

Kronik İdyopatik Ürtiker ile Otoimmün Tiroidit Birlikteliği

Filiz Cebeci*, Elif Topçu*, Nahide Onsun*, Neslihan Kurtulmuş**
Ahmet Uras***

* SSK Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

** SSK Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü

*** SSK Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

Özet

Kronik ürtiker patogeneğinde son zamanlarda kaydedilen ilerlemeler çoğu olguda otoimmün bir sebep olduğunu düşündürmüştür. Tiroid otoimmünitesiyle birlikteliği destekleyen bulgular giderek artmaktadır. Bu birliktelik daha çok, tiroidperoksidaz (TPO) antikorlarından daha az sensitif ve spesifik olan tiroid mikrozomal (TMA) antikorlarını araştıran çalışmalarda gösterilmiştir. İlaveten sonraki çalışmalar TPO antikorlarını ölçmesine rağmen bir kontrol grubu da kullanmamışlardır. Çalışmamızda kronik idyopatik ürtikerli (KIÜ) hastalarda, hem daha spesifik antikorları araştırarak, hem de bir kontrol grubu oluşturularak otoimmün tiroid sıklığını yeniden gözden geçirmek amaçlandı. Sonuçlarımız daha spesifik antikorların ölçümü ve kontrol grubunun kullanımı ile KIÜ'de otoimmün tiroidit sıklığının önceki verilerden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak tiroid fonksiyon testleri tiroid hastalığını dışlamak için yeterli değildir. KIÜ'li bütün hastalarda tiroid antikor testleri yapılmış olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik idyopatik ürtiker, otoimmün tiroidit

Cebeci F, Topçu E, Onsun N, Kurtulmuş N, Uras A. Kronik idyopatik ürtiker ile otoimmün tiroidit birlikteliği. TÜRKDERM 2004; 38: 264-267

Summary

Background and design: The association of chronic urticaria with autoimmune thyroid disease has frequently been reported. However, this link was assumed in studies searching thyroid microsomal antibodies, which are less sensitive and less specific than thyroid peroxidase antibodies, moreover these studies did not use a control group. The aim of this study was to learn the extent of autoimmune thyroid disease in patients with chronic idiopathic urticaria (CIU).

Materials and methods: Thyroid function tests and thyroid autoantibodies were measured by chemiluminescent immunometric assay respectively in 52 CIU patients and 40 age- and sex-matched healthy volunteers.

Results: Autoimmune thyroiditis was detected in 23 (%44.2) CIU patients. 17 patients (%32,6) were found to have thyroglobulin antibodies (TG), 11 patients (%21,1) thyroidperoxidase antibodies (TPO) and 5 patients (% 9,6) both antibodies. Both antibodies were founded in only one control case (%2.5). The association was statistically significant ($P < 0.01$). Five (4 subclinic autoimmune thyroidit and 1 Graves disease) of 23 patients had thyroid dysfunction and the other eighteen cases were euthyroid.

Conclusion: The higher frequency of these antibodies in our patients, along with results from previously published data, suggest that this entity may reflect an autoimmune basis in some CIU patients. Thyroid function tests are not enough to rule out thyroid disease, and thyroid antibody tests should be carried out in all patients with CIU.

Key Words: Chronic idiopathic urticaria, autoimmune thyroiditis

Cebeci F, Topçu E, Onsun N, Kurtulmuş N, Uras A. Autoimmune tyroidit with chronic idiopathic urticaria. TÜRKDERM 2004; 38: 264-267

Kronik ürtiker patogeneğinde son zamanlarda kaydedilen ilerlemeler çoğu olguda otoimmün bir sebep olduğunu düşündürmüştür. Yeni çalışmaların bir kısmında kronik idyopatik ürtiker (KIÜ) olarak değerlendirilmiş olguların %60'ında histamin salgı-

latıcı otoantikorların veya antikor dışı faktörlerin varlığı gösterilmiştir¹⁻³. Kronik ürtiker ve/veya anjiödem ile tiroid otoimmünitesinin birlikteliği teorisini destekletici bulgular artmakta ve bu hastaların bir kısmı tiroid hormon tedavisine hızla cevap ver-

Alındığı Tarih: 18.10.2004 **Kabul Tarihi:** 19.11.2004

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Filiz Cebeci, SSK Vakıf Gureba Eğitim Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Adnan Menderes Bulvarı 34296 Fatih-İstanbul

mektedir³. Bu çalışmanın amacı kronik idyopatik ürtikerli hastalarda tiroid otoimmünitesinin sıklığını yeniden değerlendirmek ve ilgili literatürler eşliğinde konuyu irdelemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya KIÜ tanılı 52 hasta (38 kadın, 14 erkek, ortalama yaş 40 ± 13 ; dağılım 16-65) ve sağlıklı 40 kişi (27 kadın, 13 erkek, ortalama yaş 45 ± 13 ; dağılım 18-66) alındı. Kontrol grubu, KIÜ'li grup ile yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş olarak, bilinen bir otoimmün hastalığı ve tiroid hastalığı olmayan gruptan seçildi. Kronik idyopatik ürtiker tanısı; 6 haftadan daha uzun süre devam eden, 24 saatten daha az sürede iz bırakmadan kaybolan, ürtikeryal vaskülit, fizik ürtiker ve ürtikere neden olduğu bilinen ilaç ya da gıda öyküsünün olmadığı ürtikeryal plakların varlığı halinde kondu⁴. Şüpheli olgularda tanıyı doğrulamak için deri biyopsisi alındı. Ürtikeryal vaskülit, herediter anjioödem ve fiziksel ürtikerli (semptomatik dermatografizm ve gecikmiş basınç ürtikeri hariç) hastalar çalışmaya alınmadı. Kronik idyopatik ürtikerli grup; ilaç ve şüpheli besin öyküsü olmayan, besin ve respiratuvar allerjenlere karşı serumda radioallergosorbent test (RAST) ile spesifik Ig E'leri (-) olan, lokal veya sistemik enfeksiyon odağı tespit edilemeyen (tam kan sayımı, sedimentasyon, idrar analizi normal, ardışık 3 kez gaytada parazit incelemesi (-), hepatit serolojisi (-), akciğer grafisi, sinus grafisi ile beraber kulak burun boğaz ve diş konsültasyonu normal) hastalardan oluşturuldu. İlaveten romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), anti ds-DNA, kompleman komponentleri C3 ve C4, total IgE ölçüldü. Kronik idyopatik ürtikerli gruba otolog serum testi (OST) yapıldı.

Hasta ve kontrol grubunda total triiyodotironin (TT3), total tiroksin (TT4), serbest tiroksin (ST4), tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroglobulin (TG) antikorları, tiroidperoksidaz (TPO) antikorları kemiluminesant immunometrik assay ile ölçüldü. 100 IU/mL'ye eşit ya da daha büyük titrelerde TPO ve TG antikor titrelerinde ardışık 2 ay ısrarlı pozitiflik, tiroid disfonksiyonu ile birleştirilerek otoimmün tiroid hastalığı tanısı kondu. Ötiroidizmin tanısı, normal ST4, TSH ile; subklinik hipotiroidizm tanısı klinik olarak ötiroid ve ST4 normal, fakat artmış TSH ile; hipertiroidizmin tanısı TSH<0.4 ve ST4>1.9 ile; hi-

potiroidizmin tanısı ST4<0.8, TSH>4.0 ile kondu. Sınır sonuçlar tekrarlanan analizlerle doğrulandı. Tiroid hastalığı olan hastalara endokrinoloji konsultasyonu istendi. İstatistiksel analiz için K², Student-t testi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyete göre eşleştirildiğinden, yaş ve cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0.05).

Kronik idyopatik ürtikerli hastaların 20'sinde anjioödem mevcuttu. Hastalarda ürtikerin süresi 2-48 ay arasında değişiyordu. Total IgE değerleri 23 ve 1899 mg/dl arasında olup, ortalaması 226.9 mg/dl idi. Hastaların hepsinde RF ve Anti-dsDNA (-) saptandı. 3 hastada ANA (+) olup, ANA'sı (+) olan 1 hastada ötiroid otoimmün tiroidit saptandı. ANA (+)'liği olan hastaların istenen ENA profili açılımı normaldi ve hiçbir hastada kollojen doku hastalığı saptanmadı. 1 hastada C3, 2 hastada ise C4 düzeyi düşüktü.

Kronik idyopatik ürtikerli 34 hastada (%65.4) OST pozitif, 18 hastada (%34.6) negatifti. Otoimmün tiroiditi olan 23 hastanın 18'inde (%78.2), otoimmün tiroiditi olmayan 29 hastanın 16'sında (%55.1) OST pozitifti. KIÜ'li hastalarda OST(+) olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (P<0.05).

On yedi hastada (%32.6) TG antikor, 11 hastada (%21.1) TPO antikor, 5 hastada (%9.6) hem TG antikor, hem de TPO antikor titresini normal değerlerin üstündeydi. KIÜ'li 23 hastada (%44.2) otoimmün tiroidit saptandı. Kontrol grubunda ise sadece bir hastaya (% 2.5) otoimmün tiroidit tanısı kondu. Bu birliktelik istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.01). Otoimmün tiroidit tanısı alanların 18'i (%34.6) ötiroid otoimmün tiroidit, 4'ü (%7.7) subklinik otoimmün tiroidit ve 1'i (%1.9) Graves hastalığı tanısı aldı. Hiçbir hastaya Hashimoto tiroiditi tanısı konmadı. Tiroid ultrasonografisiyle 4 (2'si subklinik otoimmün tiroidit, 2'si ötiroid otoimmün tiroidit) hastada guatr saptandı. Bu hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. KIÜ'li hastaların T3 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, ST4 değerleri ise anlamlı derecede düşük bulundu (p<0,05). İki grubun T4 ve TSH

değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Ayrıca KIÜ'li grupta her iki antikor pozitifliği kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($P<0.05$).

Tartışma

Etyopatofizyoloji saptanamadığında kronik ürtikeri (KÜ) tanımlamak için "idyopatik" sıfatı kullanılır⁴. Son zamanlarda kaydedilen ilerlemeler çoğu olguda otoimmün bir neden olduğunu destekler³. KIÜ'de otoimmünite patogenezinden histamin salgılatıcı anti-

korların IgE/Fcε RI çapraz bağlanması önemli bir rol oynamaktadır¹⁻⁴. Genel araştırmalar ile sebebi açıklanamamış bazı olgular otoimmün tiroidit ile ilişkili olabilir⁵⁻⁷. Bu araştırmaların bazıları hipotiroidizm⁸ veya hipertiroidizm⁹ ile kronik ürtikerin bağlantısını göstermiştir. Ancak bu birliktelik ilk olarak, tiroid mikrozomal antikorlarını araştıran çalışmalarda kabul edilmiştir. Bu tiroid mikrozomal antikoru, TPO antikorundan daha az sensitif ve spesifiktir^{6,10,11}. Çalışmamızda KIÜ'li grupta tiroid otoimmünitesini, kontrol grubu ile kıyaslandığında oldukça yüksek bulduk. TG antikoru yüksekliğine göre oran %32,6, TPO'ya göre ise

Tablo I: KIÜ ile otoimmün tiroidit birlikteliği olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Yaş/ Cins	KIÜ süresi (ay)	OST	Tiroid durumu	TG (IU/MI) ≤100	TPO (IU/mL) ≤100	TT3 (hg/dL) 72-170	TT4 (ug/dL) 4.5-12.5	ST4 (ug/dL) 0.8-1.9	TSH (ug/dL) 0.4-4.0
E/55	3	+	Ötiroid	187	102	177	6.1	1.3	0.94
K/35	12	+	Hipertiroid	20	228	300	16.6	2.5	0.02
K/39	5	+	Subklinik*	240	13	110	9.01	0.91	4.78
E/41	12	+	Ötiroid	164	12	100	6.41	0.88	3.58
K/48	24	+	Subklinik	31	211	107	7.32	1.1	4.49
E/45	16	-	Ötiroid	249	10	156	9.7	1.23	1.7
K/57	36	+	Ötiroid	30	152	129	7.85	1.13	1.18
E/39	8	-	Ötiroid	406	17	127	8.94	1.2	0.71
K/35	48	+	Ötiroid	108	10	133	5.92	1.1	1.47
K/33	24	+	Ötiroid	421	16	108	8.3	0.97	3.82
K/55	24	+	Ötiroid	1040	16	141	9.77	1.4	0.48
K/48	12	+	Ötiroid	191	63	129	5.34	1.25	2.73
E/16	2	-	Ötiroid	168	318	153	9.93	1.03	1.02
K/44	2	+	Ötiroid*	340	249	103	8.47	1.21	1.07
K/47	24	-	Ötiroid*	185	100	118	6.35	1.26	2.04
K/25	6	+	Ötiroid	210	38	160	8.85	1.31	0.55
K/63	48	+	Ötiroid	209	27	147	11.4	1.26	2.27
K/50	12	+	Ötiroid	220	42	145	10.4	1.25	2.27
E/65	48	+	Ötiroid	108	19	98	9.83	1.21	1.83
K/47	12	+	Subklinik	20.4	158	80	11.2	1.34	4.40
K/40	16	+	Subklinik*	25	172	168	6.61	1.3	9.85
K/47	36	+	Ötiroid	178	1089	102	10.1	1.1	1.83
K/49	12	-	Ötiroid	20	100	165	10.3	1.12	0.82

*: Ultrasonografi ile nodüler guatr tanısı alan hastaları göstermektedir.

%21.12 idi. Bu ilişki devam eden yayınlarda tartışma konusu olmuştur. KÜ ve tiroid otoimmünitesi arasındaki ilişkiyi ilk kez Leznoff ve ark. göstermiştir. Hastaların %12.1'i, kontrolün ise %5.6'sında TMA titrelerinde artma saptadılar¹⁰. Ardından Leznoff ve Susman TMA ile bir kontrol grubu oluşturmadıkları çalışmalarında, KÜ'li grubun %14.4'ünde tiroid otoimmünitesi saptadılar⁶. Türkteş ve ark. KÜ'li grupta TG antikorunu araştırdığında %11.7, TMA'yı araştırdığında %9.5, kontrol grubunda da %3.7 oranında otoimmün tiroidit saptadılar¹¹. Bazı çalışmalar da TPO'yu araştırmakla beraber bir kontrol grubu kullanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmaların sonuçlarını değerlendirmek zor olabilir. Kontrol grubu olmayan bu çalışmalarda ise KÜ'e eşlik eden tiroid otoimmünite yüzdeleri, %14.7-33 arasında değişmektedir^{12,13}. Çalışmamıza yakın sonuçları Ryhal ve ark.'nın ve Verneuil ve ark.'nın kontrol gruplu çalışmaları gösterdi. Benzer şekilde TG ve TPO antikorlarını araştırdıkları çalışmalarında da sırasıyla KÜ'li grubun %20'sinde ve %26.7'sinde tiroid otoimmünitesi saptadılar^{14,15}. Çalışmamızda kronik ürtikerli gruba %44.2 oranında otoimmün tiroidit eşlik etmekteydi. Bu grubun da büyük çoğunluğunda tiroid fonksiyon testleri normaldi. Tiroid fonksiyon testleri otoimmün tiroidit tanısı için yeterli olmamakla beraber, özellikle TPO antikorlu ötiroid hastalar hipotiroidizme ilerleme gösteren görülebilir bir riske sahiptir¹⁶. Bu nedenle antikor titrelerinin senelik takibi önerilmektedir¹⁷. Sonuç olarak kronik ürtikerde tiroid antikor testleri rutin incelemeler içine alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Hide M, Francis DM, Grattan CEH: Serum Ig G antibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Eng J Med* 1993; 1549-1604.
2. Graves MW: Chronic urticaria. *N Eng J Med* 1995; 332: 1767-72.
3. Heymann WR: Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity: review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 229-232.
4. Graves M. Chronic urticaria: *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-672.
5. Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, Tarlo S: Chronic urticaria, evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991; 30: 381-386.
6. Leznoff A, Sussman GL: Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: A study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 66-71.
7. Huston DP, Bressler RB: Urticaria and angioedema. *Med Clin North Am* 1992; 76: 805-840.
8. Lanigan SW, Adams JS, Gilkes JJH, Robinson TWE: Association between urticaria and hypothyroidism. *Lancet* 1984; i: 1476.
9. Mullin GE, Eastern JS: Cutaneous signs of thyroid disease. *Am Fam Physician* 1986; 34: 93-98.
10. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J: Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-640.
11. Türkteş İ, Gökçora N, Demirsoy S, Çakır N, Önal E: The association of chronic urticaria and angioedema with auto-immune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 187-190.
12. Gaig P, Garcia-Ortega P, Enrique E, Richart C: Successful treatment of chronic idiopathic urticaria associated with thyroid autoimmunity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 342-345.
13. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G: Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 93-95.
14. Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME: Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 16-20.
15. Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004; 208: 98-103.
16. Saravanan P, Dayan CM: Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2001; 30: 315-337.
17. Kaplan AP: Chronic urticaria and angioedema. *N Engl Med* 2002; 346: 175-179.