



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk İmmünoloji Ve Alerji Bilim Dalı

12 Mart 2024

Uzm.Dr.Nezihe Nefise ULUÇ



OLGU

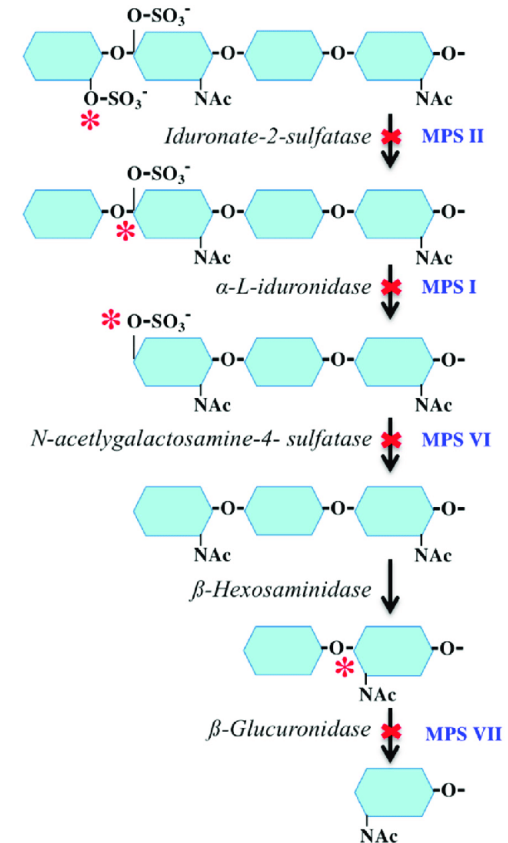
- 5 yaşı 10 aylık MPS 2 (Hunter Sendromu) tanılı erkek hasta
- Haftalık **idursulfaz** enzim tedavisinin **2. yılında**, infüzyonun 2. saatinde göbek çevresinde basmakla solan kaşıntılı **ürtikeryal döküntü** gelişmiş.
- Hipotansiyon, solunum ve GİS semptomu yok

OLGU

- 5 yaş 10 aylık MPS 2 (Hunter Sendromu) tanılı erkek hasta
- Haftalık **idursulfaz** enzim tedavisinin **2. yılında**, infüzyonun 2. saatinde göbek çevresinde basmakla solan kaşıntılı **ürtikeryal döküntü** gelişmiş.
- Hipotansiyon, solunum ve GİS semptomu yok
- **Feniramin** uygulamasıyla döküntü gerilemesi üzerine infüzyona devam edilmiş, infüzyon sonunda tekrar lezyon gelişmiş ancak aile iletmemiş. Lezyon spontan gerilemiş.

OLGU

- **Mukopolisakkaridoz Tip 2 (Hunter sendromu)**, iduronat-2-sülfataz enzim eksikliği nedeniyle yıkılamayan glukoazminoglikanların doku ve organlarda birikmesi sonucunda kronik ve progresif semptomlarla karakterize bir lizozomal depo hastalığıdır.
- Tedavide eksik enzimi yerine koymak amacıyla **İdursülfaz (Elaprase®)** enzimi kullanılmaktadır.



OLGU

Tanısal testler

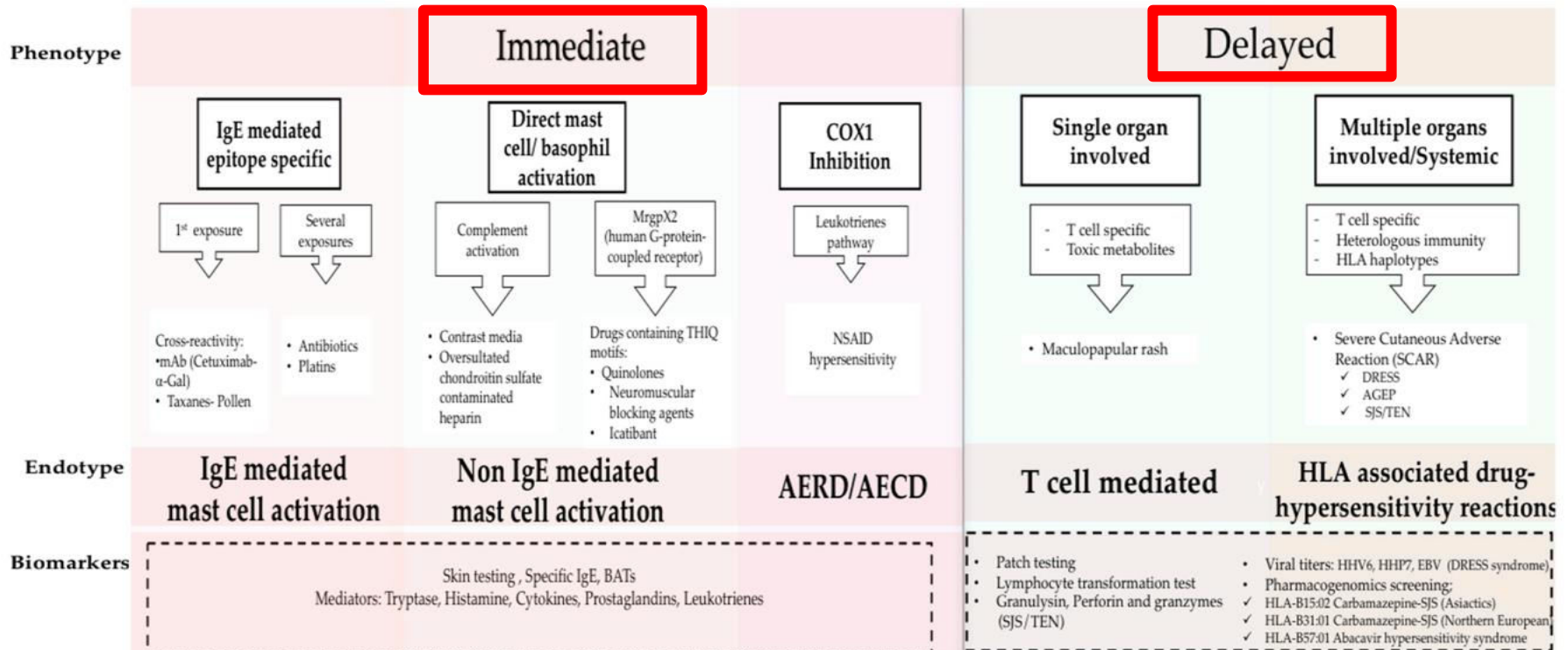
- Deri prik testi negatif
- 1/10 dilüsyonla yapılan intradermal testi **pozitif** saptandı (4mm)
- IgE aracılı erken tip ilaç reaksiyonu olarak değerlendirilen hastanın tedavisi için alternatif ilaç bulunmaması sebebiyle **desensitizasyon** yapılmasına karar verildi.

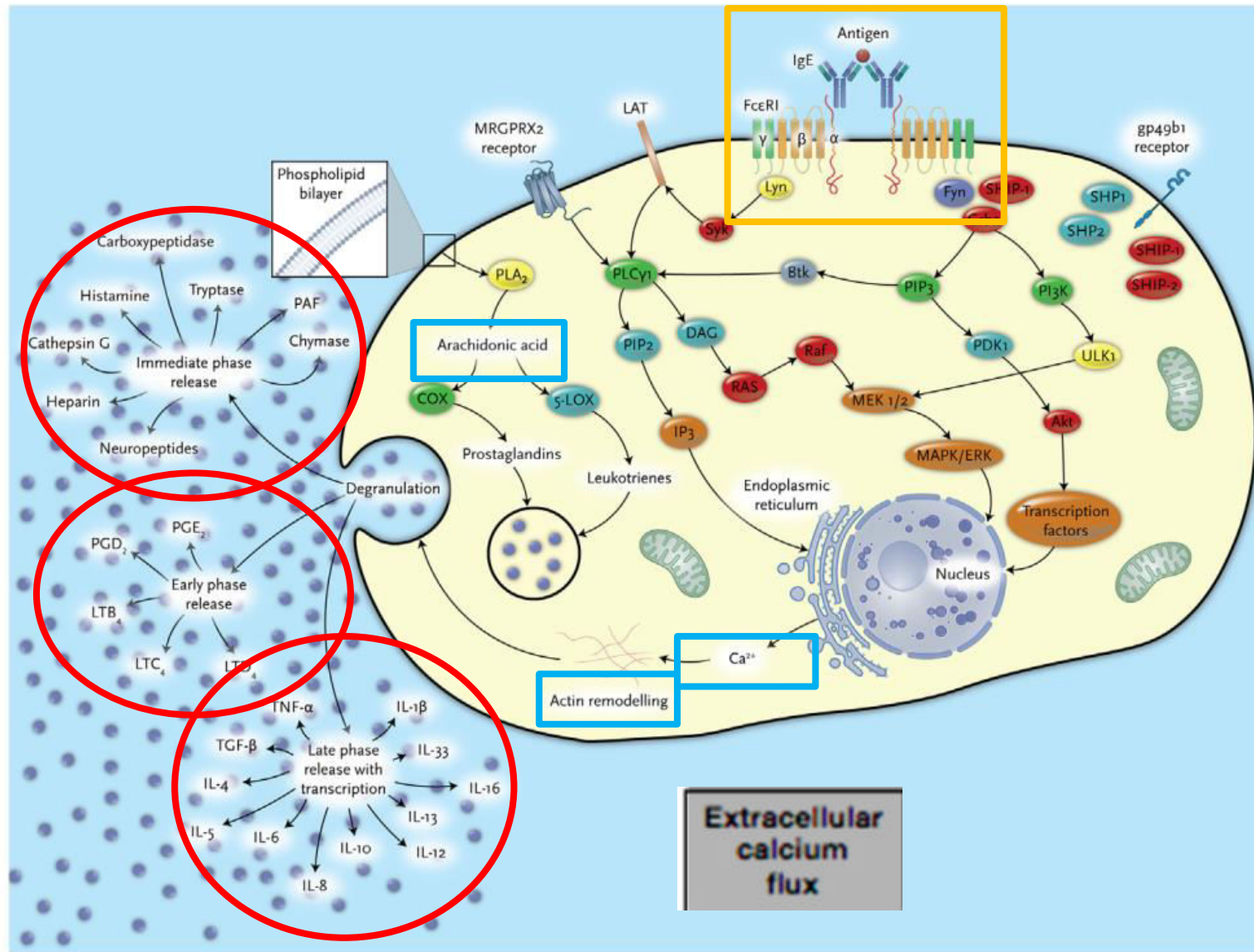


ENZİM REPLASMAN TEDAVİLERİ

İlaç Reaksiyonları

- IgE aracılıklı
- T hücre aracılı
- **Non-immunolojik** mekanizmalarla (sıklıkla da infüzyona bağlı) reaksiyonlar görülebilir



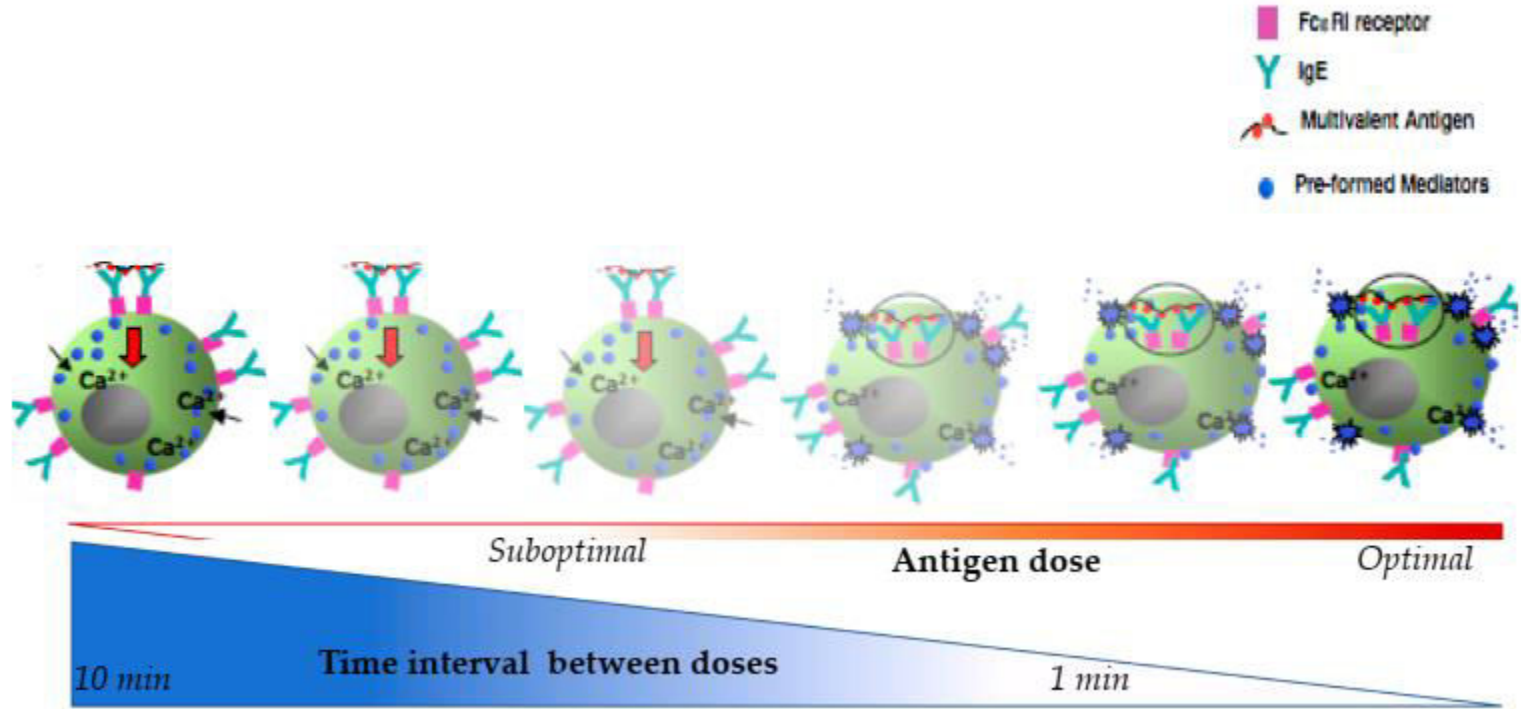


**Degranulation
(Pre-formed
Mediators)**

**Newly generated
lipid mediators
(minutes)**

**Cytokine and
Chemokine
production
(hours)**

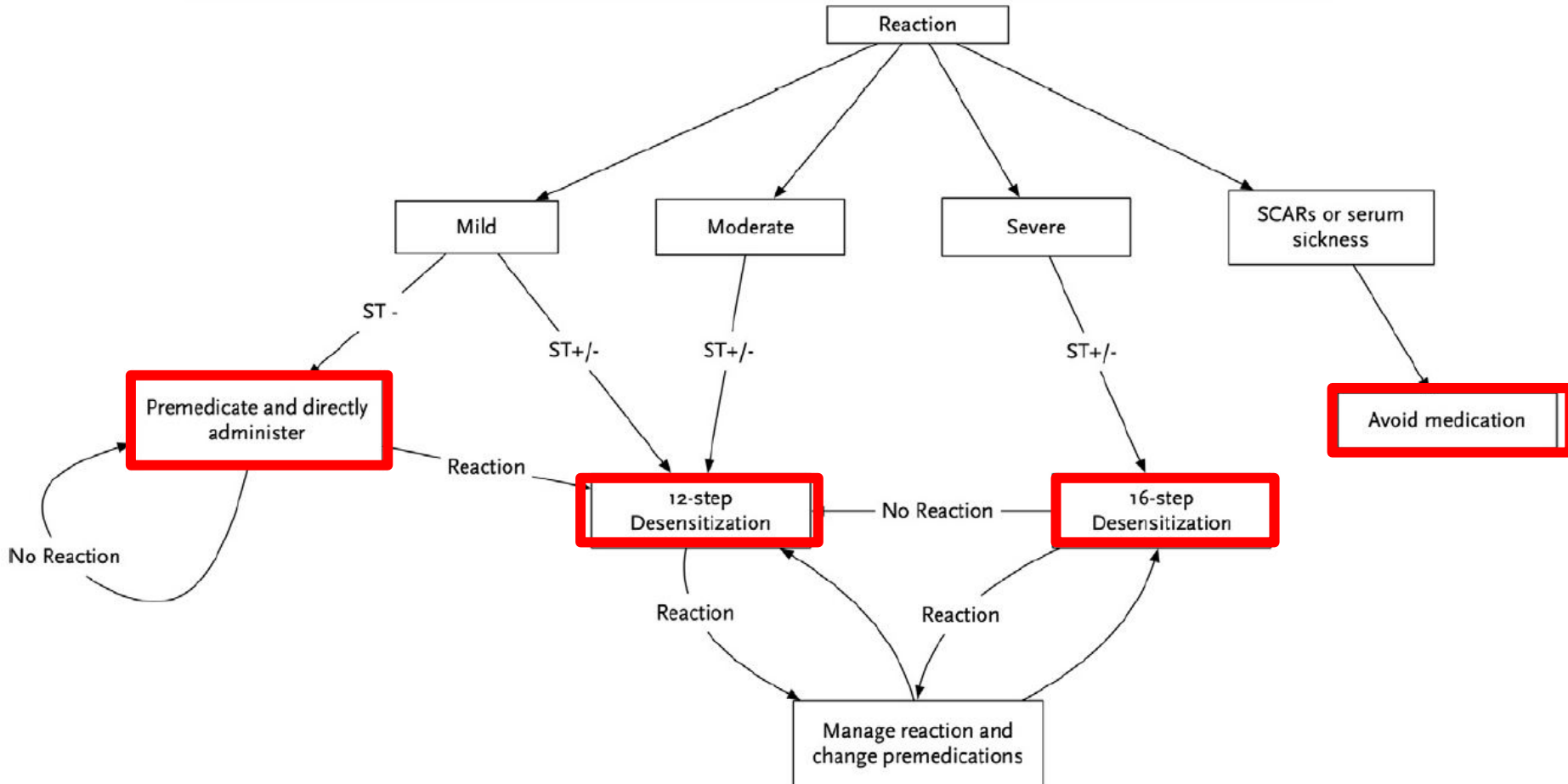
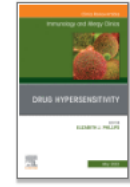
**Extracellular
calcium
flux**



- Ag/IgE-Fc ϵ RI kompleksi ile reseptör down regülasyonu
- Çeşitli inhibitör yolların düşük antijen maruziyetinde devreye girmesi
- Düşük miktarda intrasellüler Ca $^{2+}$ akışının Ca ilişkili kanallarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere sebep olması
- Aktin filamentlerinin remodellinge uğrayıp stabil hale gelmesi ve sinyal iletememesi



The Who, What, Where, When, Why, and How of Drug Desensitization



OLGU

Desensitizasyon

Total doz	Solüsyon Konsantrasyonu (mcg/ml)	18000 mcg	Her Solüsyondaki Total Miktar (mcg)
Solüsyon 1	0,072	250 ml	18
Solüsyon 2	0,72	250 ml	180
Solüsyon 3	7,2	250 ml	1800
Solüsyon 4	71,916	250 ml	17979

No	Solüsyon Tipi	İnfüzyon hızı (ml/st)	İnfüzyon süresi (dakika)	İnfüzyon miktarı (ml)	Uygulanan doz (mcg)	Kümülatif doz (mcg)
1	1	2,5	15	0.625	0,045	0,045
2	1	5	15	1.25	0,09	0,135
3	1	10	15	2.5	0,18	0,315
4	1	20	15	5	0,36	0,675
5	2	2,5	15	0.625	0,45	1,125
6	2	5	15	1.25	0,9	2,025
7	2	10	15	2.5	1,8	3,825
8	2	20	15	5	3,6	7,425
9	3	5	15	1.25	9,0	16,425
10	3	10	15	2.5	18,0	34,425
11	3	20	15	5	36,0	70,425
12	3	40	15	10	72,0	142,425
13	4	10	15	2.5	179,79	322,215
14	4	20	15	5	359,58	681,795
15	4	40	15	10	719,16	1400,955
16	4	80	175	232,5	16720	18000

- Desensitizasyon için Castells et al. tanımladığı protokol revize edildi
- **1/1000 dilüsyondan** başlanan ve **16 basamaktan** oluşan protokol kullanıldı

OLGU

Desensitizasyon

- Desensitizasyon protokolünün 175 dakikalık son basamağının 10.dakikasında ciltte **ürtikeryal döküntü** gelişti.
- **İnfüzyona ara verildi, Feniramin** uygulaması sonrası döküntülerinin gerilemesiyle **bir önceki basamaktan başlanarak** infüzyon sorunsuz tamamlandı
- Sonraki iki desensitizasyonda da son basamakta ürtiker gelişmesi üzerine hastanın protokolüne son basamaktan önce Feniramin rutin eklendi
- **10 aylık** izleminde her enzim desensitizasyonunun son basamağının sonlarına doğru maküler döküntü gelişti; spontan olarak geriledi.
- 1 senedir desensitizasyonla reaksiyon olmadan ilacını almakta.

LİTERATÜR TİP II MPS (HUNTER SENDROMU) İdursulfaz ile Desensitizasyon 2 OLGU

Successful Desensitization to Idursulfase in a Patient with Type II Mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome)

CD Serrano,¹ JF Gomez²

¹Allergy Unit, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

²Pediatric Neurology Unit, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

- 10 yaş erkek
- 6.dozun 1.saatinde **jeneralize ürtiker**
- Steroid ve antihistaminik
- 4 hafta sonra DPT & İDT **negatif**
- 4 solüsyonlu 8 basamaklı başarılı bir desensitizasyon

Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II)

Idursulfase desensitization in a child with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II)

Dra. Lucrecia L. Bustamante^a, Dr. Luciano Garavaglia^a, Dr. Esteban I. Garramone^a, Dr. Hernán Amartino^b y Dr. Claudio A. S. Parisi^{a,b,c}

- 7 yaş kız hasta
- Tedavinin 4.yılında 2 kere **anafilaksi**
- İDT **pozitif**
- 12 basamaklı başarılı desensitizasyon

ENZİM REPLASMAN TEDAVİLERİ

İnfüzyon İlişkili Reaksiyonlar

- Baş ağrısı, eritem, ateş, ürtiker
- İnfüzyon hızı azaltılması ve/veya antihistaminik, antipiretik, steroid

Successful Management of Difficult Infusion-Associated Reactions in a Young Patient With Mucopolysaccharidosis Type VI Receiving Recombinant Human Arylsulfatase B (Galsulfase [Naglazyme])

Katherine H. Kim, MS^{a,b}, Celeste Decker, MD^c, Barbara K. Burton, MD^{a,b}

^aDivision of Genetics, Birth Defects, and Metabolism, Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois; ^bDepartment of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois; ^cBioMarin Pharmaceutical Inc, Novato, California

Successful Management of Difficult Infusion-Associated Reactions in a Young Patient With Mucopolysaccharidosis Type VI Receiving Recombinant Human Arylsulfatase B (Galsulfase [Naglazyme])

4. UYGULAMA	3 ⇒ 39 ml/st			
<ul style="list-style-type: none">• <i>Premedikasyon:</i> İnfüzyondan 1 saat önce Difenhidramin (1 mg/kg)• İnfüzyon süresi 4 saat	<ul style="list-style-type: none">• Ürtiker• Anjiyoödem	<ul style="list-style-type: none">• İnfüzyona ara verildi• IV Metilprednizolon (1 mg/kg)• Oral Setirizin (1 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none">• Ürtiker• Dudak ve gözlerde anjiyoödem• Stridor	<ul style="list-style-type: none">• Steroid & antihistaminik• İnfüzyon tamamen kesildi
5. UYGULAMA	90.dakikada		⇒ 12 ml/st'e çıkıldığında	
<ul style="list-style-type: none">• <i>Premedikasyon:</i> İnfüzyondan 1 saat önce Difenhidramin (1,25 mg/kg)• İnfüzyon süresi 10 saat	Yaygın ürtiker	<ul style="list-style-type: none">• İnfüzyona ara verildi• IV Difenhidramin (1mg/kg)• IV Metilprednizolon (1 mg/kg)• İnfüzyon hızı azaltılarak devam	Yaygın ürtiker	<ul style="list-style-type: none">• Steroid & antihistaminik• İnfüzyon tamamen kesildi

Successful Management of Difficult Infusion-Associated Reactions in a Young Patient With Mucopolysaccharidosis Type VI Receiving Recombinant Human Arylsulfatase B (Galsulfase [Naglazyme])

6. UYGULAMA

Premedikasyon:

- İnfüzyondan **1 gün önce**
Oral Prednizolon (2 mg/kg)
- İnfüzyondan **1 saat önce**
IV Difenhidramin (1,25mg/kg)
IV Metilprednizolon (1 mg/kg)

• İnfüzyon süresi **16 saat**

• İnfüzyon süresince **her 4 saatte 1**
IV Difenhidramin

Reaksiyon Yok

1 ay sonra

Aynı premedikasyon

Reaksiyon Yok

12 ay sonra

Premedikasyon:

- **Antihistaminik**
- **4 saatlik infüzyon**

Reaksiyon Yok

Management of hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy in children with lysosomal storage diseases

Irem Turgay Yagmur, MD*; Ozlem Unal Uzun, MD†; Aynur Kucukcongar Yavas, MD†; Ilknur Kulhas Celik, MD*; Muge Toyran, MD‡; Mehmet Gunduz, MD§; Ersoy Civelek, MD‡; Emine Dibek Misirlioglu, MD‡



Ann Allergy Asthma Immunol 125 (2020) 460–467

- 54 ERT %20,4 (11/54) reaksiyon+ →
 - 3 Pompe
 - 2 Gaucher
 - 1 Wolman
 - 2 MPS tip 2
 - 1 MPS tip 6
 - 1 MPS tip 4
 - 1 MPS tip 1
- 9 ürtiker 2 anafilaksi

İzole kutanöz semptomları olanlar

→ Steroid, antihistaminik, yavaş infüzyon

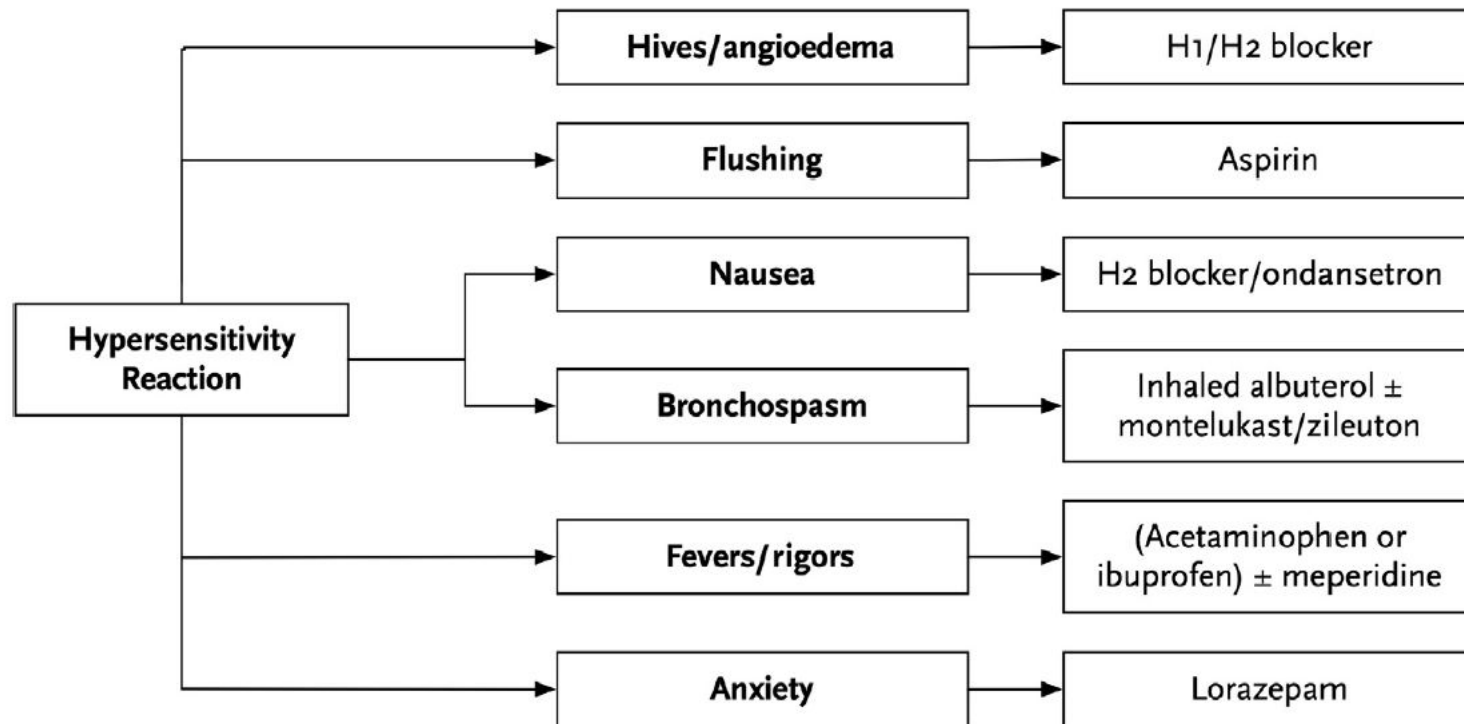
Tekrarlayan ürtiker, anafilaksi, deri testi +

→ Desensitizasyon

↓
Desensitizasyon uygulanan 3 hastada tekrarlayan anafilaksi sebebiyle desensitizasyon protokolünde revizyon

↓
Solüsyon ve basamak sayısını artırma, Montelukast ile premedikasyon

Premedikasyon



OLGU

- Literatürde zamanla desensitizasyon gereksinimi ortadan kalkan olgular bildirilmektedir ancak bizim olgumuzda ancak 10.ayın sonunda reaksiyonsuz olduğu için enzim tedavisini hala desensitizasyon ile almaktadır.

SONUÇ

- Alternatifi olmayan tedavilerin uygulanmasında desensitizasyon önemli bir yer tutmaktadır
- Desensitizasyon protokolü uygulanırken gelişen reaksiyonlar premedikasyonla ve infüzyona ara verme ile başarıyla yönetilebilir

Teşekkürler..