

# Aspirinle Desensitize Edilen Adolesan Samter Sendromu Olgusu: Tanı ve Tedavi Yaklaşımı

## An Adolescent Case of Samter's Syndrome Desensitized with Aspirin: Evaluation and Management

H. İlbilge ERTÖY KARAGÖL,<sup>a</sup>  
Özlem YILMAZ,<sup>a</sup>  
Erdem TOPAL,<sup>a</sup>  
Alper CEYLAN,<sup>b</sup>  
Arzu BAKIRTAŞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Pediyatrik Allerji ve Astım BD,  
<sup>b</sup>Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 15.12.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Hacer İlbilge ERTÖY KARAGÖL  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Pediyatrik Allerji ve Astım BD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
theilbilge@yahoo.com.au

**ÖZET** Kronik rinosinüzit ve/veya nazal polip, astım ve non-steroidal antiinflatuar ilaç (NSAİİ) hipersensitivitesi birlikteliği Samter sendromu olarak bilinir. Erişkin astım olgularında oldukça iyi bilinen bu durum, bu grupta oral provakasyon testi (OPT) ile %21 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır. Çocuklarda ise olgu sunumu şeklinde nadir bildiriler mevcuttur. Olgularda aspirin ya da diğer NSAİİ'nin alımını takiben üst ve/veya alt solunum yollarında rinit, konjonktivit, laringospazm ya da bronkospazm şeklinde reaksiyonlar ortaya çıkar. Kesin tanı için allerji kliniklerinde yapılan provakasyon testleri ile aspirin ya da diğer NSAİİ hipersensitivitesinin gösterilmesi gerekir. Çalışmamızda, flurbiprofen tablet ile OPT sırasında ağır bronkospazm gelişen, daha sonra izleminde aspirinle desensitize edilen 16 yaşındaki adolesan Samter sendromu olgusu sunularak hekimlerin konu hakkındaki farkındalığı artırılmak istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Adolesan; antiinflatuar ajanlar, steroid olmayan; desensitizasyon, immünolojik

**ABSTRACT** Samter's syndrome is defined with the tetrad of chronic rhinosinusitis and/or nasal poliposis, asthma and hypersensitivity to non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). This is a well-known syndrome in the adult asthmatic patients and seen with a high percentage as 21% with oral provocation test (OPT). Rare case reports are present about the children. The reactions such as rhinitis, conjunctivitis, laryngospasm or bronchospasm involving upper and/or lower respiratory tracts occur after receiving aspirin or other NSAIDs. For the precise diagnosis, the provocation tests with aspirin or other NSAIDs should be performed in allergy clinics. In this report, we present an adolescent girl at the age of 16 years, who developed severe bronchospasm during OPT with flurbiprofen tablet and she was desensitized with aspirin in the clinical follow-up. Our aim is to raise awareness of the clinicians about this syndrome.

**Key Words:** Adolescent; anti-inflammatory agents, non-steroidal; desensitization, immunologic

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2015;24(2):63-7

**N**azal polip, kronik sinüzit, astım ile aspirin ve diğer non-steroidal antiinflatuar ilaca (NSAİİ)'ye bağlı hipersensitivite şeklindeki klasik tetrad Samter sendromu olarak tanımlanır.<sup>1</sup> Samter sendromu ya da erişkin olgularda sıklıkla kullanılan adıyla aspirinin alevlendirdiği solunum hastalığı son durum raporuna göre NSAİİ'lerin alevlendirdiği solunum hastalığı olarak adlandırılmıştır.<sup>2</sup> Erişkin astım olgularında oldukça iyi bilinen bu durum, bu grupta oral provakasyon testi (OPT) yapıldığında %21 gibi yüksek oranlara çıkmaktadır.<sup>3</sup> Çocuklarda ise

sadece olgu sunumu şeklinde nadir bildiriler mevcuttur.<sup>4</sup> Olgularda aspirin ya da diğer NSAİİ'nin alınmasını takiben üst ve/veya alt solunum yollarında rinit, konjonktivit, laringospazm ya da bronkospazmdan oluşan reaksiyon spektrumu ortaya çıkar.<sup>5</sup> Tekrarlayan nazal polip ve kronik sinüzit nedeniyle bu hastalara sık üst solunum yolu cerrahisi uygulanması gerekir. Bu durumda aspirinle desensitizasyon (AD) bir tedavi seçeneği olmaktadır.<sup>1</sup> Çalışmamızda, adolesan bir hastada Samter sendromu tanısı, AD ile tedavisi ve izlemi tartışılarak konu hakkında hekimlerin farkındalığının artırılması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Karın ağrısı için çocuk cerrahi kliniğinde tetkik edilen 16 yaşındaki kız olgu döküntüsü nedeniyle danışıldı. Olgu son üç aydır neredeyse her gün el ve ayaklarında ortaya çıkan, soğuk ortamlarda artan, kendiliğinden birkaç saatte düzelen kaşıntılı kızarıklıklar tarif ediyordu. Ayrıca bu dönemde, karın ağrısı için bir kez flurbiprofen tablet, bir kez de naproksen tablet alınmasını takiben bir-iki saat içinde, döküntülerle birlikte dudaklarının da şiştiğini, şişliklerin kendiliğinden bir günde düzeldiğini anlatıyordu. Son iki yıldır eforla nefes darlığı olduğu, sürekli burun tıkanıklığı yaşadığı ve üç yıl önce nazal polipektomi uygulandığı da öğrenildi. Eşlik eden allerjik rinit, atopik egzema tariflemiyordu. Nazone konuşması ve sol nazal pasajda gözle görünür polipi dışında fizik muayenesi doğaldı



RESİM 1: Sol nazal pasajda direkt bakı ile görülen polip.

(Resim 1). Solunum fonksiyon testi (SFT) normal ancak reversibilitesi pozitif. Deri testinde aeroallerjen duyarlılığı tespit edilmedi. Tam kan sayımında %14,2 (820/mL) oranındaki eozinofili dikkat çekiciydi. Kulak burun boğaz kliniğine yönlendirilen hastaya polipektomi önerildi. Astım ve nazal polipi olan hastanın Samter sendromu olduğu düşünüldü.

Akut batın ekarte edildikten sonra NSAİİ hipersensitivitesini kanıtlamak için, anjiyoödem nedeni olarak tariflenen NSAİİ'ler ile Yılmaz ve ark.nın protokolüne göre OPT planlandı.<sup>6</sup> Önce flurbiprofen tablet ile OPT yapıldı. Ortaya çıkan semptom, bulgular ve uygulanan tedavi Tablo 1'de; reaksiyon sırasında ortaya çıkan ağır bronkospazmın SFT'deki görünümü Şekil 1'de verildi. Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniyede (FEV<sub>1</sub>) %57'lik düşme ortaya çıktı. Flurbiprofen ile OPT'de gelişen ciddi reaksiyonun naproksenle de yaşanacağı öngörülerek OPT yapılmadı. Güvenle kullanılabileceği NSAİİ temini için öncelikle nimesulid ile OPT yapıldı. Ancak nimesulid ile de flurbiprofenle gözlenen reaksiyonun benzeri ortaya çıktı. Bunun üzerine meloksikam ile OPT yapıldı ve meloksikam güvenli alternatif olarak tespit edildi (Tablo 1). Hastaya ihtiyaç halinde, maksimum 15 mg/gün meloksikam dışında başka bir NSAİİ kullanmaması gerektiği anlatılıp yazılı olarak verildi. Böylece iki farklı NSAİİ ile hipersensitivitesi gösterilen olguda Samter sendromu tanısı kesinleştirildi.

Olguya astımı için inhale steroid ve uzun etkili bronkodilatörden oluşan kombine tedavi başlandı. Polipektomi ardından nazal steroid ve oral montelukast tedavisi başlanıp, polip nüksünü azaltmak içinde AD planlandı. Polipektomiden iki ay sonra hasta, Lee ve ark.nın protokolüne göre desensitize edildi.<sup>5</sup> Desensitizasyonun ilk günü 40 mg dozunu verdikten sonra sırasıyla alt dudakta uyuşma, kıvrandırıcı karın ağrısı oldu. Sonra dudakta anjiyoödem, ayaklarda ürtiker gelişti, bronkospazm ve hipotansiyonu olmadı. Diğer iki günde de sadece ürtikeri oldu (Tablo 1). Sonrasında izleminde ürtiker gelişmedi. Hasta ilk üç ay 1200 mg/gün dozunda aspirin aldı, üç ay aralarla doz yarı yarıya azaltıldı ve son altı aydır 300 mg/gün dozunda al-

**TABLO 1:** Olguya uygulanan OPT'ler ile aspirin desensitizasyonu sırasında ortaya çıkan reaksiyonlar ve tedavisi.

İlaçlar	Verilen dozlar (mg)	Reaksiyon dozu (mg/kg)	Reaksiyon zamanı**	Ortaya çıkan semptom ve bulgular (sırasıyla)
Flurbiprofen	10, 50, 100	3	40 dakika	Nefes darlığı, siyanoz, öksürük, ronküs, hipotansiyon, el ve ayaklarda ürtiker, dudaklarda anjiyoödem
Nimesulid	25, 75	1,8	4 saat	Nefes darlığı, boğazda takılma hissi, ronküs, el ve ayaklarda ürtiker
Meloksikam	2,5, 5, 7,5	-	-	Reaksiyon görülmedi
Aspirin	20, 40*, 40 (1. gün)	1,1	1 saat	Karın ağrısı, hışırtık, dudakta anjiyoödem, ayaklarda ürtiker, konjonktivit
	40, 60, 100 (2. gün)			Ayaklarda ürtiker
	160, 325, 600 (3. gün)			Ayaklarda ürtiker

Tüm testler allerji uzmanları tarafından damar yolu açık halde, resüsitasyon şartları sağlanarak yapıldı.

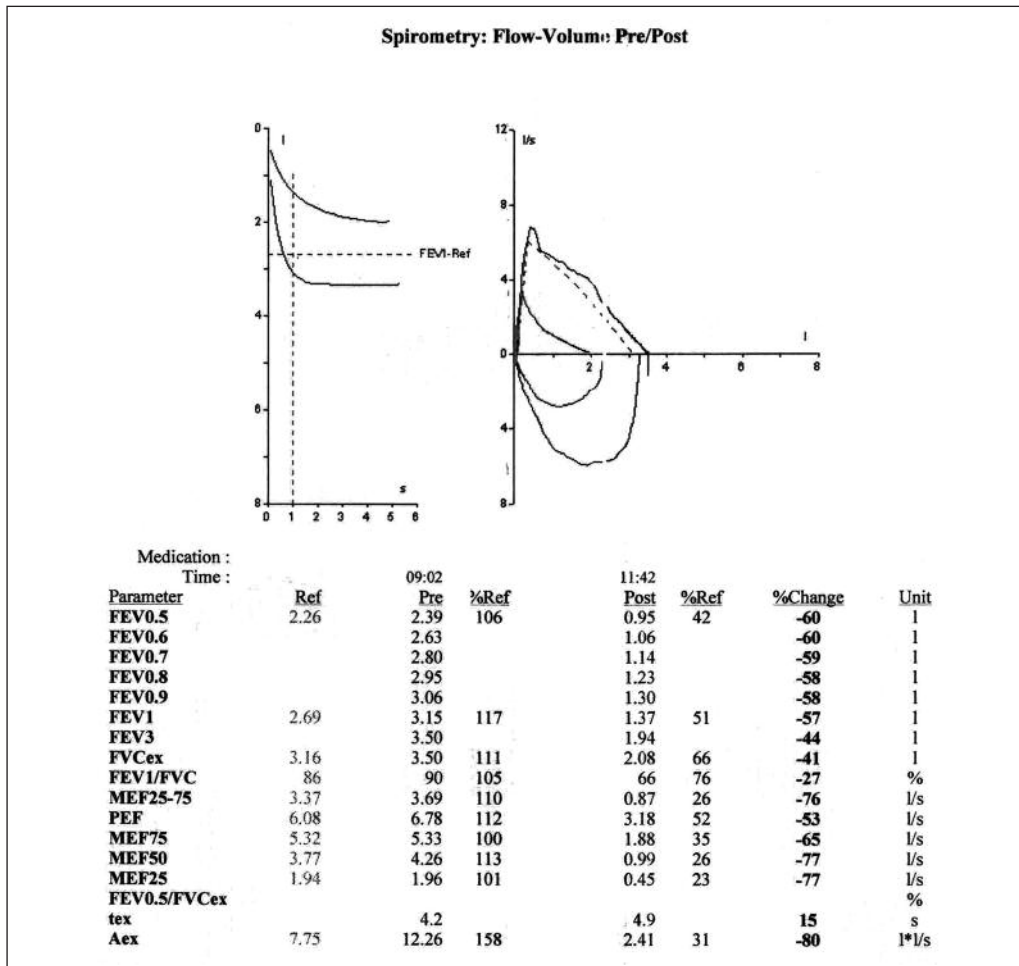
Flurbiprofen, nimesulid ve meloksikam ile OPT'leri, Yılmaz ve ark.nın protokolüne göre yapıldı.<sup>6</sup> Dozlar 1 saat aralarla verildi.

Aspirin provakasyonu ardından desensitizasyonu ise Lee ve ark.nın protokolüne göre yapıldı.<sup>5</sup> Dozlar 3 saat arayla 3 doz/gün şeklinde 0:800, 1:100 ve 1:400 saatlerinde verildi.

Böylece hasta üç günde desensitize edildi. Olgu ilk üç ay 2x600 mg/gün aspirin aldı, son altı aydır 2x150 mg/gün aspirin almaya devam ediyor.

\* Aspirinle desensitizasyonun ilk gününde reaksiyon ortaya çıkan 40 mg dozu, reaksiyon tedavi edildikten sonra saat 14.00'da tekrar verildi.

\*\*Reaksiyon zamanı: Son doz ile reaksiyon ortaya çıkması arasında geçen süre.

**ŞEKİL 1:** Flurbiprofen tablet ile provakasyon sırasında gelişen ağır bronkospazmı gösteren solunum fonksiyon testi.

maya devam ediyor. Bir yıldır AD altında olan hastanın polip nedeniyle iki-üç kez/yıl sistemik kortikosteroid ihtiyacı olurken, bu süreçte polip nüksü olmadı, dört-beş kez/yıl sinüs enfeksiyonu geçirirken sadece bir kez sinüzit tedavisi verildi. Kan sayımında eozinofil düzeyi %0,9'a (90/mL) geriledi. Olgunun astımı hâlen tam kontrollü olup, aspirin kullanımına bağlı gastrik yakınması olmadı. Üst solunum yollarına yönelik montelukast ve nazal steroidi de kullanmaya devam ediyor.

Bu olgunun sunulması için olgu ve ebeveyninden "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

## TARTIŞMA

Samter sendromu, genellikle erişkin kadınlarda tanımlanır ve tipik bir kronolojik seyri vardır. İlk olarak üçüncü dekatta ortaya çıkan nazal konjesyon, anosmi, takiben kronik pansinüzit ve cerrahi sonrası nüks eden polip oluşumu görülür.<sup>5</sup> Bir-iki yıl sonrasında ise astım semptomları, takiben dört yıl sonrasında da NSAİİ intoleransı gelişir.<sup>7</sup> Astım şiddeti intermittant/hafif-ağır persistan aralığında olabileceği gibi, hiç astım yakınması da olmayabilir. Ancak astım çoğu zaman ağır seyirli ve kötü kontrollü olup, inhaler tedaviye rağmen düzenli sistemik kortikosteroid kullanımı gerektirir.<sup>7,8</sup> Olgumuzda tipik klinik seyri göstermektedir ve NSAİİ intoleransı gelişince tanı almıştır. Farklı olarak olgumuz bir erişkin değildir ve astımı hâlen tam kontrollüdür. Yirmi aylık izlemi süresince acil başvurusu ve/veya sistemik steroid kullanımı gerektiren atağı olmamıştır.

Samter sendromu üst ve alt solunum yollarının kronik eozinofilik inflamasyonu ile karakterize olup, olgumuzda başvuru sırasında mevcut olan eozinofili bunun göstergesidir ve tedavi ile gerilemiştir.<sup>9,10</sup> İnflamasyonun patogenezi tam olarak anlaşılmasa da kimyasal olarak birbirinden farklı NSAİİ/aspirin alımı ile ortaya çıkan semptomlar, siklooksijenaz-1 (COX-1) enzim inhibisyonuna bağlı gelişen anormal arasıdonik asit metabolizması nedeniyledir. Bu yolla ortaya çıkan reaksiyon immünolojik değildir ve çapraz tip (cross-reactive) NSAİİ hipersensitivitesi adını alır. Araşıdonik asit COX-1 inhibisyonu nedeniyle lipooksijenaz yola-

ğında parçalanır, mast hücreleri ve eozinofillerin aktivasyonu ile lökotrienler artar ve inflamasyonla sonuçlanır.<sup>10</sup> Buradan yola çıkarak aspirin provakasyonu ve ardından uygulanacak desensitizasyon sırasında gelişecek ciddi bronkospazmı önlemek için, işlem öncesi lökotrien antagonisti (montelukast) başlanması önerilmektedir.<sup>5</sup> Olgumuzda da AD öncesi montelukast bu amaçla başlanmış, böylece flurbiprofen ile OPT sırasında gelişen ağır bronkospazm yaşanmamıştır. Sonrasında da üst solunum yolu inflamasyonunun daha iyi kontrol edileceği düşünülerek devam edilmiştir.<sup>11</sup>

Aspirin ya da diğer NSAİİ ile astım atağı öyküsü Samter sendromu tanısını güçlendirir, ancak esas tanı olgumuzda olduğu gibi, NSAİİ ile hipersensitivitenin kanıtlanması gerekir.<sup>10</sup> Test sırasında aspirin/NSAİİ alımını takiben kaşınma, hapşırık, tıkanıklık, konjonktivit şeklinde izole nazo-oküler reaksiyon görülebileceği gibi, buna FEV<sub>1</sub> ≥ %15 düşme ile kendini gösteren bronkospazm eklenebilir. İzole bronkospazm da görülebilir. Nadiren de bunlara ilaveten hastamızda olduğu gibi sistemik reaksiyon olarak tanımlanan gastrik ağrı, hipotansiyon, ürtiker ya da anjiyoödem eşlik edebilir. Test sırasında ortaya çıkabilecek her dört durum da tanısaldır.<sup>5</sup> Bu noktada olgunun başvuru sırasında verdiği kronik ürtiker öyküsü ve bunun soğukla tetiklendiğini söylemesi kafa karıştırıcı olabilir. Ancak biz ürtikerin Samter sendromundan bağımsız bir antite olduğunu düşünmedik ve olguya kronik ürtiker ya da soğuk ürtikeri açısından herhangi bir tanısal test yapmadık. Çünkü olgunun başvurusundan itibaren sadece provakasyon testleri ve AD sırasında diğer semptom ve bulgulara ilaveten ürtikeri oldu. Desensitizasyon sonrası izleminde ürtiker tespit etmedik, ürtiker düşündürecek yakınması da olmadı.

Diğer taraftan olgumuz öyküde NSAİİ'ler ile sadece anjiyoödem ve ürtiker tariflerken, flurbiprofen ile OPT sırasında bunların yanı sıra ağır bronkospazm gelişmiştir. Bu durum dozla ilişkilidir. Oysaki OPT sırasında reaksiyon tariflediği dozdan sadece yarım tablet fazla verilmiştir. Dolayısıyla şüphelenilen olgular mutlaka allerji kliniğine yönlendirilerek gerekli görülen testler orada yapılmalıdır.

Olguların tedavisinde esas olan, bütün COX-1 inhibisyonu yapan NSAİİ'den kaçınılmasıdır. Ayrıca olguların ihtiyaç halinde güvenle kullanabileceği ağrı kesici-antiinflatuar tespit edilmelidir.<sup>2</sup> Bunun için de selektif COX-2 inhibisyonu yapan selekoksib gibi NSAİİ'ler ilk tercihtir. Ancak bu ilaçlar 18 yaş üstünde kullanım için onaylıdır. Düşük dozda kullanıldıklarında selektif COX-2 inhibisyonu yapan  $\geq 12$  yaş için onaylı nimesulid ya da  $\geq 15$  yaş için onaylı meloksikam,  $< 12$  yaş için de düşük doz parasetamol alternatif olabilir.<sup>12</sup> Ancak bu alternatif ilaçlarla da reaksiyon gelişebileceği bilinmeli ve güvenli alternatif OPT ile kanıtlanmadan önerilmemelidir.<sup>2,13</sup> Nitekim hastamızda da nimesulid ile OPT'de reaksiyon yaşanmıştır. Bunun dışında astım, kronik sinüzit ve/veya polip bileşenlerinin tedavisi Samter sendromu tanısı olmayan hastalardan farklı değildir.<sup>2</sup>

Bu hastalarda AD gerekebilir. Samter sendromunda AD'nin esas endikasyonu hastamızda olduğu gibi birden fazla operasyon gerektiren, tedaviyle kontrol edilemeyen polip oluşumudur.<sup>1</sup> Hastamızda olduğu gibi, pek çok çalışmada göste-

rilmiştir ki AD ile günlük aspirin kullanımı, tüm nazal semptomlarda ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme; sinüzit ve polip oluşumu ile oral kortikosteroid kullanımı ve sinüs cerrahisi gereksiniminde belirgin azalma sağlar.<sup>8,14</sup> Üç yılda bir olan re-operasyon ihtiyacı 10 yılda bire düşmektedir.<sup>1</sup> Moleküler düzeyde AD'nin etki mekanizması ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte, henüz netlik kazanmamıştır.<sup>15</sup> Aspirinin optimal günlük dozu ve AD'nin süresi de çalışmalarda farklılık göstermektedir.<sup>8,14,15</sup> Aspirine bağlı görülebilecek gastrit ya da kanama gibi yan etkilerden korkulmaktadır. Biz de bu nedenle olgumuzda 1200 mg/gün dozunda aspirini üç ay uyguladıktan sonra azaltmayı tercih ettik ve 300 mg/gün dozunda da etkin olduğunu gördük.

Sonuç olarak, astımı, kronik rinosinüziti, nazal polipi olan ya da NSAİİ ile reaksiyon tarifleyen her çocuk hasta bir Samter sendromu adayı olabilir. Şüphelenilen olgular kesin tanı ve izlem için allerji kliniğine yönlendirilmeli, endikasyonu olan olgulara tecrübeli merkezlerde uygulanan AD'nin bir tedavi seçeneği olduğu bilinmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):801-4.
2. 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 anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68(10):1219-32.
3. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328(7437):434.
4. Chen BS, Virant FS, Parikh SR, Manning SC. Aspirin sensitivity syndrome (Samter's Triad): an unrecognized disorder in children with nasal polyposis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(2):281-3.
5. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3(1):3-10.
6. Yılmaz O, Ertoy Karagöl IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68(12):1555-61.
7. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16(3):432-6.
8. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(5):474-8.
9. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(1):98-103.e1-6.
10. Scott DR, White AA. Approach to desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(1):13-7.
11. Ulualp SO, Serman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J* 1999;78(8):604-6, 608, 613, passim.
12. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33(6):588-94.
13. Yılmaz O, Ertoy Karagöl IH, Topal E, Demirsoy MS, Turktas I, Bakirtas A. Tolmetin: an option for multiple NSAID hypersensitivity in a preschooler. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26(3):164-5.
14. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, et al. Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013;68(11):1443-51.
15. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(1):286-7.e1-9.