ASTIM ALLERJİ İMMÜNOLOJİ
ASTHMA ALLERGY IMMUNOLOGY

doi: 10.21911/aai.60
Asthma Allergy Immunol 2018;16:47-49

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Bir Kalsiyum Kanal Blokeri Olan Lerkanidipin Kullanımı Sonrası Akut Ürtiker ve Anjiyoödem

Urticaria and Angioedema due to Lercanidipine a Calcium Channel Blocker

Derya ÜNAL, Mustafa DEMİRTÜRK, Sacide Rana IŞIK

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Allergy and Immunology, Yedikule Chest Diseases and Chest Surgery Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZ

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri gibi çeşitli antihipertansif ilaçlar, allerjik reaksiyona neden olabilir. Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı ürtiker ve anjiyoödem ise olgu sunumları halinde nadiren bildirilmektedir. Bu bildiride bir kalsiyum kanal blokeri olan lerkanidipin kullanımını takiben akut ürtiker ve anjiyoödem gelişen ilk olguyu sunmaktayız.

Anahtar kelimeler: Lerkanidipin, allerji, akut ürtiker, anjiyoödem

ABSTRACT

Antihypertensive medications such us angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers, and calcium channel blockers may cause allergic reactions. Urticaria and angioedema due to calcium channel blockers have been rarely reported. To our knowledge, this is the first case report suggesting a possible link between urticaria and angioedema and lercanidipine, a calcium channel blocker.

Key words: Lercanidipine, allergy, acute urticaria, angioedema

Geliş Tarihi: 31/12/2015 • **Kabul Tarihi:** 07/07/2016

Received: 31/12/2015 • **Accepted:** 07/07/2016

GİRİŞ

Akut ürtikerin en sık nedenlerinden biri ilaç kullanımıdır (1). En sık sorumlu tutulan ilaç grupları antibiyotikler, nonsteroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, opioidler ve kas gevşeticileridir (2). İlaçlar farklı mekanizmalarla ürtiker ve anjiyoödeme neden olabilir. Akut jeneralize ürtikerde en iyi bilinen mekanizma, immünglobulin (Ig) E antikorları aracılığıyla gelişen allerjik reaksiyondur ve en yaygın sebebi beta-laktam grubu antibiyotiklerdir (3,4). Bununla birlikte, akut ürtikerin oluşması için mast hücrelerinden mediatör salınımı, her zaman IgE antikorları ile gelişmemektedir (3). Örneğin**,** opioid analjezikler mast hücrelerine doğrudan etki ederek mediatör salınımına yol açabilir (5). Bununla birlikte aspirin ve NSAİ ilaçlar, araşidonik asit metabolizması ile ilgili farmakolojik bir mekanizma ile kronik ürtikerde alevlenmelere neden olur (6). Mast hücresi ile ilgili mekanizmaların yanı sıra anjiyoödem, vazodilatör etkili bir madde olan bradikinin aracılığıyla da gelişebilir ve bu durum anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanımının iyi bilinen bir komplikasyonudur (3).

Antihipertansif ilaçlara bağlı ürtiker ve anjiyoödem nadiren görülmektedir. Piller ve ark.nın (7) 2006 yılında yaptıkları çalışmada antihipertansiflere bağlı hipersensivite reaksiyonları arasında anjiyoödem %0.12 olarak bildirilmiştir. Upadhayai ve ark.nın (8) aynı yıl yayınladıkları çalışmada ise antihipertansiflere bağlı başlıca ürtiker olmak üzere likenoid ilaç erüpsiyonu, makülopapüler erüpsiyon ve fiks ilaç erüpsiyonu gibi allerjik deri reaksiyonları %2.04 olarak rapor edilmiştir. Antihipertansif ilaçlara bağlı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence
Derya ÜNAL
Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
e-posta: derya_erdogdu@hotmail.com

istenmeyen deri reaksiyonları Tablo I'de gösterilmiştir. Bu bildiride lerkanidipin kullanımını takiben akut ürtiker ve anjiyoödem gelişen literatürdeki ilk olguyu sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

Elli iki yaşında kadın hasta gövdede, kollarda kaşıntı, kabarma, kızarıklık ve dudaklarda, gözlerde şişlik şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Başvuruda kan basıncı 160/90 mmHg, nabız 110/dk, solunum sayısı 16/dk idi. Hastanın bilinci açık, oryante ve koopere idi. Kollarda ve gövdede ürtiker plakları ayrıca gözlerde, dudaklarda anjiyoödem mevcuttu. Hasta kliniğimizde akut ürtiker ve anjiyoödem olarak değerlendirildi. Feniramin 22.7 mg ve metilprednizone 60 mg intravenöz yolla uygulandı. Hastadan alınan anamnezde kontrolsüz seyreden hipertansiyonu nedeniyle 10 mg lerkanidipin tablet yeni antihipertansif tedavi olarak başlandığı, bu ilacın ilk dozundan yaklaşık 2 saat sonra önce vücutta kaşıntı, kabarma ve daha sonra dudaklarda ve gözlerde şişme geliştiği öğrenildi. Olgunun lerkanidipin dışında başka bir ilaç, her gün tükettiği besinlerden farklı bir yiyecek ya da herhangi bir toksik ajana maruziyetinin olmadığı öğrenildi. Hastaya uygulanan tedavi sonrası yaklaşık 6 saat içinde ürtiker plakları ve anjiyoödemi geriledi, 24 saat sonra tamamen düzeldi. Hasta 3 gün boyunca 5 mg levosetirizine kullandı.

Altı hafta sonra hastaya ilaç allerjisi şüphesi ile lerkanadipin ile deri testi yapıldı. İlacın parenteral formu olmadığı için tablet formu ezilerek %0.9 serum fizyolojik içinde eritildi ve 1/1 prik testi yapıldı (9). Sonuç pozitif kontrol olarak kullanılan histamin ve negatif kontrol olarak uygulanan serum fizyolojik ile karşılaştırılarak negatif olarak değerlendirildi. Aynı test yöntemi, olası bir tahriş reaksiyonunu değerlendirebilmek için herhangi bir ilaç allerjisi bulunmayan bir sağlıklı kişiye de uygulandı ve sonuç negatif bulundu. Bu ilaçla yapılan deri testinin güvenilirliğinin düşük olması nedeniyle hastaya oral provokasyon testi yapılması planlandı. Ancak hasta provokasyon testini kabul etmedi. Hastanın 3 ay sonra yapılan poliklinik kontrolünde benzer semptomların tekrarlamadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

Bu olgu sunumu, akut ürtiker ve anjiyoödemli hastalarda etiyolojik ajan olarak ilk akla gelmeyecek bir antihipertansif olan lerkarnidipin kullanımı ve sonrasında

Tablo I. Antihipertansiflere bağlı gelişen istenmeyen deri reaksiyonları

	İlaçlar									
ADR tipi	**Atenolol**	**Amlodipin**	**Propranolol**	**Karvedilol**	**Prazosin**	**Ramipril**	**Enalapril**	**Furosemid Amilorid**	**Toplam**	**%**
Ürtiker	1	2	-	1	-	1	1	1/-	7	30.43
LİE	3	-	1	-	1	-	-	-/-	5	21.74
MPE	-	1	1	-	-	-	-	-/-	5	21.74
Vaskülit	1	-	1	-	-	-	-	-/-	2	08.69
PE	1	-	1	-	-	-	-	-/-	2	08.69
Schamberg's Benzeri Purpura	-	1	-	-	-	-	-	-/-	1	04.35
Eritroderma	-	1	-	-	-	-	-	-/-	1	04.35
Fotoallerjik Reaksiyon	-	-	-	-	-	-	-	-/1	1	04.35
FİE	-	-	-	1	-	-	-	-/-	1	04.35
Tırnak Pigmentasyonu	1	-	-	-	-	-	-	-/-	1	04.35
Toplam	7	5	4	2	1	1	1	1/1	23	100
Toplam%	30.43	21.74	17.39	08.69	04.35	04.35	04.35	04.35/ 04.35	100	-

İDR: İstenmeyen deri reaksiyonu, **PE:** Psöriasiform erüpsiyon, **LİE:** Likenoid ilaç erüpsiyonu, **MPE:** Makülopapüler erüpsiyon, **FİE:** Fiks ilaç erüpsiyonu.

gelişen akut ürtiker ve anjiyoödem kliniğini ele almakta ve bu hastalara yaklaşımda kullanılan tanı yöntemleri içinde anamnezin önemini vurgulamaktadır.

Antihipertansif tedavilerden sonra akut ürtiker ve anjiyoödem gelişimi nadiren bildirilmektedir. Piller ve ark.nın yaptıkları çalışmada antihipertansif tedavi alan 42418 hastada anjiyoödem sıklığı incelenmiş ve bu oran 53 hastada (%0.13) saptanmıştır. Hastaların kullandığı ilaçlar incelendiğinde hastaların %70'inde lisinopril (ACE inhibitörü), %15'inde klortalidon (diüretik), %9'unda doksazosin (alfa bloker) ve %6'sında amlodipin (kalsiyum kanal blokeri) sorumlu bulunmuştur (7). Diğer çalışmalarda da ACE inhibitörleri anjiyoödeme yol açan antihipertansif ilaçların başında gelmektedir ve insidansı %0.1-%0.7 olarak bildirilmiştir (10). Genetik veya çevresel faktörler, ACE enziminin metabolizmasında rol oynayan dipeptidilpeptidaz 4 (DPPIV) enziminin aktivitesini azaltarak ACE inhibitörlerine bağlı anjiyoödeme sebep olmaktadırlar (11).

ACE inhibitörü ile anjiyoödem gelişen hastaların %10'undan daha azında ARB grubu antihipertansiflerle de anjiyoödem gelişebilmektedir (12). Bir meta-analizde ACE inhibitörleri ile anjiyoödem gelişen hastaların %9.4'ünde (%2-17) ARB ile de anjiyoödem bildirilmiştir (13). Dolayısıyla ARB kullanımı, ACE inhibitörü ile anjiyoödem öyküsü olan hastalarda kesin olarak kontrendike değildir ancak dikkatli kullanılmalıdır.

Kalsiyum kanal blokerlerine bağlı hipersensivite reaksiyonları daha çok geç tip reaksiyonlardır. Ürtiker ve anjiyoödem gibi erken tip aşırı duyarlılık reaksiyonları ise verapamil, diltiazem, amlodipine ve nifedipine gibi kalsiyum kanal blokerlerine bağlı olarak olgu sunumları halinde bildirilmiştir. (14)

Bu bildiride bir kalsiyum kanal blokeri olan lerkanidipin kullanımını takiben akut ürtiker ve anjiyoödem gelişen ilk olgu sunulmaktadır. Bu hastada detaylı olarak alınan anamnez tanıyı koydurmuştur. Deri testleri ise tanıda yardımcı olmamıştır. Hastanın provokasyon testini kabul etmemiş olması nedeniyle reaksiyon kanıtlanamamış olmakla beraber, yeni başlanan bir ilaç kullanımını takiben hastada semptomların gelişmesi, ilacın kesilmesinden 24 saat sonra semptomların düzelmesi ve erişkin bir hastada akut ürtiker sebebi olacak herhangi bir başka faktörün söz konusu olmaması tanıyı desteklemektedir.

Sonuç olarak akut ürtiker ve anjiyoödem gelişen hastalarda detaylı anamnez alınmalı, deri ve provokasyon testleri gibi tanıya yardımcı yöntemler uygulanmalı ve bilinen sık ürtiker sebepleri dışında kalan etiyolojik faktörler mutlaka araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Deacock SJ. An approach to the patient with urticaria. Clin Exp Immunol 2008;153:151-61.
2. Tan EK, Grattan CE. Drug-induced urticaria. Expert Opin Drug Saf 2004;3:471-84.
3. Fusade M. Drug-induced urticaria. Clin Rev Allergy Immunol 2006;30:19-23.
4. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. Cleve Clin J Med 2015;82:295-300.
5. Mali S. Anaphylaxis during the perioperative period. Anesth Essays Res 2012;6:124-33.
6. Borges MS, Fonseca FC, Hulett AC, Aveledo LG. Hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An update. Pharmaceuticals 2010;3:10-8.
7. Piller LB, Ford CE, Davis BR, Nwachuku C, Black HR, Oparil S, et al; ALLHAT Collaborative Research Group. Incidence and predictors of angioedema in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular disease: A report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8:649-56.
8. Upadhayai JB, Nangia AK, Mukhija RD, Misra M, Mohan L, Singh KK. Cutaneous reactions due to antihypertensive drugs. Indian J Dermatol 2006;51:189-91.
9. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013;68:702-12.
10. Messerli FH, Nussberg J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. Lancet 2000;356:608-9.
11. Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: Current and future pharmacological targets. J Pharmacol Sci 2005;99:6-38.
12. Macaulay TE, Dunn SP. Cross-reactivity of ACE inhibitor–induced angioedema with ARBs. US Pharm 2007;32:HS17-23.
13. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated angiotensin-converting enzyme inhibitors: A meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:495-9.
14. Southward J, Irvine E, Rabinovich M. Probable amlodipine-induced angioedema. Ann Pharmacother 2009;43:772-6.