

Allergen spesifik immünoterapi sırasında saptanan otoimmün tiroidit: Bir olgu sunumu

Autoimmune thyroiditis detected during allergen-specific immunotherapy: a case report

Ahmet TÜRKELİ¹, Özge YILMAZ¹, Serhat GÜLER¹, Hasan YÜKSEL¹

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye
Division of Pediatric Allergy and Immunology, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

ÖZET

Allergen spesifik sistemik immünoterapi (SİT) polenlere, ev tozu akarlarına ve venomlara karşı aşırı duyarlılık sonucunda ortaya çıkan astım, allerjik rinit veya anafilaksi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi şeklidir. Başarılı bir immünoterapi tedavisinin klinik ve immünolojik faydaları tedavi sonlandırıldıktan yıllar sonra da devam eder. SİT'e bağlı kısa süre içinde ortaya çıkabilen lokal ve sistemik yan etkiler rapor edilmiştir, ancak uzun süreli yan etkileri henüz iyi bilinmemektedir. Otoimmün tiroidit, birbirleriyle ilişkileri henüz çok iyi anlaşılamamış pek çok farklı hastalığı içerir. Hashimoto tiroiditinde süpresör T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücrel immünitenin bozulması söz konusudur. Astım tanısı alan 14 yaşındaki kız olgu, çimen polenleri ile SİT'e başlandıktan dört ay sonra otoimmün tiroidit ve guatr bulguları ortaya çıkmış olması nedeniyle SİT sürecinde otoimmün hastalıkların gelişebileceğinin ve ileri çalışmalarda bu birlikteliğin araştırılmasının vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:59-63*)

Anahtar kelimeler: Allerjen, immünoterapi, tiroidit, otoimmün, Hashimoto hastalığı

Geliş Tarihi: 09/12/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 20/02/2010

ABSTRACT

Allergen-specific immunotherapy (SIT) is a treatment modality that has been shown to be effective in the treatment of asthma, allergic rhinitis or anaphylaxis due to pollen, mite or venom hypersensitivity. Clinical and immunologic advantages of a successful immunotherapy continue for years after the treatment is finished. Local and systemic side effects have been reported to be associated with SIT, but long-term side effects have not yet been clarified. The term autoimmune thyroiditis includes many different diseases. Impairment of cellular immunity due to genetic defect of suppressor T-cells lies beneath Hashimoto thyroiditis. A 14-year-old girl diagnosed with asthma who developed findings of autoimmune thyroiditis and goiter four months after SIT with grass pollen antigens is presented to emphasize the possibility of autoimmune disease development during the course of SIT and the need for further research about this coexistence.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:59-63*)

Key words: Allergens, immunotherapy, thyroiditis, autoimmune, Hashimoto disease

Received: 09/12/2009 • Accepted: 20/02/2010

GİRİŞ

Allerjik yanıt IgE'nin aracılık ettiği ve Th2 hücre yanıtının baskın olduğu (anafilaksi, allerjik rinit, bazı besin allerjileri, allerjik astım gibi) çevresel allerjenlere karşı gelişen adaptif immün yanıt olarak tanımlanmaktadır^[1]. Yaşamın erken dönemindeki olaylar, çevresel faktörler, özellikle sistemik infeksiyonlara neden olan patojenlere sınırlı maruz kalınması, yetersiz Th1 stimülasyonuna ve bunun sonucunda Th2 yanıtının baskın olmasıyla genetik yatkınlığı olan çocuklarda allerjik hastalıklara neden olur^[2]. Allerjen spesifik sistemik immünoterapi (SİT) polenlere, ev tozu akarlarına ve venomlara karşı aşırı duyarlılık sonucunda ortaya çıkan astım, allerjik rinit veya anafilaksi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş bir tedavi şeklidir^[3,4]. SİT'in etkinliği en iyi ortaya konmuş ve en yaygın kullanılan uygulama şekli, konvansiyonel subkütan uygulamadır^[5]. Klinik etkinlik için duyarlı olunan allerjen düşük dozlardan başlayıp gittikçe artan dozlarda uygulanır^[6]. Sonuç olarak tedavi edilmiş bir hastadaki immün yanıt allerjik olmayan bir kişinin o allerjenlere vermiş olduğu yanıtı benzer. Başarılı bir immünoterapi tedavisinin klinik ve immünolojik faydaları tedavi sonlandırıldıktan yıllar sonra da devam eder^[7]. SİT'e bağlı kısa süre içinde ortaya çıkabilen lokal ve sistemik yan etkiler rapor edilmiştir, ancak uzun süreli yan etkileri henüz iyi bilinmemektedir^[8].

Otoimmün tiroidit terimi birbirleriyle ilişkileri henüz çok iyi anlayamamış pek çok farklı hastalığı içerir. Bunlardan en sık görüleni kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve kronik atrofik tiroidittir. Hashimoto tiroiditinde süpresör T hücrelerindeki genetik defekt sonucunda hücresel immünotenin bozulması söz konusudur. Bu defekt sonucu süpresör T lenfositleri, Th1 hücreleri baskılayamaz. Aktive olmuş Th1 hücreler B lenfositleriyle ilişkiye girer ve interferon-gama (IFN- γ)'yı da içeren birçok sitokin salgılar. Bu sitokinler tirositleri uyararak MHC-II yüzey antijenlerinin oluşmasını sağlar. Ayrıca, aktive olmuş B lenfositleri tiroid antijenleriyle reaksiyona giren antikolar oluşturur

ve tiroid doku hasarı meydana gelir. Çocukluk ve adölesan yaş grubundaki ilk klinik bulguları guatra eşlik eden ötiroidi, hipertiroidi, hipotiroidi veya guatrsız hipotiroidi ile karakterizedir. Tanı, serum tiroid hormonları, TSH ve serum antitiroid antikolarıyla konur^[9].

Astım tanısı alan 14 yaşındaki kız olgu, çimen polenleriyle SİT'e başladıktan dört ay sonra otoimmün tiroidit ve guatr bulguları ortaya çıkmış olması nedeniyle SİT sürecinde otoimmün hastalıkların gelişebileceğinin ve ileri çalışmalarda bu birlikteliğin araştırılmasının vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On dört yaşında kız hasta öksürük ve eforla nefes darlığı yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünde, yedi yaşından itibaren ara ara yineleyen öksürük ve nefes darlığı olan hastanın yaz aylarında burun tıkanıklığı ve kaşıntısı, gözlerde kaşıntı yakınmasına eforla nefes almada zorlanmanın eşlik ettiği bildirildi. İki yıl önce altı ay süreyle inhale steroid kullandığı belirlendi. Son üç aydır hırıltısı ve öksürük yakınması olmamasına karşın eforla ortaya çıkan nefes darlığının sürdüğü öğrenildi. Hastanın öz geçmişinde ve aile öyküsünde büyükannesinde olan astım dışında herhangi bir kronik hastalık, otoimmün hastalık ve psikiyatrik bozukluk tarif edilmedi.

Hastanın yapılan fizik muayenesinde ağırlığının 52 kg (50 persentil), boyunun 160 cm (50 persentil) olduğu belirlendi. Kalp atım hızı 85/dakika idi ve ek ses ya da üfürüm duyulmadı. Solunum sesleri doğaldı. Hepatosplenomegali saptanmadı. Nörolojik muayene, baş, boyun ve göz muayenesi normaldi.

Başvuru döneminde yapılan laboratuvar bulgularında özellik yoktu. Tam kan sayımında lökosit sayısı: 13.600/ μ L, eritrosit sayısı: 4.340.000/ μ L, hemoglobin: 13.6 g, hematokrit: %41.8, trombosit sayısı: 276.000/ μ L bulundu. Biyokimyasal analizde açlık kan şekeri: 88 mg/dL, alanin aminotransferaz: 12 U/L, aspartat aminotransferaz: 26 U/L, total protein: 7.1 g/dL, albümin: 4.2 g/dL, trigliserid: 36 mg/dL, kolesterol: 183 mg/dL, üre: 17 mg/dL, ürik asit:

2.9 mg/dL, kreatinin: 0.5 mg/dL, IgA: 163 mg/dL, IgG: 1100 mg/dL, IgM: 85.6 mg/dL idi.

Bu bulgularla astım tanısı ile izleme alınarak inhale steroid tedavisi (flutikazon propionat 500 µg/gün/2 doz) başlandı ve aynı günde yapılan allerjen deri prik testinde ot polen duyarlılığı saptandı. İki ay sonra Novo-Helisen Depot (Allergopharma Joachim Ganzer KG D-21462 Reinbek) ile subkütan SİT başlandı. İmmünoterapiye 1 TU/hafta ile başlandı, beşinci haftada 5 TU, dokuzuncu haftada 100 TU, 14. haftada 500 TU olacak şekilde doz artırımı uygulandı. On beşinci haftada 1000 TU ve 17. haftada 2500 SİT uygulanımı yapıldıktan iki saat kadar sonra aynı şekilde tüm vücut ve ekstremitelerde yaygın olarak ürtiker plakları ve nefes darlığı şeklinde anafilaksi bulguları gözlemlendi. Başka sistemik anafilaksi bulgusu saptanmadı. Hipotansiyon ortaya çıkmadı. Aynı dönemde ortaya çıktığı bildirilen boyunda şişlik yakınması nedeniyle yapılan fizik muayenede evre IIb guatr saptandı. Yapılan tiroid ultrasonografisinde, tiroid bezi dokusu heterojen ve psödonodüler görünümde olup, tiroiditle uyumlu olarak değerlendirildi ve nodül gözlenmedi. Göz muayenesinde egzoftalmi saptandı. Hastanın başvuru sırasında yapılan tiroid muayenesinde patolojik muayene bulgusu saptanmadığı için rutin olarak istemediğimiz tetkiklerden antitiroid peroksidaz antikoru: 1087 IU/mL (0.25-9), antitiroglobulin antikoru: 405 IU/mL (2.2-4.9), tiroid stimulan hormon: 0.01 IU/mL (0.34-5.6), serbest tiroksin: 3.90 ng/dL (2.5-3.9), tiroid stimulan hormon reseptör antikoru: 5.553 U/L (0-10) değerlerinde saptandı.

TARTIŞMA

SİT yaklaşık yüz yıldır IgE'nin aracılık ettiği polen, ev tozu, mantar ve venom aşırı duyarlılığına bağlı olarak ortaya çıkan astım, allerjik rino-konjunktivit ve anafilaksi gibi hastalıkların tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır^[4,7,10,11]. Tedavi süresince aşırı duyarlılık saptanan allerjen, düşük dozdan başlayıp gittikçe artan dozlarda uygulanır. Tedavi sonucunda allerjene karşı immüntolerans gelişir. Buna, desensitizasyon, hiposensitizasyon veya immünoterapi de den-

mektedir^[6,11]. SİT sonucunda CD4⁺ T hücreleri tarafından üretilen interlökin (IL)-4, sitokin yanıtı Th2 profilinden Th1 yönüne doğru değişir. T hücre alt gruplarının ilk tanımlanmalarından beri Th1/Th2 lenfositlerin farklı patofizyolojik durumlarda düzenleyici rol oynadıkları gösterilmiştir. Th1 hücreler hücrel immünite, sitotoksikite ve makrofaj aktivasyonunu stimüle eden, otoimmün hastalıklara neden olan IFN-γ, IL-2 ve tümör nekroz faktörü-beta (TNF-β) üretirlerken, Th2 hücreler humoral immünite, IgE üretimi, eozinofil aktivasyon ve proliferasyonunu stimüle eden IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 ve IL-13 üretir. Her iki tip paterni üreten hücreler Th0, transforming growth faktör-beta (TGF-β) üreten hücreler Th3 hücreler olarak bilinir. IL-4 Th2 profil gelişiminde belirleyici iken, IL-12 Th1 profil gelişiminde belirleyici rol oynar^[12].

İmmünoterapi etki mekanizmalarından biri IL-10 ve TGF-β üreten allerjen spesifik CD4⁺ T regülatuar hücrelerin indüksiyonudur^[10,13]. Bu indüksiyon sonucunda B hücreleri IgG4 ve IgA yönünde switching yapar. Güncel çalışmalarda SİT'ten sonra IFN-γ/IL-4 oranının rölatif olarak arttığı bildirilmektedir^[14]. T regülatuar hücrelerin immün sistemi baskılayıcı-frenleyici yönde kontrol ettikleri bilinmektedir^[10,15]. Ayrıca, T regülatuar hücre integrasyonu bulunan Th17 hücreleri, IL-17 üreten yeni tanımlanmış olan efektör CD4⁺ T hücre alt grubudur. Otoimmün hastalıklarda doku hasarıyla ilişkili oldukları gösterilmiştir. TGF-β dolaylı olarak Th17 farklılaşmasını artırmaktadır. Bu sonuçlar allerjik ve otoimmün hastalıklar immün sistemin imbalansı sonucunda ortaya çıkmakta ve bir yöndeki inflamatuvar aktivasyonun diğer tarafı da ilgilendirebileceğini düşündürmektedir^[16].

SİT ile otoimmün hastalıkların ortaya çıkabileceğinden söz edilmektedir ancak bu konuda yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur^[17]. Bazı gözlemler, immün yanıtın subset defekti nedeniyle, Th1 tipine polarize edilmesinin atopiyi tedavi etmekten çok otoimmüniteyi (insüline bağımlı diabetes mellitus veya inflamatuvar bağırsak hastalığını) başlatabileceğini düşündürmektedir^[18].

Sunulan olgu, çimen polenleri ile SİT başlandıktan sonra otoimmün tiroiditin saptanması nedeniyle SİT ve otoimmün hastalık birlikteliği açısından sunulmuştur.

SİT'e bağlı olarak kısa sürede ortaya çıkan lokal ve sistemik yan etkiler bildirilmiştir, ancak uzun süreli yan etkileri henüz iyi bilinmemektedir^[8]. SİT uygulamasının otoimmünite indüktörü olarak tehlikeli olabileceğine işaret edilmiştir^[18]. Uygulama sırasında ortaya çıkabilecek ciddi hayatı tehdit edici yan etkilerin varlığı, SİT endikasyonlarının, hasta seçimi ve izleminin çok dikkatle ele alınmasını zorunlu kılmaktadır^[11].

Otoimmün tiroidit terimi birbirileriyle ilişkileri henüz çok iyi anlayamamış pek çok farklı hastalığı içerir. Bunlardan en sık görüleni kronik lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve kronik atrofik tiroidittir. Hashimoto tiroiditi tiroid foliküler hücrelerinin hücresele otoimmüniteye bağlı olarak yıkımı sonucu ortaya çıkar. Tanı kriterleri içinde tiroid antikoru varlığı, TSH düzeyinde yükselme ve tiroid bezinde lenfositik infiltrasyon sayılabilir. Çocukluk ve adolesan yaş grubunda, ilk klinik bulgular guatra eşlik eden ötiroidi, hipertiroidi, hipotiroidi veya guatsız hipotiroidi ile karakterizedir. Hastaların çoğu asemptomatik, büyümüş bir tiroid ile başvurur. Bazı hastalarda hastalığın erken dönemlerinde tirotoksikoz bulguları (Hashitoksikoz) gelişebilir. Hashitoksikoz genellikle hastalığın erken dönemlerinde görülür ve muhtemelen tiroid foliküler hücrelerinin yaygın otoimmün hasarına bağlıdır. Tanı, serum tiroid hormonları, TSH ve serum antitiroid antikoru ile konur^[9,19].

Sunulan olguda otoimmün tiroidit tanısı klinik olarak guatr ve egzoftalmus görüldükten sonra bakılan antitiroid antikoru anti-TPO ve anti-TG düzeylerinin yüksek düzeylerde saptanması sonucu düşünülmüştür. Yapılan tiroid ultrasonografisi tiroiditi destekledi. Hasta otoimmün tiroidit olarak izleme alındı. Tiroid stimulan hormon reseptör antikoru normal sınırlarda olması nedeniyle Graves hastalığı tanısından uzaklaşıldı.

SİT ile ilintili olarak otoimmün hastalık gelişimi nadir olarak bildirilmiştir. Literatür taramasında SİT sırasında gelişen Sjögren sendromu, multipl skleroz olguları ve sublingual immünoterapi (SLİT) sırasında gelişen skleroderma olgusu bildirilmiştir^[8,12,16]. Ancak SİT ve otoimmün tiroidit birlikteliği bildirilen olgu literatürde yer almamaktadır. Sjögren sendromu, 25 yaşında bir kadın hastada çimen polenlerini içeren SİT solüsyonunun 19. dozu uygulandıktan sonra gözlerde yanma ve kaşıntı, ağız kuruluğu bulgularıyla ortaya çıkmıştır. Bizim olgumuzda da bu olgudakine yakın bir zamanda, SİT uygulamasının 17. dozundan sonra tiroid bezinde büyüme gözlenmiş ve otoimmün tiroidit bulguları ortaya çıkmıştır. Multipl skleroz 43 yaşında bir kadın hastada Japon sedir ağacı poleni ve ev tozuna karşı hazırlanan SİT solüsyonu uygulaması ve eş zamanlı uygulanan influenza aşısı sonrasında görülmüştür. İlk atak aşılardan 10 gün sonra sırt ağrısı, görme kaybı ve sol kolda güç kaybı şeklinde ortaya çıkmıştır. İkinci atak 2.5 ay sonra hastada enjeksiyondan iki gün sonra gözlenmiş, sol gözde görme kaybı olmuş ve SİT sonlandırılmıştır. Skleroderma ise sekiz yaşında allerjik rinokonjunktivit ve persistant orta astımı olan olguda görülmüştür. Hastaya yapılan deri testinde *Fraxinus excelsior* saptanmış ve spesifik SLİT başlanmıştır. İmmünoterapiye başladıktan sonra hastanın nazo-oküler bulguları hızla gerilemiş, ancak orta derecede eforla gözlenen wheezing persiste etmiştir. Bu da anne tarafından çocuğun obezitesine ve fiziksel aktivasyonundaki azlığa bağlanmıştır. Bir yıl sonra çocuk astım kriziyle hastaneye başvurmuştur. Eklemlerinde yaygın ağrı şikayeti olan hastanın yapılan fizik muayenesi ve tetkikleri sonucunda skleroderma tanısı konmuş ve immünoterapi sonlandırılmıştır. Benzer şekilde olgumuzun da SİT tedavisi otoimmün tiroidit tanısı aldıktan sonra sonlandırıldı.

Bu olgu ışığında, regülatuar T hücreler aracılığıyla Th2 tipi yanıtı baskılamanın temel mekanizma olarak görüldüğü SİT uygulaması ile otoimmünite birlikteliğinin daha ileri ve ran-

domize çalışmalarla irdelenmesininin gerekliliği vurgulanmıştır. Bu ayrıntılı sonuçlar elde edilene kadar SİT başlanan hastaların otoimmün hastalıklar açısından izlemi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;24:445-54.
2. Zeyrek FY, Zeyrek C. Allerjik hastalıklar ve parazitöz. *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 2006;30:135-40.
3. Cox L. Allergen immunotherapy. A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:25-85.
4. Yüksel H. Spesifik allerjen immünoterapide endikasyonlar ve kontrendikasyonlar. *T Klin J Int Med Sci* 2007;3:20-3.
5. Harmancı E. Allerjik rinit tedavisinde spesifik immünoterapi. *T Klin J Allergy-Asthma* 2002;4:81-5.
6. Bektaş A, Kınıklı G. Allerjen spesifik immünoterapi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993;13:46-9.
7. Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RFJ, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2008:1657-78.
8. Turkcapar N, Kınıklı G, Dizbay S, Sak MD. Specific immunotherapy induced Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int* 2005;26:182-4.
9. Gönç EN. Otoimmün tiroidit. Otoimmünite. *Katkı Dergisi* 2002;23:358-63.
10. Wing K, Sakaguchi S. Allerjide potansiyel immünoterapi için regülatör T hücreler. *Curr Opin Allergy Clin Immunol Turkish Edition* 2006;1:4.
11. Camtez Y, Öztürk RC, Sapan N. Alerjen spesifik immünoterapide lokal ve sistemik reaksiyonlar. *Güncel Pediatri* 2007;5:92-5.
12. Nakajimaa H, Ohtsuka H, Nishina T, Sugino M, Kimuraa F, Hanafusaa T, et al. Multiple sclerosis after allergen-specific immunotherapy and influenza vaccination. *Eur Neurol* 2003;50:248-9.
13. Akdiş CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: Two key steps in specific immunotherapy. *T Klin J Allergy-Asthma* 2000;2:42-4.
14. Larche M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 2007;132:1007-14.
15. Rook GAW, Adams V, Hunt J, Palmer RR, Martinelli R, Brunet R. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immun* 2004;25:237-55.
16. Morfin Maciel BM, Castillo Morfin BM. Scleroderma related to specific immunotherapy. A report of a case. *Rev Allerg Mex* 2009;56:136-45.
17. Joint Task Force on Practice Parameters from the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:25-85.
18. Kılıçturgay K. Aşırı duyarlık (hipersensitivite). *İmmünoloji. Yenileştirilmiş 3. Baskı*. İstanbul: Nobel & Güneş Kitabevi, 2003.
19. Dallas JS, Foley TP. Hyperthyroidism. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 5th ed. New York: Informa Healthcare, 2007:415-443.