

# Tiroid otoantikör yüksekliği bulunan kronik ürtikerli hastada levotiroksin kullanımına bağlı gelişen anafilaksi

## Systemic reaction to levothyroxine in a patient with chronic urticaria and thyroid autoimmunity

Sami ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Mustafa GÜLEÇ<sup>2</sup>, Özgür KARTAL<sup>2</sup>, Ali KUTLU<sup>1</sup>, Fuat EREL<sup>2</sup>,  
A. Zafer ÇALIŞKANER<sup>1</sup>, Osman ŞENER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> **Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji Servisi, İstanbul, Türkiye**  
Division of Allergy, Haydarpaşa Training and Research Hospital, Gulhane Military Medicine Academy, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> **Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara, Türkiye**  
Division of Allergic Diseases, Faculty of Medicine, Gulhane Military Medicine Academy, Ankara, Turkey

### ÖZET

Kronik ürtiker ve tiroid otoimmünitesi arasındaki sebep-sonuç ilişkisi günümüzde halen tam olarak aydınlatılmamıştır. Tiroid otoimmünitesi ile birlikte olan kronik ürtikerin tedavisinde levotiroksin kullanımı tartışmalı bir tedavi şeklidir. Uygulanan levotiroksin tedavisi ile tüm hastalarda olmasa bile kronik ürtiker belirtilerinde belirgin düzelmenin olduğu bilimsel verilerle gözlenmektedir. Levotiroksin tedavisinin kronik ürtikerli hastalarda faydalı etkisi bilinmemektedir. Bu yazıda tiroid otoantikörleri yüksek kronik ürtikerli bir hastada levotiroksine karşı geliştiği düşünölen bir sistemik reaksiyon tablosu sunulmaktadır.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:129-132*)

**Anahtar kelimeler:** Ürtiker, otoantikörler, tiroksin, aşırı duyarlılık

Geliş Tarihi: 29/06/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 13/08/2009

### ABSTRACT

The association of chronic urticaria and thyroid autoimmunity is not well recognised and the potential use of levothyroxine in the treatment of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity is even less well known. In addition, there are reports that chronic urticaria remits in some but not all patients who have evidence of thyroid autoimmunity and are treated with levothyroxine. Although the beneficial effect of levothyroxine has been proved in chronic urticaria, the mechanism is not known well. In this report, a female patient with an anaphylactic reaction to levothyroxine therapy has been presented.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:129-132*)

**Key words:** Urticaria, autoantibodies, thyroxine, hypersensitivity

Received: 29/06/2009 • Accepted: 13/08/2009

## GİRİŞ

Ürtiker, eritemli bir alanla çevrelenmiş lokal deri ödemi olup, epizodik, genellikle kendini sınırlayabilen cilt reaksiyonudur. Ürtiker, ilaçlara, yiyeceklere, boya katkı maddelerine, bünyesinde fazlaca biyojenik amin bulunan bazı gıdalara, infeksiyonlara, immün sistemli bazı reaksiyonlara ve daha pek çok uyarana bağlı olarak gelişebilen ve sık karşılaşılan bir hastalıktır. Toplumdaki kişilerin %20'sinin, yaşamları boyunca en az bir kez ürtiker atağı geçirdiği bilinmektedir. Akut ürtikerlerin az bir kısmı kronikleşmekte ve tedavide zorluklar yaşanmakta olup, kronik ürtikerli olguların çoğunun otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmektedir<sup>[1-6]</sup>.

Kronik idiyopatik ürtikerli hastaların yaklaşık 1/3'ünde, histamin salınımına neden olan yüksek afiniteli IgE reseptörüne ve daha az olarak da IgE'ye karşı otoantikörler olduğu gösterilmiştir. Kronik ürtikerin Hashimoto tiroiditi veya tiroid otoimmünitesi ile birlikteliği de hastalığın otoimmün olabileceğinin diğer bir kanıtıdır. Otoantikör varlığı, şiddetli ve tedaviye dirençli ürtikerli hastalarda tedaviye yön vermede ve tanı koymada klinik olarak oldukça önemlidir<sup>[6]</sup>.

Tiroid hastalığı olan kişilerde ürtiker, kaşıntı ve allerjik hastalıklar daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Ürtiker özellikle tiroid oto antikoru anti-TPO (antitiroid peroksidaz: antimikrozomal antikor)'nun yüksek olduğu hastalarda daha fazla görülmektedir. Ürtikerli hastalarda tiroid hormonlarında değişiklik veya bunların %5-35'inde kanda anti-TPO antikor yüksekliği sıklıkla birlikte bulunur. Antikor seviyesi yüksek olan hastalarda ise %40-54 oranında tiroid bezi yetmezliği veya sadece TSH yüksekliği vardır<sup>[4]</sup>. Graves hipertiroidi hastalığı olan hastaların bir kısmında da ürtiker mevcuttur. Bu nedenle kronik ürtikeri olan hastalarda tiroid hormonları ile anti-TPO ve antitiroglobulin (anti-TG) antikörlerini ölçmek ve ortalama altı aylık periyotlarla antikor seviyelerini takip etmek gerekir. Tiroid otoantikörlerinin yüksekliği, tiroid hastalığının otoimmün nedeni olduğunu ortaya koyar. Toplumda bu antikörler %10 kişide tiroid hastalığı olmadan da yüksek bulunabilir. Kro-

nik ürtikeri ve tiroid otoantikörleri yüksek olan hastalarda, tiroid fonksiyon testleri normal olsa bile, levotiroksin içeren tiroid ilaçlarını kısa süreli uygun dozlarda kullanmak, ürtiker tablosunun düzelmesinde oldukça faydalı olabilmektedir. Bu ilaçları kullanan hastaların belli bir oranında ürtiker yakınmasının düzelmesi ürtiker ile tiroid hastalığı arasındaki ilişkinin varlığını ortaya koymaktadır<sup>[3,4,7]</sup>.

Bu olgu sunumunda, kronik ürtiker ve tiroid otoimmünitesi tanısı alan bir hastada muhtemelen levotiroksin tedavisine bağlı gelişen bir sistemik reaksiyon sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşında kadın hasta altı ay önce başlayan ciltte kızarıklık, kabarıklık ve genel vücut kaşıntıları nedeniyle polikliniğimize başvurdu. Hastanın tıbbi öz geçmişinde bilinen bir hastalığı yoktu ve herhangi bir ilaç ya da gıdaya karşı allerji tanımlamıyordu.

Ürtiker plakları vücudun değişik bölgelerinde spontan olarak ortaya çıkıyor, plak boyutları değişken olup, ortalama 5-6 cm çapa kadar ulaşıyordu. Ayrıca özellikle dudakları tutan anjiyoödem atakları da oluyordu. Ürtiker lezyonları 24 saatten kısa süreliydi ve rezidüel renk değişikliği bırakmadan kayboluyordu. Lezyonlarda hakim olan duyu şiddetli kaşıntı idi. Daha önce başvurmuş olduğu hekimler tarafından antihistamin ve kortikosteroid tedaviler başlanmıştı. Ancak hasta bu ilaçlardan fayda görmediğini ifade ediyordu.

Hastanın fizik muayenesinde tüm vücutta yaygın ürtiker plakları dışında bir bulgu saptanmadı. Etyolojiye yönelik tetkikler olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, akciğer grafisi, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit markırları, dışkı parazit yumurtası, total serum IgE, ANA, antidsDNA, C3, C4, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikör düzeyleri çalışıldı. Ayrıca gıda allerjenleriyle ve mikst inhalan allerjenlerle deri prick testleri uygulandı. Tetkikler sonucunda sadece tiroid otoantikörlerinde, özellikle anti-TPO düzeyinde yükseklik saptandı [anti-TG= 126 IU/mL (N= 0-115 IU/mL), anti-TPO= 260 IU/mL (N= 0-34 IU/mL)]. Tiroid ultra-

sonografisinde tiroid bezinin normal boyutta olduğu ancak heterojen eko verdiği tespit edildi.

Allerji servisimizdeki iç hastalıkları uzmanları ile konsülte edildikten sonra hastaya otoimmün tiroidit ilişkili kronik ürtiker tanısı ile levotiroksin tedavisi başlanması planlandı. Hastaya tedavi hakkında bilgi verildi ve sözlü onamı alındı.

Tedaviye ilk üç gün 50 µg/gün, daha sonra 100 µg/gün, toplam altı hafta süreyle devam edilecek şekilde başlandı. Hastaya ilacı sabah aç karnına yani kahvaltıdan en az 30 dakika önce alması gerektiği, ilaca bağlı çarpıntı, aşırı terleme, sinirlilik ya da kan basıncı yüksekliği gibi yan etkiler olursa polikliniğimize müracaat etmesi bildirildi.

Kliniğimize tekrar başvurusunda olgunun öyküsünden tedavinin altıncı gününde sabah ilacını aldıktan sonra beş dakika içerisinde tüm vücutta kaşıntı ve kızarıklık başladığı, hemen sonra yaygın ürtiker plakları oluştuğu öğrenildi. Tüm bunlara ek olarak boğazda tıkanma hissi ve bayılacak gibi hissetmesi nedeniyle hasta en yakın sağlık kuruluşuna götürülmüş. Hastaya burada verilen epikrizden o sıradaki fizik muayene bulguları ve yapılan tedavinin ayrıntıları öğrenildi. Buna göre ilk görüldüğünde bilinci kısmen açık olan hastanın solunumunun hırıltılı ve takipneik olduğu, vücutta yaygın ürtiker plakları ve orofarenkste ödem (uvula ödemi) olduğu, kan basıncının 90/45 mmHg ve kalp atım sayısının 117/dakika olduğu tespit edilmiştir. Klinik tablonun gelişme şekli ve mevcut bulgularla anafilaksi olduğuna karar verilerek, adrenalin ve antihistamin tedavileri uygulanmıştır. Tedaviye hızla yanıt alınmış; müşahede süresinin sonunda hastaya antihistamin ve kortikosteroid tedavi başlanarak en kısa sürede takip edilen kliniğe başvurması istenmiştir.

### TARTIŞMA

Günümüzde ileri laboratuvar tanı yöntemlerinin varlığına rağmen halen birçok kronik ürtikerli olguda etyoloji tespit edilememektedir. Hastalar mevcut semptomların, hekimler ise tedavi edememenin sıkıntısını yaşamaktadır. Kişinin günlük yaşam kalitesi oldukça bo-

zulmakta, sosyal yaşamı olumsuz olarak etkilenmektedir. Uygulanmakta olan antihistamin tedavilerine bazen yeterli cevabın alınamaması, yoğun ilaç kullanım gereksinimi ve bu ilaçların başta sedasyon olmak üzere bazı istenmeyen yan etkileri önemli sorunlardır. Otoimmün tiroidit ve kronik ürtikeri olan hastalarda levotiroksin kullanımı uygulanan önemli bir tedavi yaklaşımıdır. Dört-altı hafta süreyle 100 µg/gün dozunda uygulandığında hastaların önemli bir bölümünde ürtikerin remisyonu sağlanmaktadır. Günümüzde artık kitap bilgisi haline gelen bu uygulamada allerji uzmanları ile endokrin uzmanları arasında maalesef görüş birliği yoktur. Bu nedenle sözü edilen grup hastaların bir kısmı bu tedaviyi alamamaktadır. Ancak yine de konunun sevindirici yönü, ürtikerle ilgilenen uzman hekimlerin çok önemli bir kısmı bu tedaviyi bilmekte ve uygulamaktadır<sup>[8-10]</sup>.

İstenmeyen etkiler (yan etki) ilaç tedavilerinin halen en önemli sorunudur. Hekimler sıklıkla kullandıkları ilaçların yan etki veya allerjik reaksiyon profilini gayet iyi bilirler ve hastaya göre ilaç seçimi yaparlar. İlaç reaksiyonları klinikte en fazla karşılaşılan istenmeyen etkilerdendir. Teorik olarak her ilacın reaksiyona neden olma kapasitesi vardır. Bu reaksiyon Ige aracılıklı ya da diğer mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkabilir. Bazı ilaçların allerji-reaksiyon profili gayet iyi bilinir. Örneğin; penisilin grubu ilaçların anafilaksiye neden olabileceği tüm hekimler, hatta hastalar tarafından bilinmektedir. Bazı ilaçlarda ise tecrübe daha sınırlıdır. Dahası bugüne kadar ilaçların birçoğu için aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmemiştir.

Olgumuzu sistemik olarak ele alıp genel bir değerlendirme yaparsak;

Reaksiyonun değerlendirilmesi:

1. Hasta o gün sadece levotiroksin tablet almış, ilacı su ile yutmuştu.
2. Beraberinde kullandığı başka bir ilaç yoktu.
3. Henüz herhangi bir gıda almamıştı.
4. İlaç alımı ile reaksiyon süreci arasında zaman ilişkisi göze çarpyordu.

Bu veriler ile hekim tarafından gözlenmiş, tedavi edilmiş ve kayıt altına alınmış olan bu reaksiyonun levotiroksin tablet ile ilişkili olabileceği düşünöldü. Hastaya kortikosteroid tedaviye yedi gün, antihistamin tedaviye bir ay süreyle devam etmesi söylendi. Reaksiyondan altı hafta kadar sonra nedene yönelik araştırmaların yapılması gerektiği bildirildi.

Hastaya oluşan allerjik reaksiyonun kesin saptanması için levotiroksin ile deri prik testi ve provokasyon testi yapılması gerektiği anlatıldı. Ancak hasta geçirdiği şiddetli klinik tabloyu tekrar yaşamak istemediği için nedene yönelik araştırma kapsamında ilaç ile yapılması planlanan hiçbir testi kabul etmeyeceğini beyan etti. Bu kararını yaşadığı reaksiyonun korkusu ve reaksiyona neden olan (muhtemel) ilacın reçete edilmesine tepkisi nedeniyle verdiğini açıkladı. Sonuç olarak hasta kabul etmediği için etyolojik değerlendirme yapılamadı.

Bu olgu sunumunda levotiroksin ile ilişkili olabileceği düşünölen bir sistemik reaksiyon olgusu sunulmuştur. Ancak ilaç-reaksiyon ilişkisi tam olarak kanıtlanamamıştır. Hastanın o sırada tek bir ilacı almış olması, ilaç alımı ile reaksiyon arasındaki zamansal ilişki, tanımlanan reaksiyonun hekim tarafından gözlenmiş ve müdahale edilmiş olması levotiroksin ile ilişkili bir sistemik reaksiyon ihtimalini destekleyen bulgulardır. Ancak bu reaksiyona aracılık eden immün mekanizma ya da gerçekten levotiroksine bağlı olup olmadığı açık değerildir.

Bu bir klinik tecrübeler ve benzer tecrübelerle birleştirildiğinde değer kazanabilecek bir veridir. Bu olgudan yola çıkılarak, levotiroksin tedavisi verilen hastaların sistemik ya da en azından daha önceden de literatürde bildirilen kütanöz reaksiyonlar açısından da takip edilmesi gerektiği ifade edilebilir.

Otoimmün tiroiditi olan her ürtiker hastasının levotiroksin tedavisinden fayda görmediğini biliyoruz. Ancak yine de bu tür cevapsız olgulara farklı bir bakış açısı getirmek, en azından bu konuda hipotez üretmek mümkündür. Levotiroksine rağmen ürtiker semptomları devam eden bir hastada, cilt bulguları iyileşmeyen ür-

tiker lezyonları mıdır, yoksa ilaca bağlı olarak gelişen yeni lezyonlar mı?

Sonuç olarak; kronik ürtiker etyolojisi araştırılırken tiroid otoantikörleri de mutlaka araştırılmalıdır. Otoantikör yüksekliği saptanması durumunda tiroid ultrasonografisi ile tiroid morfolojisi de değerlendirilmeli ve mutlaka endokrinoloji uzmanı konsültasyonu alınmalıdır. Endikasyonu dahilinde başlanan levotiroksine karşı allerjik veya allerjik olmayan reaksiyonların gelişebileceği, hatta (tam olarak kanıtlanamasa da) bizim olgumuzda olduğu gibi hayatı tehdit edici anafilaksi tablosuna kadar birçok klinik durumla karşılaşılabileceği unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Öztürk S, Erel F, Çalışkaner Z, Karaayvaz M, Güleç M, Kartal Ö. Kronik idiopatik ürtikerde katkı maddeli gıdalar ile doğal gıdalarda bulunan vazoaaktif maddelerin rolü. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007;6:351-6.
2. Ozturk S, Çalışkaner Z, Güleç M, Göçgeldi M, Kutlu A. Kronik ürtiker ve anjiödemde biyojenik aminlerin rolü. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2008;6:163-7.
3. Charlesworth EN. Chronic urticaria: background, evaluation, and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;3:42-7.
4. Rottem M. Allergy and systemic diseases: the case of chronic urticaria and thyroid disease. *Isr Med Assoc J* 2002;4:889-90.
5. Caliskaner Z, Ozturk S, Turan M, Karaayvaz, M. Skin test positivity to aeroallergens in the patients with chronic urticaria without allergic respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:50-4.
6. Concha LB, Chang CC, Szema AM, Dattwyler RJ, Carlson HE. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:293-96.
7. Koh CK, Hew FL, Chiu CL. Treatment of chronic urticaria with thyroxine in an euthyroid patient with thyroglobulin and microsomal antibodies. *Ann Acad Med* 2000;29:528-30.
8. Bangash SA, Bahna SL. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:415-17.
9. Gül Ü, Çakmak S, Gönül M, Soyulu S, Kılış A. Kronik ürtikerde tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri istenmeli mi? *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:39-43.
10. Karaayvaz M, Caliskaner, Z, Turan M, Akar A, Ozturk S, Ozanguc N. Levothyroxine versus ketotifen in the treatment of patients with chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *J Dermatolog Treat* 2002;13:165-72.