

# Metimazole Bağlı Vaskülit Gelişen Hashitoksikozisli Adölesan Hasta

## Vasculitis Caused by Methimazole in an Adolescent Patient with Hashitoxicosis

Derya BULUŞ<sup>1</sup>, Elif YAĞLI<sup>1</sup>, Bahar BÜYÜKKARAGÖZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye



### ÖZ

Birçok ülkede, çocuklarda hipertiroidizmde ilk seçenek tedavi metimazoldür. Metimazol ile tedavi sırasında bazı yan etkiler görülebilir. Sık görülen yan etkiler döküntü, kaşıntı, artralji, bulantı ve tat değişikliğidir. Diğer ciddi yan etkileri Steven Johnson Sendromu, trombositopeni, nötropeni ve vaskülitir. Burada; metimazole bağlı vaskülit gelişen 16 yaşındaki kız hastayı tartışacağız. Hastamızda metimazole bağlı vaskülit tedaviden sonraki birinci ayda görülmüştür. Vaskülit semptomları tedavi kesiminden sonra hızlıca kaybolmuştur. Vaskülit metimazolün ağır bir yan etkisidir ve tedavi kesilmesini gerektirmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Adölesan, Hipertiroidi, Metimazol, Vaskülit

### ABSTRACT

Methimazole therapy is the first-line treatment in children with hyperthyroidism in many countries. Treatment with methimazole may be accompanied by side effects. Common side effects include rash, pruritus, arthralgia, nausea, and reduced taste. Other serious side effects include the Stevens-Johnson Syndrome, thrombocytopenia, neutropenia, and vasculitis. Here, we report a 16-year-old girl with methimazole-induced vasculitis. The onset of vasculitis in our patient was one month after the initiation of methimazole therapy. The symptoms of vasculitis disappeared rapidly following cessation of treatment. Vasculitis is a serious side effect of methimazole and is an indication for prompt cessation of treatment.

**Key Words:** Adolescent, Hyperthyroidism, Methimazole, Vasculitis

### GİRİŞ

Çocuklarda Hashimoto tiroiditi insidansı graves hastalığına göre daha yüksektir. Hashimototiroiditi genellikle asemptomatiktir, tesadüfen biyokimyasal tetkikler sırasında tanı alırlar (1). Sıklıkla hipotiroidizm ile uyumlu laboratuvar bulguları vardır. Nadiren tiroid hücrelerindeki inflamatuvar yıkıma bağlı hashitoksikoz ile başvurabilirler. Hashitoksikozda hastalar asemptomatik olabileceği gibi tirotoksikozla bağlı klinik bulgular (çarpıntı, kilo kaybı, yorgunluk...) ile de başvurabilirler (2,3). Hashitoksikozda tiroidperoksidaz antikor (anti-TPO) ve tiroglobulin antikor (anti-TG) düzeyi yüksek bulunur (2). Tedavide hipertiroidizme yönelik çocuklarda ilk seçenek antitiroid ilaç metimazoldür. Metimazolün sık görülen yan etkileri cilt reaksiyonları ve artralji iken daha ağır ve nadir görülen yan etkileri ise agranülositoz, hepatit ve vaskülitir (4,5).

Burada hashitoksikoz nedeni ile takip edilen ve metimazol tedavisi sırasında vaskülit gelişen hastayı tartışacağız.

### OLGU

On altı yaşında kız hasta, son bir aydır belirginleşen kilo kaybı, çarpıntı ve halsizlik şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. Bilinen hastalığı olmayan ve ilaç kullanım öyküsü bulunmayan hastanın fizik muayenesinde; vücut ağırlığı 52 kg (25-50 p), boy: 165 cm (50-75 p) kan basıncı: 110/80 mmHg, nabız: ritmik, 120/dk'di. İnce tremoru ve simetrik diffüz büyümüş palpabl tiroid bezi vardı. Ekzoftalmusu olmayan hastanın diğer sistem muayeneleri de normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde, serum sT3:13.4 ng/ml ve sT4:7.61 ng/ml düzeyi yüksek, Tiroidstimulan hormon (TSH):0.02 mIU/L düzeyi baskılıydı. Tiroid peroksidaz antikor

(anti-TPO) 270 (+) (< 34 IU/ml), tiroglobulin antikor (anti TG): 330 (+) (< 4 U/L), TSH reseptör antikor (TRAB) negatifti. Tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Tiroid ultrasonografisinde, sağ tiroid volümü 10 mm<sup>3</sup>, sol tiroid volümü 11 mm<sup>3</sup> olup her iki lob heterojen, psödonodüler görünümde ve vaskülarite belirgin olarak artmıştı. Hashitoksikoz tanısı ile metimazol 2x10mg (0.4 mg/gün) başlandı ve taşikardisi olması nedeni propranolol 1x40 mg olarak tedaviye eklendi. Tedavinin birinci ayının sonunda el parmak eklemlerinde şişlik, döküntü ve ağrı şikayeti ile polikliniğe başvurdu. Fizik muayenesinde ateş 38° C (aksiller), bilateral el parmaklarında döküntü, şişlik ve kızarıklık saptandı (Şekil 1). Çocuk nefroloji ile konsülte edilen hastada ön planda metimazole bağlı vaskülit olabileceği düşünüldü ve bu ön tanıya yönelik tetkikleri tamamlandı. Beyaz küresi 7300/μL, nötrofil sayısı 4250 /μL; CRP: 3.67 mg/dl (<0.4) Sedimentasyon hızı: 56 mm/saat, anti nükleer antikor (ANA): 120 (<40), anti nötrofilsitoplazmik antikor (ANCA): (-), romatoid faktör (-)'di. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal. Sekonder metimazol tedavisine ikincil vaskülit düşünülen hastada metimazol kesildi, nonsteroid antiinflamatuvar tedavi başlandı. Bir hafta sonraki kontrolünde şikayetlerinin gerilediği tespit edildi. Ek klinik sorunu olmayan hasta tiroid hormonlarının (sT3:4.86 ng/ml, sT4: 1.75 ng/ml, TSH: 0.76 mIU/L) ötiroid düzeyde olması dolayısıyla ilaçsız olarak izleme alındı.

## TARTIŞMA

Metimazole bağlı vaskülit metimazol tedavisinin nadir görülen bir yan etkisidir. Hastamızda metimazol tedavisinden sonra vaskülit gelişmiş, sedimentasyon, CRP düzeyi yükselmiş, ANA düzeyi pozitifleşmiş ve tedavi kesilmesi ile vaskülitte ait tüm klinik ve laboratuvar bulgularında düzelmeye gözlenmiştir.

En sık kullanılan tionamid grubu antitiroid ilaçlar propiltiourasil ve metimazoldur. Tionamid kullanımı ile en sık görülen yan etkiler döküntü, kaşıntı, ilaç ateşi, artralji ve lenfadenopatidir. Daha nadiren kolestatik sarılık, hepatit, vaskülit, hipergamaglobulinemi ve hematolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Artralji, artrit, döküntü ve vaskülit gibi yan etkiler propiltiourasil tedavisinde metimazol tedavisine göre daha fazla görülmektedir (6,7). Amerikan Tiroid Birliği (ATA) kılavuzuna göre çocuklarda ve adölesanlarda ilk tercih tionamid tedavisi metimazoldür ve başlangıç dozu 0.2-0.5 mg/kg/gündür (6). Hastamıza 0.4 mg/gün metimazol tedavisi başlanmıştır.

Metimazole bağlı vaskülit literatürde nadir bildirilmiştir. İlk olarak 1995 yılında Kawachi ve ark. (8) metimazole bağlı vaskülit tanımlamıştır. 1999 yılında Gunton ve ark. (9) çalışmasında 27 tane antitiroid ilaca bağlı vaskülitin sadece 1 tanesi metimazole bağlı bildirilmiştir. Metimazole bağlı gelişen vaskülitin karakteristik özellikleri; semptom ve bulguların tedaviden sonra ortaya çıkması ve tedavi kesimi ile bulguların azalması ve kaybolmasıdır. Vaskülit tanısı konulduktan sonra sistemik tutulum olmadan hemen tedavi kesilmeli ağır olgularda gerekirse steroid



**Şekil 1:** Olgunun bilateral el parmaklarında döküntü, şişlik ve kızarıklık görünümü.

ve immünsüpresif tedavi eklenmelidir (10). Olgumuzda tedavi kesilmesinden sonra bulgular azalmış ve antiinflamatuvar tedavi ile hastamızın bulguları tamamen düzelmiştir

Ploegstra ve ark. (11) ile Nihei ve ark. (12) olgularında metimazol tedavisine bağlı poliartrit tedavinin birinci ayında ortaya çıkmıştır. Olgumuzda benzer şekilde tedavinin birinci ayının sonunda vaskülit bulguları ortaya çıkmıştır. Bu nedenle metimazol tedavisi sırasında yan etkiler açısından özellikle tedavinin ilk 1. ayında dikkatli olunmalı ve hasta yakın takip edilmelidir.

Sonuç olarak, metimazol hipertiroidinin tedavisinde ilk seçenek tedavi olarak kullanılmakta ve nadir de olsa önemli yan etkiler görülebilmektedir. Bu olgu aracılığı ile metimazol tedavisi sırasında görülebilecek ateş, döküntü, artralji, myalji gibi klinik bulgularında metimazole bağlı vaskülit açısından dikkatli olunması gerektiği vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. A Fava, R Oliverio, S Giuliano, G Parlato, A Michniewicz, A Indrieri, et al. Clinical evolution of autoimmune thyroiditis in children and adolescents. *Thyroid* 2009;19:361-7.
2. Nabhan ZM, Kreher NC, Eugster EA. Hashitoxicosis in children: Clinical features and natural history. *J Pediatr* 2005;146:533-6.
3. Wasniewska M, Corrias A, Salerno M, Lombardo F, Aversa T, Mussa A. Outcomes of children with hashitoxicosis. *Horm Res Paediatr* 2012;77:36-40.
4. Burch HB, Burman KD, Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4549-58.
5. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905-17.
6. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, et al; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 2011;21:593-646.

7. Yamashita S, Amino N, Shong YK. The American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis guidelines: View points from Japan and Korea. *Thyroid* 2011;21:577-80.
8. Kawachi Y, Nukaga H, Hoshino M, Iwata M, Otsuka F. ANCA associated vasculitis and lupus like syndrome caused by methimazole. *Clin Exp Dermatol* 1995;20:345-7.
9. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, Mc Elduff A. Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:13-6.
10. Ahmed K, Rao S, Simha V. Anti neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis in a patient with Grave's Disease: Cross-reaction between propylthiouracil and methimazole. *Endocr Pract* 2010;16:449-51.
11. Ploegstra WM, Boontje RP, Kamps AW. Arthritis associated with antithyroid therapy in a 15-year-old girl. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2011;16:98-101.
12. Nihei H, Tada H, Naruse Y, Izawa M, Kato M, Okuno H et al. Polyarthritits caused by Methimazole in two Japanese patients with graves disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5:270-2.