

Kronik ürtikerde tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörleri istenmeli mi?

Should thyroid function tests and thyroid autoantibodies be investigated in chronic urticaria?

Ülker GÜL¹, Seray ÇAKMAK¹, Müzeyyen GÖNÜL¹, Seçil SOYLU¹, Arzu KILIÇ¹

¹ SB Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dermatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Clinic of Dermatology, Ankara Numune Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

ÖZET

Giriş: Kronik ürtiker etyopatogenezinde ilaçlar, yiyecekler, infeksiyonlar veya iç organ hastalıkları gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Ayrıca kronik ürtikerde otoimmünitenin rolü olduğu düşünülmektedir ve özellikle otoimmün tiroid hastalıklarının kronik ürtikerli hastalarda arttığı bildirilmektedir. Çalışmamızın amacı kronik ürtikerli hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikörleri düzeylerinde değişiklik olup olmadığını belirlemek ve bu tetkiklerin rutin olarak istenmesi gerekip gerekmediğini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya retrospektif olarak kronik ürtikerli 77 hasta ve kontrol grubu olarak 71 sağlıklı kişi alındı. Hasta ve kontrol grubunun serbest tiroksin (sT4), serbest triiodotironin (sT3), tiroid stimüle edici hormon (TSH), antitiroglobulin antikor (anti-TG) ve antitiroidperoksidaz antikor (anti-TPO) seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında sT4, TSH düzeyleri, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. sT3 düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca, hasta ve kontrol grupları arasında sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-TG ve anti-TG ve/veya anti-TPO düzeyleri anormal olan kişilerin sayıları karşılaştırıldığında her iki

ABSTRACT

Objective: Drugs, foods, infections and internal organ diseases are some of the factors accused in etiopathogenesis of the chronic urticaria. In addition to this autoimmunity was considered to have a role in chronic urticaria. Frequency of autoimmune thyroid diseases has been reported to be increased in chronic urticaria. The aim of our study is to determine if there is an alteration in the levels of thyroid hormones and thyroid antibodies and if it is necessary to investigate them in chronic urticaria.

Materials and Methods: Seventy seven patients with chronic urticaria and 71 healthy individuals as control group was included in the study. Free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), antithyroglobulin (AbTG), and antithyroidperoxidase antibody (AbTPO) levels were measured in all of the subjects.

Results: The levels of FT4, TSH and AbTPO and AbTG were not statistically different between two groups. The levels FT3 were found to be significantly increased in the patient group. No significant difference was found between the number of patients and controls who had abnormal levels of FT3, FT4, TSH, AbTPO, AbTG and AbTPO and/or AbTG levels. No correlation was found between the

grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda hastalık süresi ile sT3, sT4, TSH düzeyleri, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda tiroid hormonları ve otoantikör düzeylerinde sT3 düzeyi haricinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı, bu nedenle kronik ürtikerli hastalarda ancak tiroid hastalığını düşündüren bulgular mevcutsa tiroid otoantikörleri ve tiroid hormon düzeyleri bakılmasını önermekteyiz.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:39-43*)

Anahtar kelimeler: Ürtiker, tiroid, otoimmünite

Geliş Tarihi: 16/02/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 20/04/2009

GİRİŞ

Kronik ürtiker, 6 hafta veya daha uzun süre devam eden rekürren ürtiker ataklarına verilen isimdir^[1]. Bazı olguların sebebi bilinmekle birlikte, birçok olguda sebep bulunamamaktadır. İlaçlar, yiyecekler, infeksiyonlar veya iç organ hastalıkları etyopatogeneizde suçlanan faktörlerdir^[2-4]. Kronik ürtiker ile otoimmün tiroid hastalıkları arasındaki ilişki olabileceği ilk defa 1983 yılında Leznoff tarafından gösterilmiştir^[9]. Daha sonra yapılan çalışmalarda da tiroid otoantikörlerinin kronik ürtikerli hastalarda arttığı ve bu hastalardan bazılarının ötiroid olsalar tiroid süpresyon tedavisinden fayda görebileceği bildirilmiştir^[5-19]. Tiroid otoantikörü pozitif olan hastalar genellikle ötiroiddir ancak bir kısmında hipotiroidizm, artmış serum tirotropin seviyeleri (subklinik hipotiroidizm) ve daha az sıklıkta hipertiroidizm tespit edilmiştir^[1,7,9]. Çalışmamızın amacı fiziksel ürtiker ve ürtikeryal vaskülit dışındaki kronik ürtikerli hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikörlerinde değişiklik olup olmadığını belirlemek ve bu tetkiklerin rutin olarak istenmesi gerekkip gerekmediğini saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya kronik ürtikerli 77 hasta retrospektif olarak, kayıtları incelenerek alındı. Kronik ürtiker tanısı 6 haftadan uzun süre ürtiker-

duration of disease and FT3, FT4, TSH, AbTPO and AbTG levels.

Conclusion: In our study as no significant difference was found in thyroid hormone levels and autoantibodies between the patient and control groups except FT3, we recommend the investigation of the levels of thyroid hormones and antibodies in chronic urticaria patients if they have a clinical finding of thyroid disease.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:39-43*)

Key words: Urticaria, thyroid, autoimmunity

Received: 16/02/2009 • Accepted: 20/04/2009

yal lezyonları olan ve bu lezyonları 24 saatten kısa sürede iyileşen hastalara konuldu. Fiziksel ürtikeri ve ürtikeryal vaskülitli olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların 49'u kadın, 28'i erkekti. Hastaların yaşları 12-77 arasında (ortalama 42.43 ± 13.7 yaş), hastalık süresi 1.5 ay-30 yıl arasında değişiyordu (ortalama 27.55 ± 61.8 ay). Tüm hastalardan detaylı hikaye alındı, fizik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Kontrol grubu olarak 31'i kadın, 40'ı erkek yaşları 21-69 arasında değişen (ortalama 40.70 ± 14.2 yaş) 71 sağlıklı kişi check-up bölümüne rutin kontrol için başvuran kişilerin kayıtlarından rastgele retrospektif olarak alındı. Daha önceden bilinen tiroid hastalığı ve otoimmün hastalığı olan kişiler çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubunun serbest tiroksin (sT4), serbest triiodotironin (sT3), tiroid stimüle edici hormon (TSH) (chemiluminescence microparticle immunoassay- Abbott) antitiroglobulin antikör (anti-TG) ve antitiroidperoksidaz antikör (anti-TPO) (electrochemiluminescence immunoassay-Roche) tetkikleri yapıldı. Tiroid hormonları ve otoantikörler için normal değerler şu şekildedir; sT3: 1.71-3.71 pg/mL, sT4: 0.70-1.48 ng/mL, TSH: 0.35-4.94 uIU/mL, anti-TG: 0-34 IU/mL ve anti-TPO: 0-115 IU/mL. İstatistiksel analiz için Mann-Whitney U testi ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Hasta grubunda TSH düzeyleri 0.01 ile 9.18 uIU/mL arasında (ortalama 1.47 uIU/mL), sT3 1.93 ile 261.0 pg/mL arasında (ortalama 2.81 pg/mL), sT4 0,38 ile 1.91 ng/mL arasında (ortalama 1.07 uIU/mL), anti-TPO 5-455 IU/mL arasında (ortalama 8.2 IU/mL) ve anti-TG 5-2509 IU/mL arasındaydı (ortalama 11.27 IU/mL). Hasta grubunda 2 (%2.5) hastada TSH, 3 (%3.8) hastada sT3, 2 (%2.5) hastada sT4, 11 (%14.3) hastada anti-TPO, 5 (%6.5) hastada anti-TG, 13 (%16.9) hastada anti-TG ve/veya anti-TPO düzeyleri normal düzeyden yüksek olarak bulundu. Hasta grubunda 2 (%2.5) hastada TSH normalden düşük olarak bulundu. Kontrol grubunda TSH düzeyleri 0.25-7.2 uIU/mL arasında (ortalama 1.33 uIU/mL), sT3 1.39-3.49 pg/mL arasında (ortalama 2.69 pg/mL), sT4 0.85-1.47 ng/mL arasında (ortalama 1.03 uIU/mL), anti-TPO 3-378 IU/mL arasında (ortalama 7.18 IU/mL) ve anti-TG 10-970 IU/mL arasındaydı (ortalama 10 IU/mL). Kontrol grubunda 2 (%2.8) kişide TSH, 2 (%2.8) sT3, 3 (%4.2) kişide sT4, 6 (%8.5) kişide anti-TPO, 5 (%6.5) kişide anti-TG, 7 (%9.9) kişide anti-TG ve/veya anti-TPO düzeyleri normal seviyeden yüksek olarak bulundu. Kontrol grubunda 4 (%5.6) kişide TSH normalden düşük olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında sT4, TSH düzeyleri, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Mann-Whitney U testi). sT3 düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$, Mann-Whitney U testi) (Tablo 1). Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında sT3, sT4, TSH, anti-TPO, anti-TG ve anti-TG ve/veya anti-TPO düzeyleri yüksek olan kişilerin sayıları karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Mann-Whitney U testi) (Tablo 2). TSH düzeyleri düşük olan kişilerin sayıları karşılaştırıldığında da her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Mann-Whitney U testi). Hasta grubunda hastalık süresi ile sT3, sT4, TSH düzeyleri, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$, Pearson korelasyon analizi).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda tiroid hormonu ve otoantikor düzeyleri

	Hasta grubu ortalama (n= 77)	Kontrol grubu ortalama (n= 71)	p
TSH	1.47 uIU/mL	1.33 uIU/mL	> 0.05
sT3	2.81 pg/mL	2.69 pg/mL	< 0.05
sT4	1.07 uIU/mL	1.03 uIU/mL	> 0.05
Anti-TPO	8.2 IU/mL	7.18 IU/mL	> 0.05
Anti-TG	11.27 IU/mL	10.0 IU/mL	> 0.05

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunda tiroid otoantikoru pozitiflikleri

	Hasta grubu (n= 77)	Kontrol grubu (n= 71)	p
Anti-TPO	11	6	> 0.05
Anti-TG	5	5	> 0.05
Anti-TPO ve/veya anti-TG	13	7	> 0.05
Anti-TPO ve anti-TG	4	4	> 0.05

TARTIŞMA

Ürtiker genel popülasyonun %15-25'inde görülen sık bir dermatozdur; kronik ürtiker bu olguların %25'ini oluşturur^[5]. Ayrıntılı klinik ve laboratuvar tetkiklerine rağmen kronik ürtikerin sebebi birçok olguda bulunamamaktadır ve kronik ürtikerde istenecek standart tetkikler konusunda görüş birliği yoktur^[3]. Kronik ürtikerlilerin %30-40'ında mast hücreleri üzerindeki IgE reseptörünün alfa alt ünitesine ve %5-10 hastada da IgE bağlı mast hücrelerine karşı IgG antikorları mevcuttur ve bu alt gruba kronik otoimmün ürtiker denmektedir^[20]. Kronik otoimmün ürtikerli hastalarda IgG tipi otoantikorlarla mast hücre ve bazofil degranülasyonunun komplemanın klasik yolunun aktivasyonu ile gerçekleştiği gösterilmiştir^[21,22]. Bu grup hastaların daha ciddi ve uzun süreli hastalıkları olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda tiroid otoimmünitesinin normal popülasyon ve diğer kronik

ürtikerlilere göre artmış olduğunu bildiren yayınlar mevcut olduğu gibi otoimmün ürtikerli hastalarda diğerkronik ürtikerli hastalara göre tiroid otoimmünitesinin artmamış olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur^[23-26]. Tiroid otoimmünitesi ve kronik ürtiker birlikteliğinin tam olarak sebebi bilinmemektedir. Leznoff ve arkadaşları iki otoimmün hastalığın poliendokrin otoimmün hastalık spektrumunda olduğu gibi bir arada olabileceğini, kronik ürtiker ve tiroid hastalığının paralel, otoimmün hastalıklar olduğunu öne sürmüşlerdir^[9]. Antitiroid otoantiklorların kronik ürtiker etyopatogenezinde rolü olduğuna dair kanıt yoktur^[23].

Tiroid hormonu tedavisinin özellikle tiroid otoimmünitesi saptanan bazı kronik ürtikerli olgularda yararlı olduğunu savunan yayınlar vardır^[11,12]. Otoimmün tiroid hastalığı olan (hipotiroid veya ötiroid) olan hastalarda, TSH seviyesi monitörize edilerek, en az 8 hafta süresince tiroid hormonu tedavisi önerilmektedir^[13]. Ancak bu tedavinin kronik ürtikeri etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur^[8].

Tiroid hastalığı olanlarda da artmış kronik ürtiker insidansı bildirilmektedir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada 220 tiroid hastasında kronik ürtiker insidansı %6.8 olarak bulundu. Bu oran otoimmün ve otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Ancak otoimmün ile otoimmün olmayan tiroid hastalığı olanlar arasında istatistiksel olarak kronik ürtiker sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı^[27].

Tiroid otoimmünitesi saptanan hastalarda, %40-54 oranında tiroid disfonksiyonu veya değişmiş serum tiroid stimüle edici hormon seviyeleri bildirilmiştir. Bu hastalarda en çok hipotiroidizm veya artmış serum tiroid stimüle edici hormon seviyeleri (subklinik hipotiroidizm) belirtilmiştir^[1,8,10]. Çalışmalarda genellikle tiroid otoimmünitesi saptanan hastalardaki tiroid fonksiyon testleri sonuçları bildirilmiştir, ürtikerli hastalarda tiroid hormon düzeylerini karşılaştıran çalışmalar azdır. Sadece bir çalışmada 140 kronik ürtikerli hastanın tiroid hormon seviyelerini karşılaştırmış ve kronik ürti-

kerli hastalarda sT4 seviyesinin azalmış olduğunu bildirmiştir^[16]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında TSH, sT4 ve tiroid otoantiklor düzeyleri hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık göstermiyordu. sT3 düzeyleri ise hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. sT3 düzeyinin kronik ürtiker patogenezinde rol olup olmadığını bilmiyoruz, bu konuda kronik ürtikerli hastalar ve kontrol grupları arasında tiroid hormon seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmaların artmasının aydınlatıcı olabileceğini düşünüyoruz.

Yapılan çalışmalarda kronik ürtikerli hastalarda tiroid otoantiklorları bulunma oranı %12-36.6 arasında bildirilmektedir^[1,8,18,19]. Normal popülasyonda ise bu oranın %5.6-9.7 oranında olduğu bildirilmektedir^[28]. Çalışmamızda hasta grubunun %16.9'unda; kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin %9.9'unda tiroid otoantiklorları mevcuttu; bu sonuç daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla uyumluydu. Ancak kronik ürtikerli olgularda bulunan oran kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen; istatistiksel karşılaştırmada aralarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak; kronik ürtikerli hastalarda eğer tiroid hastalığını düşündüren bulgular mevcutsa tiroid otoantiklorları ve tiroid hormon düzeyleri bakılmasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, Contestabile S, Zucchini S, Bianchi FB. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:525-8.
2. Nettis E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-edema. *Br J Dermatol* 2003;148: 501-6.
3. Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: prevalence and clinical course *J Dermatol* 2007;34:294-301.
4. Kaya TI, Akyol A. Pathogenesis of urticaria: recent advances in the subject of chronic idiopathic urticaria pathogenesis *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 1999;9:41-50.
5. Verneuil L, Leconte C, Balet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, et al. Association between chronic urticaria

- and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 2208:98-103.
6. Lanigan SW, Adams SJ, Gilkes JJ, Robinson TW. Association between urticaria and hypothyroidism. *Lancet* 1984;30:1476.
 7. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997;36: 187-90.
 8. Leznoff A, Susman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 30: 381-6.
 9. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983;119: 636-40.
 10. Monge C, Demarco P, Burman KD, Wartofsky L. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria 2007;67:473-5.
 11. Rumblyrt J, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *Allergy Clin Immunol* 1995;96:901-5.
 12. Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32.
 13. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005;37:143-6.
 14. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, Donahue E, Ambrus JL Jr. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Clin Immunol* 2001;21:335-34.
 15. Utaş S. Autoimmune urticaria. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1:12-9.
 16. Cebeci F, Tanrikut A, Topcu E, Onsun N, Kurtulmus N, Uras AR. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J Dermatol* 2006;16:402-5.
 17. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:218.
 18. Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D, et al. Allergy. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients 2004;59:869-73.
 19. Farid R, Ghasemi R, Baradaran-Rahimi M, Jabbari F, Ghaffari J, Rafatpanah H. Evaluation of six years allergen immunotherapy in allergic rhinitis and allergic asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006;5:29-31.
 20. Schocket AL. Chronic urticaria: pathophysiology and etiology, or the what and why. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:90-5.
 21. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
 22. Boguniewicz M. The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:433-8.
 23. Irinyi B, Széles G, Gyimesi E, Tumppek J, Herédi E, Dimitrios G, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:217-25.
 24. O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005;153:331-5.
 25. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42:613-5.
 26. Vermeulen C, Mathelier-Fusade P, Rouquette AM, Bayrou O, Pecquet C, Leynadier F. Chronic urticaria, thyroiditis and autologous serum test *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:1115-8
 27. Artantaş Ş, Gül Ü, Kılıç A, Güler S. Skin findings in thyroid diseases. *Eur J Intern Med* (2008), doi:10.1016/j.ejim. 2007.09.021.
 28. Dreskin SC, Andrews KY. The thyroid and urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:408-12.