

## Olgu Sunumu

# Santral Erken Puberte Tanılı Bir Çocukta Löprolid Asetat İlişkili Hipersensitivite Reaksiyonu: Olgu Sunumu

Seher TEKELİ<sup>1,a</sup>, Seda ŞİRİN KÖSE<sup>1</sup>, Serap ÖZMEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZ

Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonisti olan löprolid asetat, santral erken puberte tedavisinde kullanılmaktadır. Lokal reaksiyonların yanı sıra, GnRH analogu tedavisi sırasında sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları da literatürde bildirilmiştir. Yazıda santral puberte prekoks nedeni ile löprolid asetat tedavisi almakta olan tedavinin 7. ve 8. dozundan sonra anjiödem gelişen olgu sunulmaktadır. Klinikyenler GnRH analog tedavisi ile ortaya çıkan alerjik reaksiyonların farkında olmalı ve enjeksiyonlar hastane ortamında gerekli önlemler alınarak yapılmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Gonadotropin Salgılayan Hormon Agonisti, İlaç İlişkili Hipersensitivite Reaksiyonu, Löprolid Asetat, Santral Puberte Prekoks.

### ABSTRACT

#### Leuprolide Acetate-Associated Hypersensitivity Reaction in a Child Diagnosed with Central Precocious Puberty: A Case Report

Leuprolide acetate, a gonadotropin-releasing hormone agonist, is used in the treatment of central precocious puberty. Besides local reactions, systemic hypersensitivity reactions have been reported in the literature during GnRH analog therapy. A case which has developed angioedema after 7th and 8th doses of the treatment while receiving leuprolide acetate treatment for central precocious puberty is presented in this article. Clinicians should be aware of allergic reactions that occur with GnRH analog therapy and injections must be administered in the hospital setting after appropriate precautions have been taken.

**Keywords:** Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist, Drug Hypersensitivity Reaction, Leuprolide Acetate, Central Precocious Puberty.

**Bu makale atıfta nasıl kullanılır:** Tekeli S, Şirin Köse S, Özmen S. Santral Erken Puberte Tanılı Bir Çocukta Löprolid Asetat İlişkili Hipersensitivite Reaksiyonu: Olgu Sunumu. Fırat Tıp Dergisi 2023; 28(2): 156-159.

**How to cite this article:** Tekeli S, Şirin Köse S, Özmen S. Leuprolide Acetate-Associated Hypersensitivity Reaction in a Child Diagnosed with Central Precocious Puberty: A Case Report. Fırat Med J 2023; 28(2): 156-159.

**ORCID IDs:** S.T. 0000-0002-4167-4760, S.Ş.K. 0000-0002-9300-5999, S.Ö. 0000-0002-5671-9394.

GnRH analogları çocukluk çağında genellikle santral erken puberte tedavisinde kullanılmaktadır (1, 2). GnRH analog tedavisi hipotalamo-hipofizer-gonadal aksı inhibe ederek ergenliğin ilerlemesini yavaşlatmaktadır. Tedavinin amacı erişkin boyunun kısa kalmasını önlemek ve uygunsuz olan pubertal gelişim nedeni ile gelişebilecek psikososyal bozuklukları engellemektir (3). Goserelin, buserelin, löprolid, triptorelin ve histrelin santral erken puberte tedavisi için kullanılan depo GnRH analog preparatlarıdır. Löprolid asetat ve triptorelin asetat en yaygın kullanılan GnRH analog tedavilerinden olup dört haftalık enjeksiyonlar halinde uygulanmaktadır (1).

Löprolid asetat tedavisi ile çeşitli istenmeyen kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde şişlik ve kızarıklık gibi lokal reaksiyonlar daha sık olmakla birlikte, steril abse ve enjeksiyon yerinde granülom da görülebilmektedir (4, 5). Mikozis fungoides benzeri döküntü, fiks ilaç erüpsiyonu ve jeneralize papüler erüpsiyon ise tedavi sonrası bildirilen yaygın kutanöz reaksiyonlardır (6-8). Daha nadir olarak serum hastalığı ve anafilaksi gibi ciddi sistemik reaksiyonlar

da bildirilmiştir (9-12). Son yıllarda santral erken puberte sıklığı ve GnRH analoglarının kullanımının artması, tedavinin olası yan etkilerinin uygun bir şekilde yönetimini gerektirmektedir.

Bu yazıda Löprolid asetat tedavisi sırasında hipersensitivite reaksiyonu gelişen bir olgu sunularak literatür gözden geçirilmiştir.

### OLGU SUNUMU

Yedi yaşında kız hastaya santral puberte prekoks tanısı ile endokrinoloji bölümü tarafından GnRH analogu Löprolid asetat'ın ayda bir intramusküler olarak başlandığı ve uygulanan 6 dozda herhangi bir sorun yaşanmadığı öğrenildi. Tedavinin 7. ve 8. dozunda, enjeksiyondan yaklaşık 12 saat sonra sol göz kapağında şişlik geliştiği ve herhangi bir müdahale gerektirmeksizin yakınmalarının gerilediği bildirilen olgu ilaca bağlı hipersensitivite reaksiyonu ön tanısı ile enjeksiyonlarının devamı açısından polikliniğimize danışıldı.

Öz geçmişinde ek bir hastalığı veya alerji öyküsü mevcut olmayıp soy geçmişinde ailede atopik hastalık be-

<sup>a</sup>Yazışma Adresi: Seher TEKELİ, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: 03123056314

Geliş Tarihi/Received:

\* Bu çalışma XXVIII. Ulusal Alerji ve Klinik İmmünoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (12- 13 Kasım 2021, ONLINE).

lirtilmedi. Kliniğimize başvuru anında fizik muayenesi ve yaşamsal bulguları normal olarak değerlendirildi. Olgunun tam kan sayımında hemogloblin 13.7 g/dL, lökosit sayısı 5720/ $\mu$ L, eozinofil sayısı 110/mm<sup>3</sup> ve serum total IgE düzeyi 18 IU/ml normal olarak saptandı. Pozitif kontrol (histamin) yanıtı 6 mm olan hastanın Löprolid asetat ile yapılan prick to prick epidermal deri testi, preparatın içeriğinde bulunan jelatin ve uygulama sırasında reaksiyona neden olabilecek lateks ile yapılan epidermal deri testleri negatif olarak saptandı. Ardından negatif kontrol (%0,9 NaCl) ile intradermal testte reaksiyon gözlenmemiş olup ilacın 1/1000 sulandırılmış formu ile yapılan intradermal testte 6x5 mm papül gelişti ve pozitif olarak değerlendirildi (Resim 1).



Resim 1. Löprolid asetat ile pozitif sonuçlanan intradermal deri testi.

Hastanın tedavisi endokrinoloji bölümü tarafından tedavide kullanılan diğer alternatif preparat olan Triptorelin asetat aylık 3,75 mg olarak değiştirildi. Triptorelin asetat ile prick to prick epidermal deri testi negatif saptanan hastaya ilk enjeksiyon kliniğimizde olası tüm alerjik ve anafilaktik reaksiyonlar için gerekli önlemler alınarak gözetim altında yapıldı ve herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Tedavisinin Triptorelin asetat aylık 3,75 mg olarak devamı uygun görüldü.

## TARTIŞMA

GnRH analogları dünya çapında santral erken puberte için standart tedavi yöntemidir. Uygulama yolları intramüsküler, subkutan, nazal sprey ve cilt altı implant şeklindedir. Uzun etkili depo formları hasta uyumu nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Depo formları ayda bir veya üç ayda bir intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (2). Enjeksiyon her defasında farklı bir yere uygulanmalıdır. Löprolid asetat (Lucrin Depot®) ülkemizde tedavide sıklıkla kullanılan GnRH analoglarından biridir. Tedavi için önerilen doz aylık 3,75 mg olup, intramüsküler veya subkutan olarak uygulanabilmektedir (13). Olgumuzda da Löprolid

asetat tedavisi 28 günde bir 3,75 mg intramüsküler olarak verilmiştir.

GnRH analogları, genellikle iyi tolere edilmektedir, bu preparatları kullanan hastaların%10-15'inde lokal reaksiyonlar bildirilmiştir. Baş ağrısı veya sıcak basması gibi sistemik yakınmalar nadiren görülmekle beraber genellikle kısa sürelidir ve tedaviyi etkilememektedir (3). Nadir olmakla birlikte anafilaksi olguları bildirilmiştir (14, 15). Literatürde ülkemizden 3 yıllık bir süre boyunca GnRH analog tedavisi alan büyük bir hasta grubunun %3,8'inde ürtiker, anjioödem, alerjik konjunktivit ve yaygın kaşıntı gibi sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonları ile karşılaştığı bildirilmiştir (16). Bir başka çalışmada ise 7 yıllık süre boyunca GnRH analog tedavisi alan 1010 hasta değerlendirilmiş ve 7 hastada (%0,69) steril abse, kusma, ürtiker gibi yan etkiler bildirilmiştir (17). Olgumuzda da enjeksiyondan sonra göz çevresinde anjioödem gelişmiş olup, sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak değerlendirilmiştir.

GnRH analogları ile gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının süresi enjeksiyondan sonra dakikalar ile günler arasında değişebilmektedir. Ürtiker-anjioödem, rinit, konjunktivit, bronkospazm ve anafilaksi gibi reaksiyonların çoğundan IgE aracılı mekanizmalar sorumludur. İlaça bağlı IgE aracılı erken tip reaksiyonlar, ilacın ilk dozunu takiben genellikle ilk 1 saatte ortaya çıkmaktadır. Bu durum nadiren birkaç saate kadar (6 saati geçmeyecek şekilde) gecikebilmektedir. Hastamızda ilaç uygulandıktan sonra göz çevresinde oluşan anjioödem IgE aracılı bir reaksiyon olabileceğini düşündürmektedir. Ancak reaksiyon enjeksiyondan 12 saat sonra meydana gelmiştir. İlacın ardışık iki dozundan sonra aynı reaksiyonun benzer zamanda meydana gelmesi reaksiyondan ilacın sorumlu olduğunu desteklemektedir. Daha önce literatürde enjeksiyondan 6-8 saat sonrasında görülebilen anafilaksi vakaları bildirilmiştir (18, 19). Ayrıca Goserelin asetat ciltaltı implantı uygulanması sonrası tekrarlayan anafilaksi epizodları yaşayan ve implant cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra anafilaktik semptomları 4 gün boyunca devam eden bir olgu bildirilmiştir (20). Gecikmiş semptomlar, ilacın yavaş salınması ile açıklanabilir. Reaksiyon ilk enjeksiyondan sonra görülebileceği gibi, daha önce sorun olmayıp 25.enjeksiyonda reaksiyon görülen vakalar bildirilmiştir (16). Hastamıza ilk 6 doz sorunsuz yapılmış olup reaksiyon tedavinin 7. ve 8. dozunda meydana gelmişti. GnRH analogları ile tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu olması durumunda tanıya yönelik testleri içeren spesifik bir protokol bulunmamaktadır. Yaklaşım diğer ilaç alerjilerinde olduğu gibi şüpheli ilaç ile öncelikle epidermal prik testi uygulanması, negatif olması halinde provakasyon öncesi intradermal testin yapılması şeklinde olmalıdır. Olgumuzda da Löprolid asetat ile epidermal test uygulanmış, negatif saptanması üzerine intradermal test yapılarak pozitif saptanmıştır.

Sık kullanılan ajanlardan hem triptorelin asetat hem löprolid asetatın tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilen histamin salgılama aktivitesi olabilir (21). Ayrıca GnRH analoglarının yapısal homolojisi ve potansiyel çapraz reaktivite nedeniyle hastalar nadiren de

olsa birden fazla GnRH analoguna karşı alerjik reaksiyonlarla karşılaşabilirler (16, 22). Hastamız löprolid asetat ile reaksiyon gösterirken triptorelin asetat ile ilk enjeksiyonlarında herhangi bir sorun yaşamadı. Alternatif GnRH analogu ile ilk enjeksiyonlarda sorun olmayıp ilerleyen enjeksiyonlarda reaksiyon gösteren olgular bulunmaktadır (16).

İlacın etken maddesine ek olarak, katkı maddeleri ve stabilize edici ajanlar da aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilmektedir (23). Hastamızın reaksiyon yaşadığı preparatın içerisinde yardımcı madde olarak jelatin, polilaktik asit-ko-glikolik asit (PLGA) ve mannitol bulunmaktadır. Bu nedenle preparatın içeriğinde bulunan jelatin ve uygulama sırasında reaksiyona neden olabilecek lateks ile deri testleri yapılmış ve her ikisi de negatif saptanmıştır.

GnRH analog enjeksiyonları yalnızca hastane ortamlarında uygulanmalıdır. Sistemik aşırı duyarlılık reaksiyonlarında GnRH analog tedavisinin devamı gereki-

yorsa, öncesinde deri prik testi ve intradermal test yapılarak mümkünse alternatif GnRH analoguna geçilmelidir. Prik testi ve intradermal test yapılamıyorsa olası ciddi reaksiyonlara müdahale etmek için donanımlı bir merkezde, tıbbi gözetim altında enjeksiyonlar yapılmalıdır. Alternatif bir GnRH analogunun olmaması durumunda, mevcut ilaçlarla yapılan deri testleri negatif saptanırsa, antihistaminikler ve/veya kortikosteroidlerle premedikasyonun ardından sıkı tıbbi gözetim altında tedavi uygulanmalıdır (16). Aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olan GnRH analogunun kullanılması zorunlu ise ve alternatif tedavi seçenekleri mevcut değilse desensitizasyon protokolleri kullanılabilir (24).

Sonuç olarak GnRH analogları ile alerjik reaksiyonların tekrarlayan dozlarda gelişebileceği ve ilacın yavaş salınımlı formu nedeni ile ürtiker, anjiyoödem gibi tip I reaksiyonların beklenenden daha geç ortaya çıkabileceği bilinmeli ve hastalar bu konuda bilgilendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 357-72.
2. Eugster EA. Treatment of central precocious puberty. *J Endocr Soc* 2019; 3: 965-72.
3. Carel JC, Eugster EA, Rogol A et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009; 123: 752-62.
4. Lee JW, Kim HJ, Choe YM et al. Significant adverse reactions to long-acting gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of central precocious puberty and early onset puberty. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 19: 135-40.
5. Shiota M, Tokuda N, Kanou T, Yamasaki H. Injection-site granulomas resulting from the administration of both leuprorelin acetate and goserelin acetate for the treatment of prostatic cancer. *J Nippon Med Sch* 2007; 74: 306-8.
6. Shalin SC, Brantley J, Diwan AH. Follicular mucinosis and mycosis fungoides-like drug eruption due to leuprolide acetate: a case report and review. *J Cutan Pathol* 2012; 39: 1022-5.
7. de Salins CA, Kupfer-Bessagnet I, Fleuret C, Staroz F, Plantin P. Fixed drug eruption induced by leuprorelin. *Ann Dermatol Venereol* 2015; 142: 780-1.
8. Burris K, Ding CY, Lim GF. Leuprolide acetate-induced generalized papular eruption. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 755-7.
9. Gnanaraj J, Saif MW. Hypersensitivity vasculitis associated with leuprolide (Lupron). *Cutan Ocul Toxicol* 2010; 29: 224-7.
10. Fujisaki A, Kondo Y, Goto K, Morita T. Lifethreatening anaphylaxis to leuprorelin acetate depot: case report and review of the literature. *Int J Urol* 2012; 19: 81-4.
11. Taylor JD. Anaphylactic reaction to LHRH analogue, leuprorelin. *Med J Aust* 1994; 161: 455.
12. Grant JP Jr, Levinson AW. Anaphylaxis to leuprolide acetate depot injection during treatment for prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2007; 5: 284-6.
13. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 3-8.
14. Sirin Kose S, Asilsoy S, Bober E, Uzuner N, Karaman O. Triptorelin acetate-related anaphylaxis in a child with central precocious puberty. Case report. *Asthma Allergy Immunol* 2018; 16: 53-5.
15. Akın O, Yavuz ST, Hacıhamdioğlu B, Sarı E, Gürsel O, Yeşilkaya E. Anaphylaxis to gonadorelin acetate in a girl with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 1387-9.

16. Kirkgoz T, Karakoc-Aydiner E, Bugrul F et al. Management of systemic hypersensitivity reactions to gonadotropin-releasing hormone analogues during treatment of central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* 2020; 93: 66-72.
17. Metbulut AP, Adigüzel KT, İslamoğlu C, Boyraz M, Mısırlıoğlu ED. Evaluation of Hypersensitivity Reactions with Leuprolide Acetate and Triptorelin Acetate in Children. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; 25: 527-31.
18. Letterie GS, Stevenson D, Shah A. Recurrent anaphylaxis to a depot form of GnRH analogue. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 943-6.
19. Raj SG, Karadsheh AJ, Guillot RJ, Raj MH, Kumar P. Case report: Systemic hypersensitivity reaction to goserelin acetate. *Am J Med Sci* 1996; 312: 187-90.
20. Lam C, Tjon J, Hamilton J, Ahmet AH. Recurrent anaphylaxis associated with gonadotropin-releasing hormone analogs: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2006; 26: 1811-5.
21. Sundaram K, Didolkar A, Thau R, Chaudhuri M, Schmidt F. Antagonists of luteinizing hormone releasing hormone bind to rat mast cells and induce histamine release. *Agents Actions* 1988; 25: 307-13.
22. Ökdemir D, Hatipoğlu N, Akar HH et al. A patient developing anaphylaxis and sensitivity to two different GnRH analogues and a review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 923-5.
23. Ruiz-Hornillos J, Henríquez-Santana A, Moreno-Fernández A, González IG, Sánchez SR. Systemic allergic dermatitis caused by the solvent of Eligard. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 355-6.
24. Chan Ng P, Huang CH, Rajakulendran M et al. Successful desensitization to gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin acetate using a sustained-release depot preparation. *Pediatr Allergy Immunol* 2018; 29: 660-3.