

Osteoporozlu İki Kız Kardeşte Kalsitonin ile Gelişen Allerjik Rinit: Olgu Sunumu

Development of Allergic Rhinitis with Calcitonin in Two Sisters with Osteoporosis: Case Report

Saliha KARATAY, Kadir YILDIRIM, Kazım ŞENEL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Erzurum

Özet

52 ve 67 yaşlarındaki iki kız kardeş sırt ve yaygın ağrı şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Fizik muayene ve tetkikler sonucunda her iki hastada osteoporoz tespit edildi ve tedavi için kalsitonin nazal sprey verildi. 2-3 ay sonra hastalarda burun akıntısı, hapşırma ve burun kaşıntısı ortaya çıktı. Laboratuvar tetkiklerinde total IgE seviyeleri artmış olarak bulundu (sırasıyla, 38,4 ve 42 kU/ml). Kalsitoninle intradermal testler yapıldı ve her iki hastada pozitif olarak değerlendirildi. İki kız kardeşte kalsitoninle gelişen allerjik rinit tanısı konuldu. Nazal kalsitoninin kesilmesinden sonra rinite bağlı semptomlar düzeldi.

Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(2):69-70

Anahtar Kelimeler: Kalsitonin, allerjik rinit

Summary

Two sisters aged 52 and 67-years applied to our outpatient clinic with back and generalized pain complaints. After physical examination and some investigations, the diagnosis of osteoporosis was made in both patients, and calcitonin nasal sprays were given to both of the patients for treatment. After 2 or 3 months, rhinorrhoea, sneezing and nasal itching occurred in the patients. In the laboratory measurements, total IgE levels were found to be increased (38.4 and 42 kU/ml, respectively). Intradermal tests with calcitonin were performed and these tests were evaluated as positive in both patients. Allergic rhinitis due to calcitonin was diagnosed in two sisters. After discontinuation of nasal calcitonin, symptoms of rhinitis relieved. *Turk J Phys Med Rehab 2005;51(2):69-70*

Key Words: Calcitonin, allergic rhinitis

Giriş

Kalsitonin tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Osteoklastik aktiviteyi inhibe etme özelliği nedeniyle osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi amacıyla, insan kalsitonininden 40-50 kat güçlü olduğu için salmon balığından elde edilen kalsitonin kullanılmaktadır (1). Kalsitoninin yan etkileri bulantı, kusma, karın ağrısı, yüz ve ellerde eritem, veriliş yerinde lokal reaksiyonlar ve nadiren de allerjik reaksiyonlar olarak belirtilmektedir. Nazal sprey şeklindeki uygulamada %1-10 oranında gastrointestinal belirtilere ek olarak nazal kuruluk, rinitis benzeri belirtiler, nazal ülserasyon ve allerjik reaksiyonlar görülmektedir (2). Her yabancı proteinde olduğu gibi salmon kalsitonini verilmesinden sonra da vücutta allerjik reaksiyonların ortaya çıkması muhtemeldir. Literatürde bu hormona bağlı allerjik reaksiyon gelişen çok az sayıda olgu rapor edilmiştir (2,3). Bu olgu sunumunda, iki osteoporotik kız kardeşte nazal kalsitonin kullanımından bir süre sonra allerjik rinit gelişimi ve nedenleri literatür ve klasik bilgiler eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu 1

52 yaşındaki kadın hasta sırt ağrıları nedeniyle polikliniğimize başvurmuştu. Özgeçmişinde 40 yaşında bilateral histerosalpingo-ovofektomi geçirdiği öğrenildi. Fizik muayenesi ve rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Yapılan kemik mineral dansitometresinde vertebra (L1-L4 T skoru -3,94) ve femur (Femur boyun T skoru -3,12) bölgelerinde osteoporoz tespit edildi. Hastada sekonder osteoporoz nedenleri araştırıldı ve herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Daha önce osteoporoz yönünden tedavi almayan hastaya kalsitonin nazal sprey 100 U 1x2 puff ve kalsiyum effervesan tablet 1x1 şeklinde medikal tedavi başlandı. Hasta hiçbir yan etkiyle karşılaşmadan ilaçlarını düzenli olarak kullanırken 2-2,5 ay sonra nazal spreyin uygulanmasını takiben arka arkaya 3-5 kere hapşırma, şeffaf renkte burun akıntısı ve burunda kaşıntı hissi ortaya çıktığı öğrenildi. Semptomların başlamasından yaklaşık 10 gün sonra hasta tekrar polikliniğimize başvurdu.

Hastanın fizik muayenesinde ve rutin laboratuvar tetkiklerinde patolojik bir özellik yoktu. Hastanın serumunda çeşitli gıda ve inhaler

allerjenlere karşı oluşmuş antikorlar değerlendirildi, ancak hepsi negatifti. Serumda total IgE 38,4 kU/ml ve yüksek olarak bulundu (<20 kU/L: allerji ihtimali yok). Kulak-Burun-Boğaz bölümünde yapılan muayenede nazal konjesyon ve konka hipertrofisi tespit edildi. Hastaya kalsitonin intradermal testi yapıldı (4). Bunun için katkı maddesi içermeyen kalsitonin ampulden dilüe edilerek 1 U intradermal olarak uygulandı. Testin sonucu pozitif olarak değerlendirildi. Sonuçta hastaya kalsitonine karşı gelişen allerjik rinit tanısı konuldu. Kalsitonin nazal spreyn kesilmesinden yaklaşık 2 hafta sonra tüm bulgular kayboldu. Hastanın osteoporoz tedavisi için bifosfonat grubu oral tablet ve kalsiyum effervesan tablet başlandı.

Olgu 2

Olgu 1'in ablası olan 67 yaşındaki hasta da kardeşiyle beraber sırt ve yaygın vücut ağrısı şikayetleriyle polikliniğimize başvurmuştu. Fizik muayenesi ve rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Kemik mineral dansitometresinde vertebra (L1-L4 T skoru -3,91) ve femur (Femur boyun T skoru -2,15) bölgelerinde osteoporoz tespit edildi. Bu hastaya da kalsitonin nazal sprej 100 U 1x2 puff ve kalsiyum effervesan tablet 1x1 şeklinde medikal tedavi başlandı. Ancak yaklaşık 3 ay sonra kardeşi gibi nazal spreyn kullanımını takiben hapşırma, burun akıntısı ve burunda kaşıntı hissi başlayan hasta tekrar polikliniğimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesi ve rutin laboratuvar tetkikleri normaldi. Hastanın serumunda çeşitli gıda ve inhaler allerjenlere karşı antikorlar negatif olarak değerlendirildi. Serumda total IgE 42 kU/ml şeklinde yüksek olarak bulundu (<20 kU/L: allerji ihtimali yok). Kulak-Burun-Boğaz bölümünde yapılan muayenede nazal konjesyon tespit edildi. Hastaya uygulanan kalsitonin intradermal testi şüpheli pozitif olarak değerlendirildi. Kalsitonine karşı gelişen allerjik rinit teşhisiyle ilaçları kesilerek bifosfonat grubu oral tablet ve kalsiyum effervesan tablet başlandı. Kalsitoninin kesilmesinden yaklaşık 20 gün sonra rinite bağlı semptomları düzeldi.

Tartışma

Kalsitoninin intranasal kullanımında intramüsküler verilise göre daha az yan etki görülmektedir (1). Parenteral kalsitonini tolere edemeyen hastalara intranasal kalsitonin uygulandığında ya hiç yan etki görülmediği ya da daha az yan etkiyle karşılaşıldığı rapor edilmiştir (5). Intranasal kalsitonin alan hastalarda %1-10 oranında lokal uygulamaya bağlı yan etkiler gözlenmekte, bunların ancak %4'ünde ilacın kesilmesi gerekmektedir. Bu yan etkilerin çoğunluğunun ilk kullanım sırasında ortaya çıktığı ve zamanla gerilediği kaydedilmektedir (6).

Allerjik rinit nazal mukozanın allerjenlere maruz kalması sonucu, IgE aracılığıyla oluşan inflamasyonla karakterize bir tablodur. Allerjenle karşılaşma sonrasında hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alma bozukluğu, burunda kaşıntı ve gözlerde sulanma gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Allerjik rinit tanısında en önemli olan hastanın hikayesidir. Bazen yapılan testler negatif sonuç verse bile hastanın tipik öyküsüne göre tanı konulabilmektedir. Allerjide önemli rol oynayan antikor olan IgE'nin total serum düzeyinin belirlenmesi allerji teşhisi-ne yardımcı olacak en önemli ve basit laboratuvar testidir (7). Kanda yüksek düzeyde IgE antikorunun bulunması genellikle allerji ile ilişkilidir. Allerjenlerin belirlenmesinde özel allerjenlere karşı uygulanan allerji deri testleri de en sık tercih edilen yöntemlerdendir. Deri testi in vivo bir test olup perkütan, intradermal ya da çizik yoluyla yapılabilir. En çok kullanılan ve güvenilir olan intradermal testtir. Bazen şüpheli hikaye veren hastalarda testler yapılamadığında muhtemel allerjiden uzak durmaya karşı alınan yanıt da tanıya götürülebilir (8).

Burada tartışılan iki olguda da bu tanısal basamakların tümü uygulandı. Her iki hastada da nazal spreyn uygulanmasını takiben ortaya çıkan arka arkaya 3-5 kere hapşırma, şeffaf renkte burun akıntısı ve burunda kaşıntı şeklinde tipik klinik hikaye vardı. Laboratuvar tetkiklerinde serum total IgE değerleri her ikisinde de yüksekti. Arından kalsitoninle intradermal deri testi uygulandı. Test sonucu ol-

gularından birinde pozitif, diğerinde ise şüpheli pozitif olarak değerlendirildi. Son aşama olarak hastaların spreyi kesildiğinde klinik tamamen düzeldi ve bir daha allerjik atak olmadı. Bütün bu bulgular kalsitonin allerjisini desteklemektedir.

Allerjenler genellikle protein içerikli olup insanda IgE antikor yanıtını indüklerler. Bir maddenin allerjenik olması için vücudun immün sistemine ulaşmış olması, vücut sıvılarında çözünmesi ve immün sistem tarafından yabancı olarak tanımlanması gereklidir (9). Allerji mekanizmasında antijen sunumunu takiben allerjen olan peptid, HLA sınıf II antijenleriyle bir kompleks oluşturmaktadır. Bu evrede genetik faktörlerin önemli rol oynayacağı açıktır. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda çeşitli çevresel allerjenlere karşı spesifik IgE cevabının, HLA yapısı ve T hücre yanıtını kodlayan gen tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir (10). İkiz çalışmalarında total IgE'nin genetik faktörler tarafından belirlendiği, spesifik IgE immün yanıtında ise çevresel faktörlerin daha etkili olduğu bildirilmiştir (11). Bu anlamda iki kız kardeşte birbirine hemen hemen aynı sürelerde kalsitonin allerjisinin ortaya çıkması benzer HLA ve gen yapılarına sahip olmalarıyla açıklanabilir. Öte yandan, allerjik rinitte patolojik olaylar allerjenle ilk temas anında başlamakta ve tekrarlayan karşılaşmalarla klinik giderek ağırlaşmaktadır. Intranasal kalsitonin kullanımına bağlı nazal yan etkiler de genellikle ilk kullanımdan sonra başlamaktadır. Bizim olgularımızda ise allerjik rinit tablosu spreye başladıktan yaklaşık 2-3 ay sonra ortaya çıkmıştır. Ayrıca her iki kardeşte de bu allerjinin ortaya çıkma süresi birbirine yakındır. Burada konakçı faktörleri daha ön plana çıkmaktadır. Genetik faktörlerin yanında hastaların kalsitonine karşı spesifik antikor oluşturma süreleri de önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalarda uzun süre kalsitonin kullanan hastaların yaklaşık %40-60'ında 6 ay-1 yıl içinde kalsitonine karşı antikor geliştiği rapor edilmiştir (1). Bu iki hastada allerjiye yakın bir genetik yapı nedeniyle 2-3 ay içinde antikor gelişimi ve kalsitoninle immünolojik reaksiyon başlamış olması mümkündür.

Öte yandan kalsitonin vücutta ya bütün halinde ya da parçalanma sırasındaki ürünleriyle haptent rolü oynayabilir. Haptentler, penisilin gibi tek başlarına IgE antikor yanıtını indükleyemeyen, ancak konakçı proteinleriyle birleştikleri zaman immünojenik olabilen küçük molekül ağırlıklı maddelerdir (7). Haptent yapısı kazanan kalsitonin de tıpkı penisilin gibi belli bir dozdan sonra allerjiye neden olmuş olabilir.

Salmon kalsitonini nadir olarak allerjiye neden olabilen bir hormondur. Literatürde kalsitonine bağlı allerjik reaksiyon gelişen çok az sayıda olgu rapor edilmiştir. Tedavi öncesi kalsitoninle yapılacak intradermal deri testleri bu hormona karşı oluşabilecek allerjik olayları ve antikor gelişimini önlemede yardımcı olabilir.

Kaynaklar

1. Plosker GL, McTavish D. Intranasal salcatonin (salmon calcitonin). A review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996;8(5):378-400.
2. Porcel SL, Cumplido JA, de la Hoz B, Cuevas M, Losade E. Anaphylaxis to calcitonin. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000;28(4):243-5.
3. Piccone U, Pala M, Caprari M. Calcitonin-induced anaphylactic shock. *Minerva Cardioangiol* 1994;42(9):435-41.
4. Deglin JH, Vallerand AH, editors. *Davis's Drug Guide for Nurses*, 5th Ed. Philadelphia: F. A. Davis Company; 1997: p. 21-2.
5. Reginster JY, Franchimont P. Side effects of synthetic salmon calcitonin given by intranasal spray compared with intramuscular injection. *Clin Exp Rheumatol* 1985;3(2):155-7.
6. Clissold SP, Fitton A, Chrisp P. Intranasal salmon calcitonin. A review of its pharmacological properties and potential utility in metabolic bone disorders associated with aging. *Drugs Aging* 1991;1(5):405-23.
7. Berger WE. Overview of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(6 Suppl 3):7-12.
8. Li JT. Allergy testing. *Am Fam Physician* 2002;66(4):621-4.
9. Boulay ME, Boulet LP. The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(1):51-5.
10. Temoçin AK, Altıntaş DU, Kendirli SG. Allerjik hastalıklarda genetiğin rolü. *Çukurova Üniversitesi Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 1996;5:28-36.
11. Wuthrich B, Baumann E, Fries RA, Schnyder UW. Total and specific IgE (RAST) in atopic twins. *Clin Allergy* 1981;11(2):147-54.