

Tirotoksikoz ve Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikorla (p-ANCA) İlişkili Vaskülit: Olgu Sunumu

THYROTOXICOSIS AND PERINUCLEAR ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY (P-ANCA) ASSOCIATED VASCULITIS: CASE REPORT

Dr. Reyhan ERSOY,^a Dr. Kamile GÜL,^a Dr. Ahmet DİRİKOÇ,^a Dr. Oya TOPALOĞLU,^a
Dr. Cevdet AYDIN,^a Dr. Meryem KURU,^a Dr. Ahmet METİN,^b Dr. Bekir ÇAKIR^a

^aEndokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ^bDermatoloji Kliniği, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Lökositoklastik vaskülit, küçük çaplı damarların tutulduğu bir tablo olup en sık görülen kutane vaskülit formudur. Primer bir hastalık olarak ortaya çıkabildiği gibi bazı ilaçlar, otoimmün hastalıklar ve enfeksiyonlar vaskülit gelişiminden sorumlu olabilir. Palpe edilebilir purpura ve hemorajik veziküllerden oluşan döküntü hastalığın en tipik görünümünü oluşturur. Bu bildiride, biri Graves hastalığının ilk belirtisi olarak ortaya çıkan, diğeri propiltiourasil (PTU) kullanımına bağlı gelişen ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) pozitifliği saptanan iki lökositoklastik vaskülit olgusu, tablonun tirotoksikoz zemininde farklı etiyolojilerle gelişmesi ve nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Graves hastalığı, antitiroid ilaçlar, ANCA, vaskülit

Turkish Medical Journal 2007, 1:159-162

Vaskülit kan damarlarında immünolojik veya inflamatuvar mekanizmalara bağlı gelişen hasar sonucunda ortaya çıkan bir hastalık grubudur. Lökositoklastik vaskülit veya hipersensitivite vaskülit, küçük çaplı damarların tutulduğu bir tablo olup en sık görülen vaskülit formudur. İlaçlar (beta laktam antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, hidralazin, granulosit stimüle edici faktör, cefaclor, minocycline, allopürinol, D-penisilamin, fenitoin, isotretionin ve metotrexate), sistemik bağ doku hastalıkları (romatoid artrit, SLE), enfeksiyonlar (üst solunum yolu enfeksiyonları, AIDS, hepatit A, hepatit B, Hepatit C), bazı kronik hastalıklar (kro-

Abstract

Leucocytoclastic vasculitis is the most common form of cutaneous vasculitic syndromes, it occupies the small vessels. It may appear as a primary form or secondary to drugs, autoimmune diseases and infections. Typical findings are skin lesions like palpable purpura and hemorrhagic vesicles. In this paper we reported two patients. One patient had Graves disease presented initially as vasculitic syndrome and the other one had vasculitic lesions under the propylthiouracil treatment. In both cases perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibody (p-ANCA) was detected. We described these rare forms of leucocytoclastic vasculitic syndromes based on thyrotoxicosis linked to different etiologies.

Key Words: Graves disease, antithyroid drugs, vasculitis, ANCA

nik aktif hepatit), otoimmün hastalıklar ve maligniteler etkenler arasında sayılabilir.¹ Bu bildiride, biri Graves hastalığının ilk belirtisi olarak ortaya çıkan, diğeri propiltiourasil (PTU) kullanımına bağlı gelişen iki lökositoklastik vaskülit olgusu sunulmuştur.

Olgu 1: 40 yaşında bayan hasta, on gündür, önce bacaklarda sonra kollarda ve gövdede gelişen polimorfik, makulopapüler tarzda başlayan, günler içinde üzeri krutlu ülsere lezyonlara dönüşen döküntü yakınması ile Dermatoloji bölümüne başvurdu (Resim 1). Yapılan tetkiklerde ESR: 26 mm/h, CRP: 3 mg/mL, ANA (-), Anti dsDNA (-), p-ANCA (+) (antiMPO +), c-ANCA (-) saptandı. Biyokimyasal parametreler ve tam kan sayımı parametreleri normal sınırlarda olan hastanın yapılan tiroid fonksiyon testlerinde hipertiroidi saptanması üzerine hasta bölümümüze danışıldı. Yapılan tetkiklerde sT3: 12.5 pg/mL (1.57- 4.71), sT4: 4.92 ng/dL (0.85- 1.78),

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Reyhan ERSOY
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,
ANKARA
roersoy@tnn.net

Copyright © 2007 by Türk Tıp Dergisi

Turkish Medical Journal 2007, 1



Resim 1. Bacaklarda polimorfik, makulopapüler, üzeri krutlu ülsere lezyonlar (Olgu 1).

TSH: 0.004 uIU/mL (0.4-4), Tiroglobulin: 117 ng/mL (0-55), AntiTPO Ab: >1000 IU/mL (0-35), AntiTG Ab: 108 IU/mL (0-40) olarak saptandı. Tiroid ultrasonografisi (USG) diffüz hiperplazik tiroid glandı ile uyumlu, tiroid parankimi ise heterojen olarak izlenmekteydi. Tiroid sintigrafisinde diffüz artmış aktivite tutulumu mevcuttu. Radyoaktif iyot (RAI) uptake ölçümleri 4. saatte: %45.4; 24. saatte: %54.3 olarak saptandı. Hastanın bilinen hastalık öyküsü, son bir ay içinde akut enfeksiyon geçirme veya ilaç kullanım öyküsü yoktu. Kültürleri (idrар, kan, boğaz kültürü), B ve C hepatiti, HIV ve VDRL için serolojik testleri ve diğer otoimmün hastalıklara yönelik otoantikör düzeyleri negatifti. Hastaya PTU 3x100 mg ve propranolol 3x20 mg başlandı. Dermatoloji bölümü tarafından yapılan punch biyopsi sonucu lökositoklastik vaskülit ile uyumlu olarak sonuçlandı. Hastaya verilen antitiroid tedavinin ardından yeni lezyon gelişmemesi ve mevcut lezyonların gerilemesi nedeniyle lezyonların Graves hastalığının otoimmün zemininde gelişen vaskülit tablosu olduğu sonucuna varıldı. Hasta halen antitiroid tedavi altında olup, altı aylık takip sürecinde lezyonlar tekrarlamamıştır.

Olgu 2: 44 yaşında bayan hasta, çarpıntı, terleme ve tremor yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Yapılan tetkiklerinde Graves Hastalığı

saptanarak hastaya antitiroid tedavi olarak PTU 3x100 mg başlandı. Tedavinin ikinci haftasında vücutta yaygın ağrılar, bacaklarda yoğun olmak üzere hemorajik zeminde büllöz lezyonlar (Resim 2), pretibial bölge ve göz kapaklarında ödem, idrar renginde koyulaşma gelişen hastanın antitiroid tedavisi kesildi. Metilprednizolon 16 mg/gün başlandı. Tetkiklerde hematüri ile beraber; ESR: 74 mm/h, CRP: 36 mg/mL, ANA (-), Anti dsDNA (-), p-ANCA (+) (anti MPO 2+), c-ANCA (-) (anti-Proteinaz 3), C3: 99.1 (88-201 mg/dL), Protein elektroforezi: Poliklonal Gammaglobulinemi %24.3 (8.4-18.3) ile uyumlu bulundu. Bacaktaki lezyonlardan alınan punch biyopsi, ilaçlara bağlı gelişen "lökositoklastik vaskülit" ile uyumlu idi. Hastanın bilinen sistemik hastalık öyküsü ve PTU dışında ilaç kullanımı yoktu. Alınan kültürler (idrар, kan, boğaz kültürü), B ve C hepatiti, HIV ve VDRL için serolojik testleri negatifti. PTU' in kesilmesinin hemen ardından ciltteki lezyonlar iyileşme eğilimine girdi, hematüri ve ödem klinik olarak düzeldi. Tedavinin kesilmesinden bir hafta sonra ESR ve CRP değerlerinde de belirgin olarak düşme izlendi.

Tartışma

Vaskülitler, kan damarlarının inflamasyonu ve hasarı sonucu oluşan farklı klinikopatolojik durumlardır. Klinik tablo, tutulan damarın çapı, damarın



Resim 2. Bacaklarda hemorajik zeminde büllöz lezyonlar (Olgu 2).

lokalizasyonu ve inflamasyonun genişliğine bağlı olarak farklılıklar gösterir.^{1,2} Vaskülit düşündürülen bazı klinik ve laboratuvar özellikler mevcuttur. Bunlar içinde ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi genel yakınmaların yanı sıra periferik nöropati, proteinüri ve hematüri gibi idrar bulguları, cilt lezyonları (palpabl purpura, livedo retikularis, cilt ülserasyonları), ve serebrovasküler olaylar sayılabilir.³ Vaskülitik sendromların prognozu, tutulan organların hayati önemine göre değişiklik gösterebilir. Cilt lezyonlarının ön planda olduğu hipersensitivite vaskülit nadiren yaşamı tehdit ederken sistemik tutulumlu seyreden Wegener granulomatozunda fulminan bir seyir izlenir.^{1,2} Sunduğumuz olgularda cilt bulguları ön plandaydı. Ayrıca ikinci olgumuzda, ciltteki lezyonlara ek olarak hematüri de gelişmişti.

Vaskülitlerin patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte immünolojik veya inflamatuvar mekanizmaların vaskülit gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Antinükleer antikor (ANA) ve Romatoid faktör (RF) olguların bir kısmında pozitifdir ancak özgünlükleri düşüktür.¹ Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği genellikle orta ve büyük damarların vaskülitlerinde saptanır⁴ ve vaskülitlerde tanılarda değeri oldukça yüksek olarak bildirilmiştir.⁵ Bu antikorun indirekt immunofloresan yöntemiyle belirlenen iki farklı formu bulunmaktadır. Sitoplazmik ANCA (c-ANCA) proteinaz-3, perinükleer ANCA (p-ANCA) myeloperoksidaz ve bakterisidal-geçirgenlik artırıcı proteine karşı oluşur. P-ANCA varlığı daha çok sistemik vaskülitlerde (Wegener granulomatozu, mikroskopik polianjitis, Churg-Strauss sendromu, nekrotizan kresentik glomerülofrit) ve ilaçlara bağlı gelişen vaskülitlerde görülmektedir.^{4,5}

PTU'ya bağlı gelişen vaskülitlerde p-ANCA pozitifliğinin sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir.^{6,7} Literatürde Graves hastalığında p-ANCA pozitifliğinin prevalansı konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Konu ile ilgili literatürdeki en kapsamlı çalışma; 407 Graves hastası, 200 Hashimoto tiroiditi ve 649 normal ötiroid olgunun ANCA varlığı açısından değerlendirildiği bir çalışmadır.⁸ Graves hastalarında ANCA pozitifliği %19.9; Hashimoto tiroiditi hastalarda %8; kontrol grubunda ise %4.6 bulunmuş ve Graves hastalığı olan gruptaki oranın kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla

birlikte yazarlar, ANCA pozitifliğinin hastalıktan çok tedavide kullanılan tionamid grubu ilaçlara bağlı olduğunu ve PTU kullanımının metimazol ve carbimazole göre ANCA gelişiminde daha etkili olduğunu belirtmektedir.

Elli bir Graves hastasının değerlendirildiği bir olgu serisinde daha önce anti-tiroid tedavi almamış 16 hastanın sadece birinde p-ANCA pozitifliği saptanmış; PTU kullanan 25 hastanın 16'da p-ANCA pozitif bulunmuş; metimazol kullanan 10 hastada ise p-ANCA negatif olarak belirlenmiştir.⁹ Sunulan iki olgumuzda da p-ANCA pozitif idi. Olgu 1'de vaskülit açıklayacak başka bir patolojinin saptanmış olması nedeniyle p-ANCA pozitifliğinin Graves hastalığına bağlı olduğu düşünüldü. PTU bağlı gelişen vaskülitli olgumuzda ise aynı zamanda sistemik tutulum mevcuttu.

Lökositoklastik vaskülit tanısı koyulduktan sonra öncelikle etiyolojik neden araştırılıp ortadan kaldırılmalıdır. Tedavi, tutulumun şiddetine göre değişmektedir. Az sayıda deri lezyonu ile sınırlı olgularda etkenin kaldırılması tedavide yeterli olabilir. Yaygın cilt bulguları veya sistemik tutulumlu olgularda ise sistemik kortikosteroidler (prednizolon 40-60 mg/gün başlangıç dozu), immün supresif ilaçlar (azotiopürin 100-250 mg/gün, metotreksat 10-25 mg/hafta veya siklofosfamid 3-5 mg/gün) ve kolşisin 1.2-1.8 mg/gün gibi tedavi seçeneklerinden faydalanılabilir.¹ Olgu 1'de Graves hastalığına yönelik tedavi ile tablo düzelerken, sistemik tutulumu olan Olgu 2'de prednizolon tedaviye eklenmiş, klinik ve laboratuvar düzelmeye sağlanmıştır. Olgular, vaskülit tablosunun tirotoksikoz zemininde farklı etiyolojilerle gelişmesi, iki olguda da p-ANCA pozitifliği ile ilişkili olması ve nadir görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy D, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an International Consensus Conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
2. Calabrese LH, Michael BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology, 1990 classification of hypersensitivity vasculitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1108-18.
3. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660-7.
4. Niles JL. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in the classification of vasculitis. *Annu Rev Med* 1996;47:303-13.

5. Hagen E, Daha M, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardised assays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Intern* 1998;53:743-53.
6. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, et al. Clinical case seminar: anti-thyroid drugs and anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive systemic vasculitis associated with propylthiouracil therapy: report of 2 children with Graves' disease. *J Med Assoc Thai* 2002;85(suppl 4):S1295-302.
7. Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A, Ono K, Narahara N, Yano S. Case of propylthiouracil- induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of the literature. *Clin Nephrology* 1997;47:336-40.
8. Harper L, Chin L, Daykin J, et al. Propylthiouracil and carbimazole associated-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol* 2004;60:671-5.
9. Sato H, Hattori M, Fujieda M. High prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody- positivity in childhood onset Graves' disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4270-3.