anaphylaxis, omalizumab, steroid

## Giriş

İdiyopatik anafilaksi tanımlanmış herhangi bir tetikleyici nedenin gösterilemediği bir anafilaksi sendromudur. İlk olarak erişkinlerde 1978'de ve daha sonraları da çocuk hastalarda tanımlanmıştır. Klinik olarak ürtiker, anjiödem, yüzde kızarıklık, senkop, hipotansiyon, taşikardi, hışıltı, stridor, kaşıntı, yutma güçlüğü, bulantı, kusma ve ishal gibi alerjik anafilakside de görülebilen yakınmalarla belirgindir (1). Hastalarda benzer bulgular tekrarlayan ataklar halinde gözlenir. Atakların sıklığı tedavi protokolünü değiştirebilir ve genellikle yılda  $\geq 6$  atak geçirenler için steroid tedavisi planlanmaktadır. Eğer günlük steroid dozu 30 mg/gün'ün (1 mg/kg) altına düşürülemezse malin idiyopatik anafilaksiden söz edilir (2).

Son zamanlarda özellikle kompleks ve tedavisi zor ürtikeryal/anafilaktik olgularda anti-IgE (omalizumab) te-

davisinin başarısı bildirilmektedir (3). Burada steroide bağımlı bir malin idiyopatik anafilaksi olgusunda omalizumab tedavi deneyimimizi sunarak, son literatür verileri ışığında omalizumabın bu hastalıktaki etkisi tartışılmak istenmiştir.

## Olgu

On altı yaşındaki kız hasta, 12 yaşından beri ürtiker, anjiödem ve anafilaksi atakları ile izlenmekteydi. Özgeçmişinde domates, deniz ürünleri (balık ve deniz kabukluları) gibi gıdalar ve ev tozuna karşı alerjisi saptanmıştı. Ayrıca hastada ciddi persistan alerjik rinit ve astım atakları öyküsü vardı. Soğuk, basınç, titreşim, egzersiz ve deniz kabukluları tüketimi gibi birçok etmen tarafından anafilaksi ataklarının tetiklendiğinden şüphelenilmekteydi. Astım atakları ağırlaştıkça domates ve deniz ürünlerinden uzak durmaya başlamıştı. Son bir yıl içinde haftada 2-3 atak ge-

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Öner Özdemir E-posta / E-mail: oner.ozdemir.md@gmail.com

**Geliş Tarihi / Received:** 22.01.2015 **Kabul Tarihi / Accepted:** 28.10.2015

©Telif Hakkı 2017 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com) web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Pediatric Association - Available online at [www.turkpediatriarsivi.com](http://www.turkpediatriarsivi.com)

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.2262

çirdiğinden eğitimine evde devam edilmek zorunda kalmıştı. Ataklar vücudun herhangi bir yerinde ciltte gerginlik, döküntü ve sıcak basması şeklinde başlamaktaydı. Kollarda, bacaklarda, ellerde ve yüzdeki döküntüden sonra ciltte kabarma daha sonra boğazda tıkanma hissi ve sonunda da solunum sıkıntısı gelişmekteydi. Ataklar genellikle prednizon tedavisiyle bazen de yetmediği durumlarda epinefrin oto-enjektörü ile geçirtilerilmekteydi. Evde eğitimin ilk iki ayında şüphe edilen tetikleyicilerden uzak durulmasına rağmen ataklar devam etmişti.

Hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemogram ve sedimentasyon değerleri normaldi. Immünoglobulin (Ig) G, A, M değerleri normal, IgG1 (4,3 g/L) ve IgG3 (0,5 g/L) alt grupları ise hafif düşük, diğer alt gruplar normaldi. Total IgE ise yüksekti (408 IU/mL). Daha önce besinlere yönelik bakılan spesifik IgE testlerinde deniz ürünleri (balık ve deniz kabukluları), domates ve ev tozuna karşı pozitiflik saptanmıştı. Deniz ürünlerine (balık ve deniz kabukluları) sınıf 2, domates ve ev tozuna karşı sınıf 3 düzeyinde pozitiflik bulunmuştu. Aralıklı tekrarlanan testlerde, sıkı bir diyet olmamasına rağmen, bu pozitiflikler kayboldu. C1 esteraz işlevi ve antijen seviyesi, C1q, CH50, C2, C3 ve C4 düzeyleri normaldi. Bir atağı esnasında bakılan triptaz ve histamin düzeyleri normal olarak ölçüldü. Tiroid stimulan hormon (TSH), T3 uptake, sT4 ve total T4 düzeyleri normal olarak bulundu. Anti-nükleer antikor (ANA), ribonükleoprotein (RNP), Sjögren-sendromu-ilişkili antijen A (SS-A), Sjögren-sendromu-ilişkili antijen B (SS-B), skleroderma antikorları, anti-dsDNA, anti-Smith antikorları, tiroglobulin antikorları ve anti-tiroid peroksidaz antikorları negatif olarak saptandı. Otolog serum testi negatifti. Hepatit B ve hepatit C virüs DNA incelemesi negatif bulundu. Punch (deri) biyopsisinde ürtikeryal vaskülit ile uygun olarak perivasküler nötrofilik ve eozinofilik hücre artışı gösterildi.

Bu klinik ve laboratuvar bulgularıyla hastaya herhangi bilinen bir tetikleyici nedenle ilişkisi kesin ortaya konulamadığından idiyopatik anafilaksi tanısı kondu. Günlük 60 mg prednizon+ 25 mg hidrokortizon tedavisi başlandı ve hasta bu tedavi birleşiminden büyük fayda gördü. Evde eğitimin başladığı ilk iki aydan sonra herhangi bir atak geçirmedi.

İlerleyen zamanlarda steroid dozunu günde 5'er mg azaltmaya çalışsak da ataklar tekrar başlayınca steroide devam etmek zorunda kalındı. Prednizon dozunun günlük 30 mg altına düşürülememesi üzerine, hasta steroid bağımlı malin idiyopatik anafilaksi olarak düşünüldü. Prednizon tedavisine rağmen, haftada ya da en geç iki haftada bir tekrarlayan çoğu zaman hafif geçen bir atağı olmaktadır. Bu şekilde dört yıl boyunca steroide bağımlı olarak izlediğimiz hastaya, iki haftada bir defa 225 mg deri altı omalizumab tedavisi uygulamaya başlandı. Hastanın ataklarının sıklığında ve ağırlığında prednizon

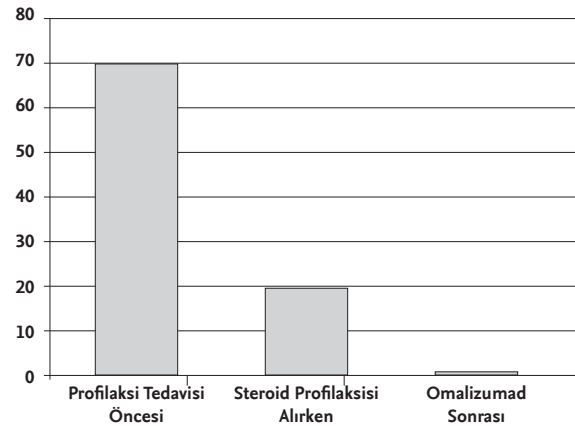
kullandığımız dönemlere göre iyileşme saptandı. Atağın görülmediği ilk 15 gün sonrasında, prednizon dozu dört hafta içinde azaltılarak kesilebildi. Omalizumab tedavisinin yalnız başına devam ettiği sonraki altı aylık bir sürede hiç atağı olmadı (Şekil 1). Daha sonra hasta başka bir ile taşındığından izlemimizden çıkmıştır. Bu sunum için sözlü onam hastanın ailesinden alınmıştır.

## Tartışma

Anafilaksi ciddi, hayatı tehdit eden sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Anafilaksi, patofizyolojisini tek bir nedene bağlamanın zor olduğu bir hastalıktan ziyade bir sendromdur. Yine çoğu zaman bilinmeyen birçok tetikleyici tarafından ortaya çıkarılabilmektedir. Anafilakside mast hücreleri ve bazofillerden immünoglobulin E (Ig E) aracılığıyla mediyatörler salınmakta ve bu mediyatörler anafilaksi gelişiminde anahtar rolü oynamaktadır (4).

İdiyopatik anafilaksi tanımlanmış tetikleyici nedenlerin saptanamadığı anafilaksi türüdür. IgE bağımlı olmakla birlikte mekanizması tam olarak bilinmez. Tedavi ve bakımı, etiolojisi tam olarak bilinemediğinden zordur. Atakların sıklığına göre prednizon, H<sub>1</sub> antihistaminikler ve adrenalin önerilen tedavilerdir. Son yıllarda idiyopatik anafilakside anti-IgE tedavisi gündeme gelmiştir (5). Aslında son yıllarda yapılan çalışmalarda başta astım olmak üzere atopik dermatit, alerjik rinit, lateks alerjisi, kronik ürtiker, nazal polipozis, sistemik mastositoz ve idiyopatik anafilaksi gibi birçok alerjik hastalıkta omalizumab kullanımının olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir (3).

Omalizumab anti-Ig E gibi görev yapan bir moleküldür. Dolaşımdaki serbest halde bulunan Ig E'lerle birleşerek onların hedef bölgesi olan mast hücreleri ve bazofillerdeki özgün reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek bu hücrelerden mediyatörlerin salınmasını engellemektedir. Omalizumab ile tedavi edilen hastalarda serum



Şekil 1. Altı aylık süre boyunca hastamızın anafilaksi atağı sayısı

serbest IgE seviyelerinin düştüğü bilinen bir gerçektir (6). Ancak ilginç olarak omalizumab tedavisi alan hastaların klinik sonuçlarının serum IgE düşüklüğü ile ilişkili olmadığı görülür. Bu da omalizumabın diğer immüno-modülatör etkileri üzerinde düşünmeye yol açar (7). Bu nedenle omalizumabın idiyopatik anafilaksideki başarısının sadece total IgE seviyesini düşürmesi ile değil özellikle mast hücre stabilizasyonu ve FcεRI reseptör sayısını azaltması ile sağladığı üzerinde durulmaktadır. Yine idiyopatik anafilakside FcεRI'nin otoimmün mekanizmalarla kümeleştiği ve omalizumabın immünomodülatör etkisi ile özellikle idiyopatik anafilakside etkili olabileceği düşünülmektedir (4, 5). Ancak bu konuda değişik ülkelerden bildirilen olgu sunumları olsa da, daha çok klinik ve laboratuvar çalışmasına gereksinim vardır.

İdiyopatik anafilaksinin anti-IgE (omalizumab) ile tedavisi geçmişte denenmiş ancak ilk olarak Jones ve ark. (5) 2008 yılında kontrol altına alınamayan astım, alerjik rinit, çoklu besin alerjisi ve anafilaksi epizodları olan 12 yaşında bir erkek hastada omalizumab tedavisinin etkin olduğunu bildirmiştir. Bu olgunun anafilaksi ataklarının bir kısmının nedeni olarak bazı besinler saptanmışsa da bir kısmının nedeni bulunamamıştır. Ayda dört-beş kere anafilaksi atağı geçiren idiyopatik anafilaksi tanısı alan olgu anti-IgE ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Pitt ve ark. (8) sistemik mastositöz nedeni ile idiyopatik anafilaksi tanısı almış 15 yaşındaki kız hastada omalizumabın etkisini göstermiştir. Benzer örnekler erişkin hastalar için de vardır. Demirtürk ve ark. (9) 46 yaşındaki kadın hastada, idiyopatik anafilaksi profilaksisinde omalizumabın başarısını bildirmişlerdir. Literatüre baktığımızda her geçen gün omalizumabın etkin bir tedavi seçeneği olabileceğini destekleyen olgu bildirimleri olmaktadır. Lee ve ark. (10) 41 yaşında idiyopatik anafilaksi tanısı alan hastayı aylık 300 mg omalizumab ile tedavi ettiklerini, öncesinde yedi ayda altı atak geçiren hastanın omalizumab profilaksisi sonrası 13 ayda hiç atak geçirmediğini bildirmişlerdir. En uygun doz bilinmemekle birlikte literatürdeki olgularda genelde ek doz gereksinimi olmamıştır. Hastamız steroid tedavisine rağmen haftada ya da en geç iki haftada bir atak geçirmekteydi. Steroid bağımlı idiyopatik anafilaksi tanısı ile izlediğimiz hastamızın anti-IgE tedavisi ile altı aylık izleminde hiç atağı olmadı. İki haftada bir 225 mg omalizumab uygulandı ve ek doz gereksinimi olmadı.

Sonuç olarak; literatürdeki bildirilen olgular bu tedavinin nedensellik ve etkinliğini kanıtlamasa da klinisyenlere özellikle tekrarlayan ya da malin idiyopatik anafilaksi hastaları için tedavi seçeneği sağlamaktadır. Özellikle tedaviye dirençli olgularda omalizumabın gelecek adına umut verici olduğunu düşünüyoruz. Süregelen ve gelecekteki çalışmalar yol gösterici olacaktır.

**Hasta Onamı:** Bu sunum için hastanın ailesinden sözlü onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Ö.Ö., B.E.; Tasarım - Ö.Ö., B.E.; Denetleme - Ö.Ö., B.E.; Kaynaklar - H.B.B.; Malzemeler - B.E., H.B.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Ö.Ö., B.E., H.B.B.; Analiz ve/veya Yorum - Ö.Ö., B.E.; Literatür Taraması - B.E., H.B.B.; Yazıyı Yazan - Ö.Ö., H.B.B.; Eleştirel İnceleme - Ö.Ö., B.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the parents of the patient.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Ö.Ö., B.E.; Design - Ö.Ö., B.E.; Supervision - Ö.Ö., B.E.; Funding - H.B.B.; Materials - B.E., H.B.B.; Data Collection and/or Processing - Ö.Ö., B.E., H.B.B.; Analysis and/or Interpretation - Ö.Ö., B.E.; Literature Review - B.E., H.B.B.; Writing - Ö.Ö., H.B.B.; Critical Review - Ö.Ö., B.E.; Other - Ö.Ö., B.E.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

#### Kaynaklar

- Lieberman PL. Idiopathic anaphylaxis. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 17-23. [CrossRef]
- Ditto AM, Krasnick J, Greenberger PA, Kelly KJ, McGrath K, Patterson R. Pediatric idiopathic anaphylaxis: experience with 22 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 320-6. [CrossRef]
- Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014; 16: 491-502. [CrossRef]
- Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S161-81.
- Jones JD, Marney SR Jr, Fahrenholz JM. Idiopathic anaphylaxis successfully treated with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 550-1. [CrossRef]
- MacGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, et al. Downregulation of Fc(epsilon) RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438-45.
- Korn S, Haasler I, Fliedner F, et al. Monitoring free serum IgE in severe asthma patients treated with omalizumab. *Respir Med* 2012; 106: 1494-500. [CrossRef]
- Pitt TJ, Cisneros N, Kalicinsky C, Becker AB. Successful treatment of idiopathic anaphylaxis in an adolescent. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 415-6. [CrossRef]
- Demirtürk M, Gelincik A, Colakoglu B, Dal M, Buyukozturk S. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis omalizumab. *J Dermatol* 2012; 39: 552-4. [CrossRef]
- Lee J. Successful prevention of recurrent anaphylactic events with anti-immunoglobulin E therapy. *Asia Pac Allergy* 2014; 4: 126-8. [CrossRef]