

# ANTITHYROID DRUGS – A NECESSARY RISK

## ANTITIROIDIENELE DE SINTEZĂ - UN RISC NECESAR

Carmen Sorina Martin<sup>1</sup>, Cristina Șerbănescu<sup>2</sup>, Alexandra Nilă<sup>3</sup>,  
Liliana Popa<sup>4</sup>, Călin Giurcăneanu<sup>5</sup>, Simona Fica<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Asist. Univ. Dr., Spitalul Universitar de Urgență Elias, Secția de Endocrinologie, Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice; Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, Departamentul Endocrinologie; București, România; <sup>2</sup> Dr., Spitalul Universitar de Urgență Elias, Secția de Endocrinologie, Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice; București, România; <sup>3</sup>Dr., Spitalul Universitar de Urgență Elias, Secția de Endocrinologie, Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice; București, România; <sup>4</sup> Dr., Spitalul Universitar de Urgență Elias, Sectia Dermatologie; București, România; <sup>5</sup> Prof. Univ. Dr., Spitalul Universitar de Urgență Elias, Secția Dermatologie; Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, Departamentul Dermatologie; București, România; <sup>6</sup> Prof. Univ. Dr., Spitalul Universitar de Urgență Elias, Secția de Endocrinologie, Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice; Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, Departamentul Endocrinologie; București, România

### Corresponding author:

Simona Fica, Bd. Mărăști nr 17, sector 1, București, România  
E-mail: simonafica@yahoo.com

### Open Access Article

## Abstract

### Keywords:

Graves disease,  
antithyroid drugs,  
adverse reactions,  
dapsona

**Background.** Antithyroid drugs are associated with minor adverse effects such as urticaria. Dapsone presents notable results treating dermatologic afflictions such as drug-induced dermatosis.

**Case report.** We present the case of a 56 year old woman diagnosed with Graves disease in October 2005, who developed polypharmacological intolerance to antithyroid drugs. She presented in our clinic in November 2005 with weight loss, weakness, insomnia, anxiety, generalised urticarian eruption, facial oedema. Chronic urticaria unresponsive to steroids and antihistaminics diagnosis was established and a combined treatment of Dapsone, antihistaminics, steroids and Thyrozol was decided. As a result, favorable evolutions of the urticarian syndrome and euthyroid status were obtained.

**Conclusions.** Antithyroid drugs can lead to severe, difficult to manage, allergic reactions. Dapsone can be an efficient and safe option for patients showing chronic severe urticaria resistant to antihistamines.

## Rezumat

### Cuvinte-cheie:

Boala Graves,  
antitiroidiene de  
sinteză, reacții adverse,  
dapsonă

**Introducere.** Antitiroidienele de sinteză sunt asociate cu efecte adverse minore precum urticaria. Dapsona prezintă rezultate remarcabile în tratamentul unor boli dermatologice precum dermatozele asociate cu alergii medicamentoase.

**Prezentare caz.** Prezentăm cazul unei paciente de 56 ani, diagnosticată cu boala Graves în octombrie 2005, care a dezvoltat intoleranță polifarmacologică la antitiroidiene de sinteză de la debutul tratamentului. În noiembrie 2005 s-a prezentat în clinica noastră pentru scădere ponderală, astenie fizică, insomnie, anxietate, erupție cutanată urticariană generalizată, edeme palpebrale. S-a stabilit diagnosticul de urticarie cronică acutizată nonresponsivă la tratament antihistaminic și corticosteroid și s-a decis asocierea terapiei cu dapsonă, permițând continuarea tratamentului cu Thyrozol, cu evoluție favorabilă a sindromului urticarian și obținerea eutiroidiei.

**Concluzii.** Antitiroidienele de sinteză pot duce la apariția unor reacții alergice severe, greu de controlat terapeutic. Dapsona poate fi o opțiune sigură și eficientă pentru pacienții cu urticarie cronică severă non-responsivă la antihistaminice.

### Cite this article:

Carmen Sorina Martin,  
Cristina Șerbănescu, Alex-  
andra Nilă, Liliana Popa,  
Călin Giurcăneanu, Simona  
Fica, Antithyroid drugs – A  
necessary risk. RoJCED  
2014; 1(1):20-23.

## Introducere

Hipertiroidia este o afecțiune frecventă ce apare la 2% dintre femei și 0,2% dintre bărbați. Boala Graves (BG) se caracterizează prin gușă difuză și hipertiroidism, care pot fi însoțite de oftalmopatie și rareori de dermopatie infiltrativă pretibială și acropatie. BG este una dintre cele mai frecvente boli tiroidiene, reprezentând 50-80% din cauzele de tireotoxicoză. Tratatamentul medicamentos al hipertiroidiei constă în administrarea antitirodianelor de sinteză (ATS), reprezentate de carbimazol, metimazol și propiltiouracil (PTU)<sup>(1,2)</sup>.

ATS sunt asociate cu efecte adverse minore precum urticarie, artralgie, tulburări gastrointestinale, ce apar la 5% din pacienți. De obicei, urticaria se poate trata cu antihistaminice și nu necesită întreruperea tratamentului ATS. Rar, aceste reacții pot fi severe și, deoarece există reactivitate încrucișată, în 50% din cazuri, se recomandă o altă metodă terapeutică, precum terapia cu iod radioactiv sau chirurgia<sup>(3-6)</sup>. Au fost descrise în literatură, după administrarea de ATS, cazuri de apariție a vasculitei cu manifestări cutanate, cu substrat imunologic, însă fără a îndeplini criteriile de Lupus, ce poate fi fatală. Poate apărea la orice grupă de vârstă, indiferent de tipul ATS și doză. În acest caz tratamentul constă în administrarea de glucocortizi în doze mari pentru o perioadă scurtă de timp<sup>(7)</sup>.

Dapsona (4-4'-diaminodifenilsulfona) este un antibiotic din clasa suflonamidelor cu efect bacteriostatic a cărei utilizare principală o reprezintă tratamentul leprei, dar este utilizată cu succes într-o multitudine de alte boli dermatologice, precum vasculite, lupus eritematos, dermatita herpetiformă, pemfigoid, sindrom urticarian vasculitic, mușcăături de insecte, dermatoze mediate prin IgA asociate cu alergii medicamentoase<sup>(8-10)</sup>.

Raportăm cazul rar al unei paciente cu BG care a prezentat reacții adverse cutanate severe la antitirodianele de sinteză, controlate terapeutic după asocierea dapsoniei la tratamentul antihistaminic și antiinflamator steroidian.

## Prezentare de caz

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 56 ani, diagnosticată cu BG în octombrie 2005 [TSH=0.09  $\mu$ UI/ml (N: 0.49-4.67), FT4=1.9 ng/ml (N: 0.71-1.85)] pentru care a primit tratament cu carbimazol 20 mg/zi, întrerupt după 10 zile din cauza apariției unei erupții alergice maculopapuloeritematoase, pruriginoase, cu edeme palpebrale, erupție care se menține de șase săptămâni cu evoluție ondulantă, în pofida tratamentului antihistaminic cu fexofenadină 120 mg/zi și diclorhidrat de cetirizină 10 mg/zi. S-a internat în noiembrie 2005 în secția noastră,



**Figura 1.** Leziuni eritematoedematoase la nivelul membrelor inferioare și abdomenului (colecție proprie)

prezentând scădere ponderală aproximativ 12 kg în ultimele 3 luni, astenie fizică, insomnie, anxietate, tremor periferic, erupție cutanată urticariană generalizată (Figura 1), edeme palpebrale.

Aspectul ecografic tiroidian ce descrie tiroida hipoecogenă, neomogenă, cu circulație crescută la examenul Doppler, împreună cu rezultatele analizelor hormonale: TSH = 0.001  $\mu$ UI/ml, FT4 = 3.14 ng/dl, TT3 = 3.85 ng/ml (N: 0.79-1.49), ATPO = 382 UI/ml (N: 0.0-12) au stabilit diagnosticul de BG. S-a încercat inițierea tratamentului cu Propiltiouracil întrerupt după 2 zile din cauza accentuării erupției urticariene, ulterior s-a introdus Thyrozol 40 mg/zi. În urma consultului dermatologic s-a diagnosticat urticarie cronică în puseu acut cu recomandarea continuării tratamentului antihistaminic și asocierea corticoterapiei sistemice, inițiate cu

hemisuccinat hidrocortizon (HSHC) 200 mg/zi i.v., ulterior Dexametazonă 8 mg/zi, iar apoi Prednison 50 mg/zi în doze descrescătoare. Sub acest tratament evoluția sindromului urticarian a fost bună, permițând continuarea tratamentului cu Thyrozol. S-a recomandat efectuarea serologiei pentru *Toxocara* și *Toxoplasma*, cu rezultate negative. S-a exclus existența unui focar infecțios.

La o săptămână de la externare a prezentat reacutizarea alergiei, s-a prezentat într-un serviciu teritorial de dermatologie unde s-a decis întreruperea tratamentului cu Thyrozol și continuarea tratamentului cu prednison și antihistaminice.

A revenit în clinica noastră după 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu Thyrozol, prezentând erupție urticariană generalizată însoțită de prurit, edeme palpebrale, crampe musculare, pluriartralgii. S-a diagnosticat urticarie cronică acutizată rezistentă la tratament și, la recomandarea medicului dermatolog, s-a decis asocierea Disulone (dapsonă) 100 mg/zi. A fost reintrodus și bine tolerat Thyrozol 20 mg/zi, la valori hormonale de FT4 = 1.77 ng/dl și TT3 = 3.03 ng/ml. Tratamentul cu dapsonă a dus la ameliorarea până la dispariție a erupției urticariene după o săptămână și a fost menținut până în martie 2006, când, având în vedere obținerea eutiroidiei (FT4 = 1.22 ng/dl, TT3 = 0.91 ng/ml), s-a administrat radioiodoterapie cu 8 mCi 131I. Tratamentul glucocorticoid a fost redus progresiv și s-a menținut pe termen lung tratamentul antihistaminic.

În iunie 2006 s-a prezentat pentru reevaluare, clinic și paraclinic hipotiroidiană (TSH = 21.9 μUI/ml, FT4 = 0.51 ng/dl). S-a inițiat terapia de substituție hormonală cu levotiroxină. Pacienta continuă să fie urmărită anual, fiind eutiroidiană sub tratament substitutiv cu levotiroxină 100 μg/zi și fără recidivă a urticariei.

## Discuții

Reacțiile adverse cutanate reprezintă unele dintre cele mai frecvente efecte secundare ale medicamentelor, complicând 1-3% din tratamentele efectuate în spital<sup>(11,12)</sup>. Ele desemnează orice tulburare a structurii și/sau funcției tegumentelor sau mucoaselor induse de consumul unui medicament, indiferent de mecanismul de producere. Femeile sunt mai frecvent afectate decât bărbații. Dat fiind consumul mai mare de medicamente, incidența efectelor secundare cutanate este mai ridicată la vârstnici<sup>(13)</sup>. O serie de alți factori ce țin de gazdă pot crește riscul de apariție a reacțiilor cutanate la medicamente (infecții virale, variații genetice ale metabolizării medicamentelor, afecțiuni sistemice, precum colagenoze, insuficiența hepatică sau renală etc.).

75-80% dintre reacțiile adverse la medicamente sunt previzibile și se produc prin mecanisme neimunologice (efecte farmacologice, toxice, interacțiuni cu alte medicamente, supradozaj), în timp ce 20-25% sunt imprezibile, o parte având substrat imunologic<sup>(14)</sup>. Acestea din urmă reprezintă reacții de hipersensibilitate, responsabile de 5-10% din efectele adverse ale medicamentelor<sup>(15)</sup>.

Cel mai adesea, reacțiile cutanate la medicamente au la bază mecanisme imunologice. Ele îmbracă aspecte clinice variate, în special de rash maculo-papulos, urticarie și/sau angioedem, eritem fix postmedicamentos și eritem polimorf<sup>(16)</sup>. 0,1% dintre reacțiile adverse cutanate la medicamente dezvoltate în spital sunt severe, amenințătoare de viață<sup>(17)</sup>. Marea majoritate, însă, sunt blânde și se remit o dată cu sistarea administrării medicamentului incriminat. Virtual, orice medicament poate induce reacții adverse cutanate, grupele de medicamente cel mai frecvent incriminate fiind antibioticele, anticonvulsivantele și antiinflamatoarele nesteroidiene<sup>(18)</sup>. Deși, mult mai rar, tratamentul cu ATS se poate asocia, de asemenea, cu o serie de efecte adverse cutanate. În cele mai multe cazuri acestea sunt reprezentate de erupții urticariene sau maculo-papuloase ușoare<sup>(6)</sup>.

Este esențială stabilirea legăturii de cauzalitate între ATS și manifestările cutanate. Etiologia post-medimentoasă a unei erupții cutanate nu poate fi stabilită cu certitudine pe baza examenului clinic și histopatologic, iar testele in vivo și in vitro disponibile au utilitate limitată. Precum în cazul prezentat, recidiva leziunilor cutanate la readministrarea medicamentului oferă argumentul decisiv, impunând interzicerea utilizării de produși din clasa respectivă de medicamente. Totuși, există adesea o reactivitate încrucișată între clase diferite de medicamente, ceea ce ridică reale probleme de abordare terapeutică. Acesta este cazul ATS, reactivitatea încrucișată între tioimidazoli și propiltiouracil fiind întâlnită în aproximativ 50% din cazuri<sup>(3)</sup>.

În situația în care medicamentul incriminat este indispensabil, poate fi indusă toleranța imună prin administrarea unor doze mici de medicament la intervale fixe până la obținerea dozei terapeutice. Procedura de desensibilizare se aplică reacțiilor IgE mediate și reacțiilor anafilactoide.

Atunci când desensibilizarea nu este posibilă și reacția cutanată nu este severă, amenințătoare de viață, tratamentul concomitent cu antihistaminice anti-H1 și glucocorticoizi sistemici poate diminua într-o manieră semnificativă amploarea leziunilor cutanate, permițând continuarea administrării medicamentului. În cazul pacientei noastre, în absența unui protocol standardizat de desensibilizare la ATS, s-a decis administrarea de

premedicație constând în antihistaminice antiH1 nesedative orale și glucocorticozi sistemici și reluarea tratamentului cu Thyrozol. Această măsură nu a dus, însă, la controlul urticariei.

În această situație s-a recurs la o triplă asociere medicamentoasă, incluzându-se în schema terapeutică dapsona, tratament de a treia linie utilizat în cazurile de urticarie cronică refractară la tratamentele convenționale. Leziunile urti-cariene s-au remis la scurt timp după inițierea tratamentului cu dapsonă. Pacienta a continuat tratamentul cu Thyrozol fără a mai dezvolta erupții urticariene sau reacții alergice de altă natură.

Deși nu poate fi precizat mecanismul exact prin care dapsona a ajutat la inducerea toleranței la Thyrozol, este bine cunoscut faptul că, în plus față de proprietățile sale antimicrobiene, exercită efecte antiinflamatorii și imunomodulatorii complexe. Dintre acestea, menționăm diminuarea infiltrării neutrofile și/ sau eozinoflice cutanate, inhibarea mieloperoxidazei și peroxidazei eozinoflice și scăderea producției de specii reactive de oxigen<sup>(20)</sup>. Dapsona determină, de asemenea, scăderea adezivității neutrofilelor, inhibă chemotactismul pentru neutrofile și reduce producția și activitatea prostaglandinelor și leucotrienelor<sup>(20,21)</sup>.

Dapsona s-a dovedit, așadar, o alternativă de tratament eficientă și sigură ce trebuie avută în vedere în cazurile de urticarie cronică refractară. Eficiența sa în urticaria cronică a fost confirmată de o serie de studii<sup>(19,22,23)</sup>. Tratamentul este în general bine tolerat, dar se poate complica cu o serie de reacții adverse, cel mai adesea de ordin hematologic

(methemoglobinemie și anemie hemolitică, în special la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază). Sunt necesare studii suplimentare pentru elucidarea mecanismelor sale de acțiune în afecțiunile imunologice.

## Concluzii

ATS pot duce la apariția unor reacții alergice severe, greu de controlat terapeutic. Reacțiile alergice cutanate precum urticaria sunt rareori grave și rezistente la administrarea de glucocorticoizi. În cazul prezentat, după asocierea dapsoniei, un bacteriostatic cu multiple efecte sistemice și locale, reacția alergică severă la ATS ce nu a putut fi controlată cu antihistaminice și glucocorticoizi s-a remis complet într-o săptămână.

### Abrevieri

ATS = antitirodine de sinteză


BG = boala Graves

HSCH = hidrocortizon hemisuccinat

PTU = propiltiouracil

## Consimțământ informat

Pentru această prezentare de caz a fost obținut consimțământul informat în scris al pacientei.

 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 Unported License. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in the credit line; if the material is not included under the Creative Commons license, users will need to obtain permission from the license holder to reproduce the material. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Bibliografie

1. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *EJE*. 2005; 15:489-498.
2. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *NEJM*. 2002; 330:1731-1738.
3. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *NEJM*. 2005; 352:905-917.
4. Meyer-Gessner M, Benker G, Olbricht T, et al. Nebenwirkungen der antithyreoidalen Therapie der hyperthyreose. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 1989; 114:166-171.
5. Ducornet B, Duprey J. Effects secondaires des antithyroïdiens de synthèse. *Ann. Med. Interne*. 1988; 139:410-431.
6. Cooper DS. The side effects of antithyroid drugs. *Endocrinologist*. 1999; 9:457-476.
7. Wing SS, Fantus IG. Adverse immunologic effects of antithyroid drugs. *CMAJ*. Jan 15, 1987; 136(2): 121-127.
8. Coleman MD, Scott AK, Breckenridge AM, Park BK. The use of cimetidine as a selective inhibitor of dapsona N-hydroxylation in man. *Br. J. Clin. Pharmacol*. Nov 1990; 30(5): 761-767.
9. Kannan G, Vasanthi J, Vanitha RN, Thennarasu P, Kousalya K, Anuradha P, Umamaheswara RC. Drug Usage Evaluation of Dapsone. *Indian J. Pharm. Sci*. 2009 Jul-Aug; 71(4): 456-460.
10. Zhu Isabel Y, Stiller J Matthew. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *JAAD*. September 200, 45(3): 420-434.
11. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001; 137:765-70.
12. Craig KS, Edward WC, Anthony AG. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev*. 2001; 53:357-79.
13. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol*. 2008 Jan-Mar; 53(1): 2-8.
14. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. Joint Taskforce on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999; 83:665-700.
15. DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*. 1997; 278:1895-906.
16. Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous reactions to drugs. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 5th ed. McGraw-Hill: New York; 1999. pp. 1634-42.
17. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331:1272-85.
18. Chatterjee S, Ghosh AP, Barbhuiya J, Dey SK. Adverse cutaneous drug reactions: A one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol*. 2006; 38:429-31.
19. Cassano N, D'Argento V, Filotico R, Vena GA. Low-dose dapsona in chronic idiopathic urticaria: preliminary results of an open study. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(3):254-255
20. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014; 306(2):103-124.
21. Begon E, Chosidow O, Wolkenstein P. Disulone. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131(12):1062-1073.
22. Engin B, Ozdemir M. Prospective randomized non-blinded clinical trial on the use of dapsona plus antihistamine vs. antihistamine in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(4):481-486.
23. Noda S, Asano Y, Sato S. Long-term complete resolution of severe chronic idiopathic urticaria after dapsona treatment. *J Dermatol* 2012; 39(5):496-497.