

트립토텔린 아세테이트 1차 투여에 과민반응을 보인 8세 여아

정나영, 이지은, 임대현, 김정희

인하대학교 의과대학 인하대학교병원 소아청소년과

An 8-year-old girl with drug hypersensitivity to first triptorelin acetate administration

Nayoung Jung, Ji Eun Lee, Dae Hyun Lim, Jeong Hee Kim

Department of Pediatrics, Inha University Hospital, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Triptorelin is a synthetic gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of precocious puberty in children. Among the triptorelin side effects, drug hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, can rarely occur, mostly after repeated exposure to the drug. We present a first case of an 8-year-old girl with central precocious puberty who developed anaphylaxis to the first injection of decapeptyl depot, which contains triptorelin acetate (D,L lactide coglycolide), dextran 70, and polysorbate 80. She showed 2 positive reactions in an intradermal test to decapeptyl depot, suggesting that it is an IgE-mediated reaction to one of its components. Considering this was the first exposure to triptorelin, it might be a reaction to polysorbate. As there are many therapeutic products containing polysorbate which can cross-react with polyethylene glycols, physicians should pay attention to immediate reactions to drugs containing polysorbate. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:255-258)

Keywords: Precocious puberty, Polysorbates, Triptorelin acetate, Anaphylaxis

서 론

성조숙증은 일반적으로 여자아이는 8세, 남자아이는 9세 이전에 유방 발달, 치모 발달, 성장속도 증가와 같은 2차 성징이 시작되는 내분비 장애다.¹ 트립토텔린(triptorelin)은 10개의 펩타이드가 결합된 합성 생식샘자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 작용제로서 황체화호르몬(luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH) 등 고나도트로핀(gonadotropin) 분비를 억제할 것으로 예상되어 성조숙증 치료제로 흔히 사용되고 있다. 트립토텔린의 부작용 가운데 과민반응은 반복적인 노출에 의한 경우는 보고된 바 있지만 처음 투약에 아나필락시스가 발생한 사례는 보고된 바 없다.²⁻⁵ 최근 3년간 한국의 소아에서 중추성 성조숙증의 유병률이 크게 증가하고 있기 때문에,⁶ 이 질환 치료약제의 부작용에 대한 충분한 주의

가 필요하다고 판단되어 중추성 성조숙증을 가진 환자에서 트립토텔린을 처음 주사하여 발생한 아나필락시스의 첫 번째 사례를 보고하고자 한다.

증 례

환자: 8세 여아

주소: 전신두드러기 및 얼굴 부음

현병력: 중추성 성조숙증(골연령, 9세, 유방, Tanner III 단계) 진단을 받은 환자가 전신 두드러기와 눈과 입 주변이 부어오르면서 뺨에 홍반을 동반한 종창으로 얼굴 전체가 부어 응급의료센터를 통해 입원했다(Fig. 1). 환자의 증상은 트립토텔린 아세테이트(Decapeptyl, Ferring Pharmaceuticals Korea, Seoul, Korea) 첫 주사(2.5 mg)를 맞은 지 20분 만에 나타나기 시작하였다. 얼굴에 가려



Fig. 1. An 8-year-girl showing hives and swollen face 20 minutes after the first injection of triptorelin acetate. This picture was taken 4 hours after epinephrine intramuscular injection.

은 피부 발진과 두드러기가 일어났으며, 양팔과 몸통으로 퍼졌고, 이어서 얼굴이 부어올랐다. 호흡곤란, 복부 경련, 어지럼증 등은 호소하지 않았다.

가족력: 알레르기에 대한 가족력 없음

과거력: 일상생활에 영향을 미치지 않는 잦은 비염

신체검사: 키는 130.5 cm (50–75번째 백분위수)이고 몸무게는 24.9 kg (50–75번째 백분위수)이었다. 혈압 118/69 mmHg (90 백분위수 < 수축기 혈압 < 95 백분위수, 50 백분위수 < 이완기 혈압 < 75 백분위수), 호흡 수 22회/분, 심박 수 111회/분, 산소포화도 97%, 체온 37.2°C였다. 얼굴, 양팔과 몸통에서 팽진과 발진이 관찰되었다. 소아용 글래스고혼수척도를 기준으로 한 의식 수준은 15였다. 비강 내 점막은 창백하게 부어 있었다. 씹씹거리는 호흡음이 양쪽 폐에서 들렸다.

검사 소견: 혈액검사에서 백혈구 $9.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, 헤모글로빈 14.3 g/dL, 혈소판 $269 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈청 호산구양이온단백 39.80 $\mu\text{g/L}$ (정상: 0.00–24.00 $\mu\text{g/L}$), 혈청 호산구 분율 1.4%였다.

경과 및 치료: 응급의료센터에서 양쪽 폐의 씹씹거리는 호흡음, 얼굴, 양팔 몸통 등의 팽진과 발진으로 아나필락시스에 준하여 에피네프린을 근육 내 주사한 뒤, 씹씹거림 호전되었고 경과 관찰 위해 병원에 입원했다. 입원하여 추가적인 증상 발생하지 않아 다음 날 퇴원하였다. 피부단자시험과 피내검사는 퇴원 1주일 후에 실시하였다. 40종의 알레르겐(Bencard Corp., Brentford, UK)에 대한 피부단자시험에서 히스타민반응에 대한 알레르겐 팽진비는 *Der-*

Table 1. Results of skin prick test

Variable	Flare (mm)	Wheal (mm)
Histamine	17.4	3.9
Normal saline	0	0
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	24.2	10.0
<i>Dermatophagoides farinae</i>	29.0	12.4

Table 2. Results of Intradermal test

Variable	Erythema (mm)	Wheal (mm)	Grade (A/H ratio)
Histamine	40	12	-
Normal saline	20	4	-
Triptorelin acetate (0.1 mg/mL)	30	9	2+
Leuporelin acetate (3.75 mg/mL)	20	4	1+

A/H ratio, allergen/histamine ratio.

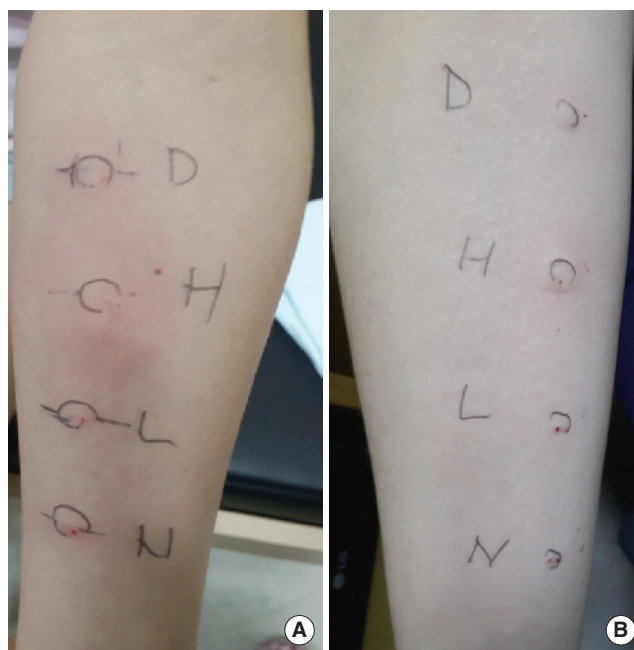


Fig. 2. Intradermal test results of the patient (A) and a nonallergenic person (B). D, H, L, and N stand for triptorelin, histamine, leuporelin, and normal saline, respectively. The intradermal test was performed with undiluted solution. This picture was taken 20 minutes after the intradermal injection.

*matophagoides pteronyssinus*와 *Dermatophagoides farinae*에 대하여 5단계의 양성 반응을 보였고 나머지는 음성이었다(Table 1). 피내검사에서 트립토텐린 아세테이트에 대한 반응은 홍반 기준으로 2단계, 양성 대조인 히스타민에 대한 알레르겐의 팽진비는 2단계를 보였으며, 류프로렐린 아세테이트(leuproreline acetate)에 대한 반응은 음성 대조인 식염수에 대한 반응과 동일하였고, 홍반 기준으로 1단계였다(Table 2, Fig. 2). 트립토텐린 아세테이트에서 류프로렐린 아세테이트로 약물을 변경하여 투약하였고 치료 1년

이 지난 현재까지 부작용 없이 치료 진행 중이다. 보호자 및 환자에게 출간을 위한 동의서를 받았다.

고 찰

이 증례의 만 8세 여아는 Tanner III 단계, 뼈 연령 9세, GnRH 자극 테스트에서 LH 최고점은 7.32 mIU/mL, LH/FSH 최고점 비율은 1.36이어서 성조숙 치료 기준을 충족시켰다. 중추 성조숙의 치료방법은 뇌하수체 생식선 억제(pituitary gonadal suppression)라고도 알려진 기전으로, 고나도트로프 세포(gonadotroph cell)를 탈감작하는 것이다. 호르몬을 투여하면 뇌하수체가 지속적으로 자극을 받아 LH와 FSH가 계속 생성되어 성스테로이드호르몬의 생성을 감소시킨다.² 트립토텔린 아세테이트는 합성 디카펩티드(decapetide) 중 하나이다(pGlu-His-Ser-Tyr-D/Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂). 이 약제는 GnRH 작용제로 성조숙증의 치료에 많이 사용되고 있다.

트립토텔린에 대한 즉시형 과민반응은 매우 드물게 보고되었다.²⁻⁵ 그러나 모두 약제를 지속 투약하는 중에 발생하였고, 처음 투약 후 IgE 매개형 과민반응의 발생 보고는 없었다. 이 환자는 두드러기와 혈관부종의 피부와 점막 증상, 색색거림이 있어, 아나필락시스 기준에 합당하여 에피네프린 근육 주사 투약 후 증상이 완화되었다. 피내 검사의 해석은 홍반을 기준으로 하였을 때, 5 mm 미만이면 0단계, 11–20 mm 1단계, 21–30 mm 2단계이다.⁷ 환자는 데카펩틸 주사제에 대한 피내검사 결과, 홍반 기준 30 mm, 알레르겐/히스타민 <1로 2단계였다. 이는 데카펩틸 주사제 내의 특정 성분에 대한 특이 IgE 가능성을 시사한다. 데카펩틸에는 트립토텔린 아세테이트뿐 아니라 첨가제로 D,L-락티드-글리콜리드공중합체(DL-lactide-co-glycolide) 텍스트란(dextran), 인산이수소나트륨, 염화나트륨, 폴리솔베이트(polysorbate) 등이 함유되어 있다.

이 환자에서 발생한 아나필락시스는 트립토텔린 아세테이트나 첨가제 성분 중 폴리솔베이트 80에 대한 과민반응 중 하나일 것으로 생각된다. 트립토텔린 아세테이트에 대한 이전의 노출 가능성은 희박하기에 트립토텔린보다는 폴리솔베이트에 대한 반응의 가능성이 높다. 폴리솔베이트는 비면역학적 아나필락시스 반응을 유발하는 물질로 알려져 있고⁸ 최근 폴리솔베이트에 대한 면역반응으로 인한 아나필락시스 기전 또한 보고되었다.⁹ 폴리솔베이트는 아이스크림 등의 식품, 다양한 약제, 그리고 화장품 등 다양한 제제에 함유되어 있다.

폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycols, PEGs)은 대장내시경을 시행할 때 혹은 변비를 치료할 때 흔히 사용하는 마크로골(macrogol)이며 구조적으로 공통항원결정기를 갖는 폴리솔베이트와 매우 유사하다.¹⁰ 또한 PEG는 계면 활성제로써 가정 위생제품인 비누, 세제, 살균제 등에 흔히 성분이므로 많은 사람들이 노출될 수

있다.¹⁰ 최근 PEGs와 폴리솔베이트로 피부검사, 경구유발검사 그리고 효소결합면역측정법과 화학발광면역측정법을 시행하여 이들에 대한 과민반응의 기전으로 IgE 매개반응이 제시되었다.⁸ PEGs에 대한 항-PEG 항체가 생긴 사람들은 폴리솔베이트가 함유된 약제에 노출되었을 때 교차반응에 의한 IgE매개 과민반응이 발생할 가능성이 있다.¹¹

이 환자의 경우, 환자의 사정상 좀 더 확실한 기전을 제시할 수 있는 추가적인 검사를 진행하기 어려워서 폴리솔베이트와 PEGs에 대한 피내검사를 진행하지 못하였다. 따라서 폴리솔베이트에 대한 감작 여부가 불분명하다는 제한점이 있다. 또한 대장 내시경을 시행한 적이 없고, 세제나 비누, 화장품 등 PEGs가 함유된 일반 생활용품에 대한 두드러기 병력이 없어서 PEGs 감작의 가능성은 낮은 것으로 예상된다. 폴리솔베이트는 그 자체로, 히스타민분비 효과가 있어 IgE매개 반응의 가능성도 있다.¹² 그러나 데카펩틸 원액으로 피내검사를 진행하였을 때 환자에서는 양성반응이 나왔고, 동시에 동일한 농도로 피내검사를 진행한 대조군은 음성반응이 나왔다. 또한 환자는 약물에 대한 World Health Organization -인과관계지표에서 확실함(certain)에 해당되었다. 따라서 이 환자의 경우 비록 확정적인 검사를 진행하지 못하였지만 IgE매개 과민반응과 IgE매개 과민반응의 가능성을 모두 고려해야 한다.¹³ 최근 폴리솔베이트와 PEGs에 대한 광범위한 노출이 흔하여 그에 대한 IgE매개반응에 대한 주의가 필요하다.

이 환자는 강한 집먼지진드기 감작과 알레르기비염으로 알레르기 성향이 확실하여 충분히 폴리솔베이트나 PEGs에 대한 감작 가능성도 있지만 아쉽게도 이에 대한 확진을 하지 못하였다. 하지만 이 증례는 데카펩틸 첫번째 투약에도 아나필락시스 과민반응이 나타날 수 있다는 것을 처음으로 보고하였다는 점에서 의의가 있다. 다른 GnRH 작용제로 약을 바꾼 후 유사한 알레르기 반응을 보이는 사례들이 있었으나,^{14,15} 다행히 우리 환자는 폴리솔베이트 성분이 포함되지 않은 류프로레린 아세테이트에 대해서는 과민반응 없이 안전하게 투약할 수 있었다.

폴리솔베이트나 PEGs가 포함된 제제가 흔하므로 GnRH 작용제를 포함한 폴리솔베이트나 PEGs가 함유된 약제에 대한 과민반응이 증가할 수 있어 이런 약제를 사용할 때 주의 깊은 관찰이 필요할 수 있음을 밝히고자 한다. 특히 알레르기질환의 병력이 있는 경우 처음 투약이라도 아나필락시스 같은 심각한 IgE-매개 과민반응 여부를 관찰해야 한다.

REFERENCES

- Boepple P, Crowley JW. Precocious puberty. In: Adashi EY, Rock, JA, Rosenwaks Z, editors. Reproductive endocrinology, surgery, and technology. Philadelphia (PA); Lippincott-Raven, 1996:1-15.
- Köse SS, Asilsoy S, Böber E, Uzuner N, Karaman Ö. Triptorelin acetate-

- related anaphylaxis in a child with central precocious puberty: case report. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16:53-5.
3. Lee JW, Kim HJ, Choe YM, Kang HS, Kim SK, Jun YH, 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.
 4. Ricci F, de Martino M, Stagi S. Anaphylactic reaction to gonadotropin-releasing hormone analogues: a pediatric case report. *Clin Case Rep* 2018; 6:1276-7.
 5. Akin 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.
 6. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:265-74.
 7. Hamilton RG. Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S284-96.
 8. Stone CA Jr, Liu Y, Relling MV, Krantz MS, Pratt AL, Abreo A, et al. Immediate hypersensitivity to polyethylene glycols and polysorbates: more common than we have recognized. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7: 1533-40.e8.
 9. Calogiuri G, Foti C, Nettis E, Di Leo E, Macchia L, Vacca A. Polyethylene glycols and polysorbates: two still neglected ingredients causing true IgE-mediated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2509-10.
 10. Siani A, Accrocca F, De Vivo G, Mounayergi F, Siani LM, Antonelli R. Anaphylactic reaction during implantation of ovation abdominal stent graft in patients with abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2017; 39:289.e1-289.e4.
 11. Fruijtier-Pöloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicology* 2005;214:1-38.
 12. Grims RH, Kränke B, Aberer W. Pitfalls in drug allergy skin testing: false-positive reactions due to (hidden) additives. *Contact Dermatitis* 2006;54: 290-4.
 13. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol* 2014;46:117-20.
 14. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68:1781-90.
 15. Lühinger AB, Mijatovic V, Rustemeyer T, Hompes PG. Anaphylactic reaction to different gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis. *Am J Med Sci* 2011;341:240-2.