

SARS-CoV-2 Enfeksiyonu mu İlaç Alerjisi mi? Anjiyödem ile Gelen İki Pediatrik Olgu Sunumu

SARS-CoV-2 Infection or Drug Allergy? Two Pediatric Cases Presenting with Angioedema

Sevgi Sipahi Çimen¹ , Gizem Adan² , Tolga Bacak² , Nazan Dalgıç Karabulut³ 

¹Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: S.S.Ç. 0000-0003-3026-0906; G.A. 0000-0003-2882-4178; T.B. 0000-0001-6646-3460; N.D.K. 0000-0002-6516-8897

Atf/Citation: Sipahi Çimen S, Adan G, Bacak T, Dalgıç Karabulut N. SARS-CoV-2 enfeksiyonu mu ilaç alerjisi mi? Anjiyödem ile gelen iki pediatrik olgu sunumu. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2022;22(2):137-140. <https://doi.org/10.26650/jchild.2022.927535>

ÖZ

Akut ürtiker ve anjiyödem çocuklarda sık görülen klinik bulgulardır. En yaygın etiyolojik faktör akut enfeksiyon olmakla birlikte, ilaç ve gıda alerjileri de ürtiker/anjiyödem ile ortaya çıkabilir. Ürtiker ve anjiyödem, bu pandemi döneminde Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonu sırasında sık görülmekle birlikte, alta yatabilecek ilaç ve besin alerjileri ayırıcı tanıda akılda tutulmalı ve hastalardan ayrıntılı öykü alınmalıdır. Bu yazımızda ateşli dönemde ortaya çıkan anjiyödem nedeniyle başvuran ve SARS-CoV-2 PCR testi pozitif olup ilaç alerjisi tanısı alan iki pediatrik vaka sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anjiyödem, ilaç alerjisi, ürtiker, sars-cov-2 enfeksiyonu

GİRİŞ

Ürtiker, histamin aracılığıyla lenfatik damarların ve dermisin üst tabakasındaki postkapiller venüllerin genişlemesi sonucu görülen bir cilt bulgusudur (1). Anjiyödem ise mukozal membranın ve dermisin daha derin katmanlarında meydana gelen vasküler bir reaksiyon olup permeabilite artışı ile lokal olarak damarlarda vazodilatasyon ve ödem ile karakterizedir (1). Olguların bir kısmında besin (inek sütü, yumurta, balık vb.) veya ilaç kullanımı (sefalosporin ve penisilin gibi antibiyotikler, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) vb.) sonrası görülebilmektedir (2). Olguların %50-%70'ini ise viral enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Sıklıkla adenovirus, sitomegalovirüs, *Ebstein-Barr* virüsü etken olarak saptanmaktadır (2).

ABSTRACT

Acute urticaria and angioedema are common clinical findings in children. Although the most common etiological factor is acute infection, drug and food allergies may also present with urticaria and angioedema. Although urticaria and angioedema have frequently been seen in severe acute respiratory syndrome corona virus 2 (SARS-CoV-2) infections during the pandemic, underlying drug and food allergies should be kept in mind in the differential diagnosis, and a detailed history should be taken from patients. This article presents two pediatric cases where the patients presented with angioedema occurring in the febrile period and had drug allergy concomitant with positive SARS-CoV-2 PCR test result.

Keywords: Angioedema, drug allergy, SARS-CoV-2 infection, urticaria

Literatürde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı akut ürtiker ve anjiyödem vakaları bildirilmiştir (3-5). Recalcati S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SARS-CoV-2 ile birlikte görülen kutanöz döküntü prevalansının %0,2 ile %20,4 arasında değiştiği bildirilmiştir (10). İspanya'da Giovedoni ve arkadaşları, retrospektif bir kohort çalışmasında SARS-CoV-2 enfeksiyonuna eşlik eden cilt lezyonlarını 6 kategoriye ayırmışlardır. Bunların %29'u perniyo (chilblain)-benzeri, %21'i generalize makülopapüler döküntü, %14'ü papüloveziküler döküntü, %7'si livedo retikularis, %7'si ürtikeryal döküntü ve %22'si diğer döküntü tipleri şeklinde kategorize edilmiştir (7).

SARS-CoV-2 pandemisinde, enfeksiyon sırasında anjiyödem ve akut ürtiker sık görülen klinik bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu makalede anjiyödem gelişmesi üzerine

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Gizem Adan E-mail: adangizem@gmail.com

Başvuru/Submitted: 25.04.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 29.07.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 10.05.2022 • **Kabul/Accepted:** 10.05.2022



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

hastanemiz çocuk acil servisine başvuran, SARS-CoV-2 testi pozitif saptanan, ancak öyküde ibuprofen kullanımı olup NSAİİ alerjisi tanısı alan iki pediatrik vaka sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

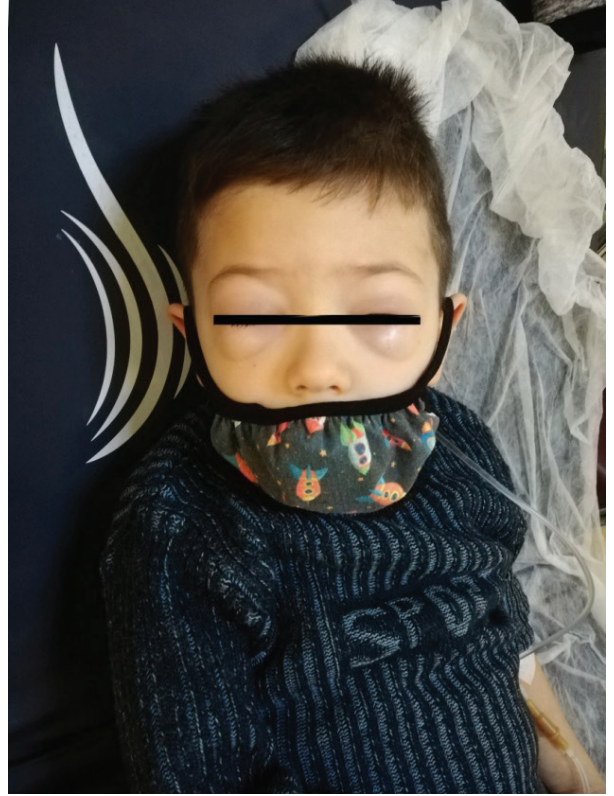
İlk olgumuz 12 yaşında erkek hasta, ateş ve halsizlik şikayetlerinin olması nedeniyle ibuprofen kullanımı sonrası 15 dakika içinde ortaya çıkan her iki göz kapağında şişme ve kızarıklık nedeniyle çocuk acil polikliniğine getirildi. Hastanın annesinin 4 gün önce yaptırdığı SARS-CoV-2 PCR testinin pozitif saptandığı öğrenildi. Özgeçmişinden alerjik rinit semptomlarının olduğu, daha önce ibuprofen kullandığı ve reaksiyon göstermediği, ailede ilaç alerjisi veya alerjik hastalık olmadığı öğrenildi. Fizik muayenede ateşi 36,1°C, oda havasında oksijen satürasyonu %98, kalp tepe atımı 100/dakika, solunum sayısı 24/dakika, tansiyon arteryel 105/64 mmHg idi. Her iki göz kapağında anjiyoödem ve kızarıklık mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normal saptandı.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin:12,9 g/dl, beyaz küre: 10110x10⁶/L, nötrofil:7850x10⁶/L, eozinofil: 380x10⁶/L, trombosit: 229000x10⁶/L, prokalsitonin:0,19 ug/L, sedimentasyon: 3 mm/sa, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri normal sınırlarda saptandı. Tam idrar tetkiki normaldi. SARS-Cov2 PCR testi pozitif sonuçlandı.

İkinci olgu, daha önceden alerjik rinit nedeniyle takip edilen ve montelukast kullanım öyküsü olan 3 yaş 10 aylık bir erkek hastaydı. İki gündür devam eden ateş ve halsizlik şikayetleri olan ve ibuprofen kullanım öyküsü olan hasta, mevcut şikayetlerine ek olarak gözlerde kızarıklık, kaşıntı ve şişlik şikayetleri olması nedeniyle çocuk acil polikliniğine getirildi. Öyküsünde babasının 4 gün önce yaptırmış olduğu SARS-CoV-2 PCR testinin pozitif saptandığı öğrenildi. Daha öncesinde de ibuprofen kullanımı olan hastanın önceki ilaç alımları sonrasında herhangi bir şikayetinin olmadığı öğrenildi. Fizik muayenesinde ateşi 37,2°C, nabız 110/dakika, oda havasında oksijen satürasyonu %98, tansiyon arteryel 120/54 mmHg idi. Her iki gözde anjiyoödem mevcuttu (Resim-1). Diğer sistem muayeneleri normal saptandı.

Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 10.8 g/dl, beyaz küre 3170x10⁶/L, nötrofil 1290x10⁶/L, eozinofil: 190x10⁶/L, trombosit 226000x10⁶/L, CRP:1,4 mg/L, sedimentasyon: 2 mm/sa, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, koagülasyon parametreleri normal sınırlardaydı. Tam idrar tetkiki normaldi. SARS-CoV-2 PCR testi pozitif saptandı.

Her iki hasta anjiyoödem nedeniyle Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları'na konsülte edildi. Mevcut veriler ile anjiyoödem ve ürtikerin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna veya ibuprofen alerjisine bağlı olduğu düşünülerek hastalara intravenöz 1 mg/kg feniramin ve 1 mg/kg/doz prednizolon intravenöz ile semptomatik tedavi uygulandı. Altı saatlik gözlem süresinde sistemik bulguları olmayan, vital bulguları stabil seyreden hastalar Çocuk Alerji Polikliniği'ne kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Her iki olgu 1 ay sonra Çocuk İmmunolojisi ve Alerji Hastalıkları polikliniğinde tekrar



Resim 1: Her iki gözde anjiyoödem (2. Olgu)

değerlendirildi. Enfeksiyon ile eş zamanlı NSAİİ kullanım öyküsü olan hastalarda mevcut klinik bulgunun ilaç alerjisine bağlı olup olmadığının anlaşılması için, acil durumlarda müdahale edilebilecek bir ortamda, ailelerden onam alınarak, hastanın herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmadığı dönemde sorumlu ilaç olan ibuprofen ile oral provakasyon testi uygulandı. Testin son dozundan yaklaşık 30 dakika sonra iki hastada da her iki göz kapağında anjiyoödem oluştu. Ürtiker gözlenmedi. Eş zamanlı sistemik muayene olağan saptandı. Vital bulguları stabil seyretti. Hastalara intravenöz antihistaminik ve intravenöz prednizolon tedavisi uygulandı. Yaklaşık 4 saat gözlem odasında izlenen hastalarda ek bulgu gözlenmedi. Her iki hasta da NSAİİ alerjisi tanısı ile Çocuk Alerji poliklinik takiplerine devam etmektedir.

TARTIŞMA

Pediatrik popülasyonda akut ürtiker ve anjiyoödemden çoğunluğundan viral hastalıklar sorumludur (6). Viral enfeksiyonlar direkt olarak mast hücre degranülasyonuna yol açabilir. Artan interlökin-6 sitokin seviyeleri mast hücrelerini uyararak aktivasyonlarına ve ardından degranülasyona neden olarak ürtikere ve/veya anjiyoödemde yol açar. Düşünülen başka bir mekanizma ise kompleman sisteminin aktivasyonu ile antijen-antikör komplekslerinin birikmesi ve ardından mast hücre degranülasyonu oluşmasıdır.

Ürtiker ve anjiyoödem, COVID-19 enfeksiyonunda ilk semptomlar olarak ortaya çıkabilir. COVID-19 enfeksiyonunda görülen dermatolojik bulguların oluşum mekanizması net olarak

açıklanamasa da birtakım hipotezler mevcuttur. SARS-CoV-2 virüsü anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) II proteinine bağlanır ve endositozla akciğerdeki hedef epitel hücrelerine girerek ACE-II'nin normal aktivitesini bozarak reaktif oksijen bileşiklerinin ve vazodilatatör medyatörlerin artmasına, kompleman sisteminin aktivasyonuna neden olur (8). Ayrıca SARS-CoV-2'nin ACE-II'ye bağlanarak, bradikinin yıkımından sorumlu olan ACE-II'nin down regülasyonuna sebep olur ve bu durum anjiyoödem, kuru öksürük gibi klinik bulgulara yol açabilir (9,10).

Akut ürtiker/anjiyoödem enfeksiyon ile ilişkili olabileceği gibi, enfeksiyon sırasında kullanılan ilaçlara bağlı da görülebilir. Özellikle ilaç uygulaması ile ürtiker/anjiyoödem başlangıcı arasında bir ilişki varsa, ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu göz ardı edilmemelidir (9).

Literatürde SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında görülen deri döküntülerinin Covid-19 ilişkili mi yoksa ilaç alerjisine mi bağlı olup olmadığı halen tartışılmaktadır. Covid-19 enfeksiyonunun ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyici rolü tartışılmaktadır (11). Covid-19 enfeksiyonu sırasında farklı türde birçok ilacın kullanılması da ilaca bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonunu artırdığı düşünülmektedir (12). Ayrıca, SARS-Cov-2 enfeksiyonu sırasında Th17 disregülasyonuna bağlı oluşan sitokin fırtınası sonucu ortaya çıkan aşırı inflamatuvar yanıtın ilaç erüpsiyonlarına neden olabileceği bildirilmiştir (13). Covid-19 enfeksiyonu sırasında kullanılan NSAİİ'lerin de enfeksiyona bağlı semptomları arttırabileceği bazı yayınlarda bildirilmişse de bununla ilgili henüz yeterli kanıtın olmadığı düşünülmektedir (14,15).

Her iki olgu da ibuprofen kullanımı sonrası ortaya çıkan reaksiyon sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçirmektedir. Oluşan reaksiyon SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile tetiklenmiş olabileceği gibi, NSAİİ aşırı duyarlılığı nedeni ile de ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, çocukluk çağında ilaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları içinde antibiyotiklerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (16,17). NSAİİ ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonlarının çocuklarda en sık başvuru şikayetin anjiyoödem olduğu bildirilmiştir (18). NSAİİ aşırı duyarlılığı şüphesi ile başvuran olgularda tanının kesinleşmesi için hasta ayrıntılı öykü, fizik muayene ve standardize edilmiş tanısal testler ile birlikte değerlendirilmelidir. Oral provokasyon testi, NSAİİ aşırı duyarlılık tanısını doğrulamak için altın standart testtir ve öyküsü şüpheli olan tüm hastalarda uygulanmalıdır (19). Hastalarımıza sadece öykü ile NSAİİ aşırı duyarlılığı tanısı koymak yanıltıcı olacağından, reaksiyondan bir ay sonra ilaç alerjisi tanısında altın standart test olan oral provokasyon testi ile olguların ibuprofen alerjisi doğrulanmıştır. Güvenli NSAİİ tespiti için poliklinikten izlemleri devam etmektedir.

SONUÇ

Literatürde pandemi döneminde SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı alerjik ürtiker/anjiyoödem geliştiği birçok vaka bildirilmiştir (3,4,5). Ancak iyi bir anamnez alınarak etiyolojisi aydınlatmak ve olası ilaç alerjilerini ayırıcı tanıda unutmamak

gerekir. Tanı konulmamış ilaç alerjileri, sonrasında sorumlu ilacın yeniden kullanımında ciddi alerjik reaksiyonlara yol açabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren ve akut ürtiker/anjiyoödem bulguları oluşan hastalarda, bu durumun eş zamanlı kullanılan ilaçlara bağlı alerjik reaksiyon olabileceği hatta bu reaksiyonların aynı ilacın tekrar kullanımı halinde hayatı tehdit edebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- G.A., T.B., S.S.Ç.; Veri Toplama- G.A., T.B.; Veri Analizi/Yorumlama- G.A., T.B., S.S.Ç., N.D.K.; Yazı Taslağı- G.A., T.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- S.S.Ç., N.D.K.; Son Onay ve Sorumluluk- N.D.K., S.S.Ç., G.A., T.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- G.A., T.B., S.S.Ç.; Data Acquisition- G.A., T.B.; Data Analysis/Interpretation- G.A., T.B., S.S.Ç., N.D.K.; Drafting Manuscript- G.A., T.B.; Critical Revision of Manuscript- S.S.Ç., N.D.K.; Final Approval and Accountability- N.D.K., S.S.Ç., G.A., T.B.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73(7):1393-414.
2. Sabroe RA: Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34(1):11-21.
3. Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10.
4. Hassan K. Urticaria and angioedema as a prodromal cutaneous manifestation of SARS-CoV-2 (COVID 19) infection. *BMJ Case Rep* 2020;13(7):e236981
5. Morey-Olivé M, Espiau M, Mercadal-Hally M, Lera-Carballo E, García-Patos V. Manifestaciones cutáneas en contexto del brote actual de enfermedad por coronavirus 2019 (Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019)). *An Pediatr (Engl Ed)* 2020;92(6):374-5.
6. Marcante Karen J, Kliegman Robert M. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis, *Nelson Essentials of Pediatrics*, Chapter 81, 328-332
7. Giavedoni P, Podlipnik S, Pericás JM, Fuertes de Vega I, García-Herrera A, Alós L, et al. Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J Clin Med* 2020;9(10):3261.

8. Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS, Harky A. Management of urticaria in COVID-19 patients: A systematic review. *Dermatol Ther* 2021;34(1):e14328. doi: 10.1111/dth.14328. Epub 2020 Oct 9.
9. Mawhirt SL, Frankel D, Diaz AM. Cutaneous Manifestations in Adult Patients with COVID-19 and Dermatologic Conditions Related to the COVID-19 Pandemic in Health Care Workers. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20(12):75.
10. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(5):e212-e213.
11. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020;75(7):1730-41.
12. Zheng Y, Lai W. Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(5):e210-e211.
13. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3):368-370.
14. Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? *Ecancermedalscience*. 2020;14:1023.
15. Sakaida T, Tanimoto I, Matsubara A, Nakamura M, Morita A. Unique skin manifestations of COVID-19: Is drug eruption specific to COVID-19? *J Dermatol Sci* 2020;99(1):62-4.
16. Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LL, Goodman Gilman A, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 687-731.
17. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F et al. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:363-71.
18. Sanchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376-80.
19. 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 antiinflammatory drugs. *Allergy* 2013;68(10):1219-32.