

URTICARIA CRONICA CON ALTERACIONES DE LA FUNCION TIROIDEA Y ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA TIROIDEA

DIEGO S. FERNANDEZ ROMERO, ALEJANDRO MALBRAN

Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen La urticaria crónica es una enfermedad frecuente, caracterizada por la presencia de ronchas y/o angioedema con una duración superior a las 6 semanas. En un número importante de pacientes se comporta como una enfermedad autoinmune asociada frecuentemente con alteraciones en la función tiroidea y con la presencia de anticuerpos antitiroideos. Presentamos una serie de 70 pacientes consecutivos con diagnóstico de urticaria crónica a los cuales les investigamos la función tiroidea y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. Siete (10%) tenían diagnóstico de enfermedad tiroidea previa al momento de la consulta. A los 63 pacientes restantes se les estudió los niveles de tirotrófina sérica, 11 de los cuales (17%) presentaron valores anormales, que sumados a los 7 con enfermedad previa llegan a 18 (26%) con función tiroidea alterada. A 61 pacientes se les investigó anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, 22 (36%) fueron positivos. De 57 pacientes sin diagnóstico de patología tiroidea previa al momento de la consulta por urticaria, a los que se les estudió tanto los niveles de tirotrófina sérica como la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, 24 (42%) presentaron alguno de los estudios alterados. El alto porcentaje de alteraciones tiroideas en nuestra serie de pacientes resalta la necesidad de estudiar la función tiroidea y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en pacientes con urticaria crónica.

Palabras clave: urticaria crónica, tiroiditis, anticuerpos, antiperoxidasa tiroidea

Abstract *Chronic urticaria with alterations of the thyroid function and thyroid peroxidase antibodies.*

Chronic urticaria is a frequent pathology, characterized by the presence of hives and/or angioedema lasting longer than 6 weeks. In an important number of patients it behaves as an autoimmune illness, frequently associated with alterations in thyroid function and thyroid antibodies. We herein describe a consecutive series of 70 patients with a diagnosis of chronic urticaria. Seven (10%) had a diagnosis of thyroid illness previous to their first consultation. Thyroid function and thyroid antibodies were studied in the remaining 63 patients by measuring the level of serum thyrotropin and the titer of peroxidase antibodies. Abnormal thyrotropin levels were detected in 11 (17%) patients, who in conjunction with the 7 patients with previous thyroid illness, add up to 18 (26%) with altered thyroid function. From 61 patients who were tested for thyroid peroxidase antibodies, 22 (36%) were positive. Of 57 patients without a diagnosis of previous thyroid disease, in whom both the levels of serum thyrotropin and the presence of thyroid peroxidase antibodies had been studied, 24 (42%) presented at least one altered study. Given the high percentage of thyroid alterations in our series of patients, it seems clinically relevant to study the thyroid function and the presence of thyroid peroxidase antibodies in patients with chronic urticaria.

Key words: chronic urticaria, thyroiditis, thyroid peroxidase, antibodies

La urticaria crónica (UC) es una enfermedad frecuente, caracterizada por la presencia de ronchas y/o angioedema con una duración superior a las 6 semanas¹. En un número importante de pacientes su etiología es desconocida, mientras que en el 35 al 40% se aíslan autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra la cadena alfa del receptor Fc de alta afinidad para la IgE (FcεRIα)

y en el 5 al 10% contra la IgE asociada a la membrana de basófilos y mastocitos^{2, 3}, comportándose, en estos casos, como una enfermedad autoinmune⁴.

La tiroiditis autoinmune es la enfermedad autoinmune específica de órgano más común, asociada frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes⁵. Su prevalencia en la población general es del 3 al 10%^{6, 7, 8}, y desde que Leznoff y col la informaron en el 12 al 14% de los pacientes con UC, es considerada la única enfermedad claramente asociada a la UC^{6, 7, 9}. Dada esta asociación decidimos estudiar la función tiroidea a un grupo de 70 pacientes consecutivos con UC a los que se les interrogó específicamente sobre sus antecedentes de enfermedad tiroidea actual y se les determinó el nivel de

Recibido: 19-VIII-2004

Aceptado: 3-III-2005

Dirección Postal: Dr. Diego S. Fernández Romero, Peña 2562, 1425 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54 -11) 4745-8788

e-mail: fdromero@intramed.net.ar

tirotrófina sérica (TSH) y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (ATPO) como marcador de tiroiditis autoinmune.

Materiales y métodos

El estudio incluyó a 70 pacientes consecutivos, mayores de 16 años, que consultaron a nuestro servicio por urticaria, con o sin angioedema, a los cuales se les realizó el diagnóstico de UC. Se consideró con UC a todos aquellos pacientes que presentaron lesiones urticarianas (ronchas) con o sin angioedema, con una frecuencia de por lo menos cinco veces por semana y con, por lo menos, seis semanas de evolución. Se excluyeron todos los pacientes con urticaria asociada a agentes físicos, alimentos o drogas.

A 63 de los 70 pacientes se les determinó el nivel de TSH por electroquimioluminiscencia (ECLIA) utilizando un equipo *Elecys TSH*, Roche y un procesador automático *ELECSYS 1010*. Se tomaron como límites normales los señalados en el inserto del producto: 0.27–4.2 µUI/ml. A los 7 pacientes restantes no se les determinó el nivel de TSH, ya que tenían diagnóstico de enfermedad tiroidea previa al momento de la consulta por urticaria y estaban en seguimiento y tratamiento por su enfermedad. Para el análisis de este estudio consideramos alterada la función tiroidea en aquellos pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo o hipotiroidismo previo al momento de la consulta por urticaria, o en aquellos en los que los niveles de TSH detectados posteriormente al diagnóstico de UC fueran anormales.

En 61 de los 70 pacientes se investigó la presencia de ATPO. La detección en el suero de ATPO se realizó utilizando un equipo de *ECLIA Elecsys Anti-TPO*, Roche y un procesador automático *ELECSYS 1010*. Se tomaron como valores normales los señalados en el inserto del producto: menor a 5 UI/ml. Se consideró positivos a todos los pacientes que presentaron valores mayores a 5 UI/ml.

En 57 de los 70 pacientes evaluados, se estudiaron tanto el nivel de TSH como la presencia de ATPO.

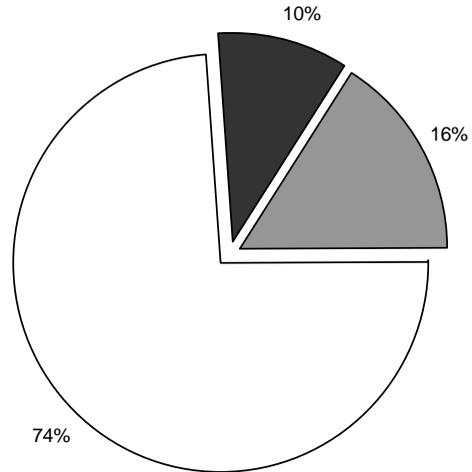
A ningún paciente se le investigó la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG dirigidos contra la cadena alfa del receptor Fc, ni la presencia de autoanticuerpos de alta afinidad para la IgE (FcεR1α) para este trabajo por carecer de utilidad clínica^{4, 9}.

Resultados

Cincuenta de los pacientes eran mujeres y 20 hombres con una relación femenino/ masculino de 2.5. La edad media fue de 41 años y el rango de 16 a 78 años.

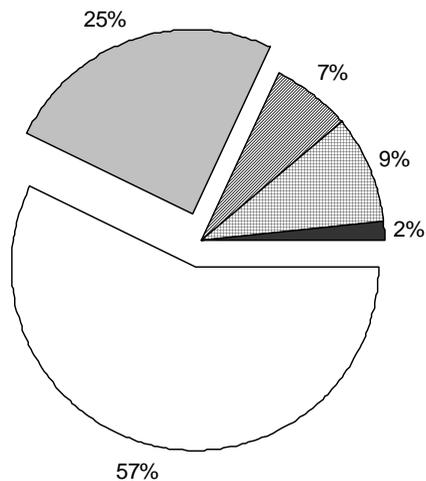
De los 70 pacientes estudiados, 7 (10%) tenían diagnóstico de enfermedad tiroidea previa al momento de la consulta, 4 con diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow autoinmune y 3 con diagnóstico de hipotiroidismo por tiroiditis de Hashimoto.

A los 63 pacientes restantes se les estudió la función tiroidea mediante la determinación de los niveles de TSH, 11 de los cuales (17%) presentaron valores anormales, 10 (16%) con niveles por encima de los normales (hipotiroidismo) y 1 (2%) con niveles por debajo de los normales (hipertiroidismo). Los pacientes con TSH anormal tenían una edad media de 43.6 con un rango de 16 a 62 años.



□ TSH normal ■ Enfermedad tiroidea previa ▒ TSH alterada

Fig. 1.– Evaluación de la función tiroidea en 70 pacientes con diagnóstico de urticaria crónica. Siete pacientes (10%) presentaban enfermedad tiroidea previa al diagnóstico de urticaria crónica, a los 63 restantes se les estudió la función tiroidea mediante la determinación de los niveles de tirotrófina sérica (TSH).



□ TSH normal ATPO neg. ▒ TSH alta ATPO neg.
 ▒ TSH normal ATPO pos. ■ TSH baja ATPO pos.
 ▒ TSH alta ATPO pos.

Fig. 2.– Alteraciones tiroideas en 57 pacientes con diagnóstico de urticaria crónica, a los cuales se les estudió los niveles de tirotrófina sérica (TSH) y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (ATPO).

Evaluados en conjunto, de los 70 pacientes estudiados, 11 (16%) presentaron niveles alterados de TSH y 7 (10%) ya tenían diagnóstico de patología tiroidea previo al momento de la consulta; por lo tanto, la función tiroidea estaba alterada en 18 (26%) de los 70 pacientes estudiados (Fig. 1).

De los 61 pacientes a los que se les investigó ATPO, 22 (36%) fueron positivos, tenían una edad media de 41.5 años con un rango de 24 a 62 años.

A 57 pacientes, sin diagnóstico de patología tiroidea previa al momento de la consulta por urticaria, se les estudió tanto los niveles de TSH como la presencia de ATPO. Treinta y tres (58%) presentaron valores normales de TSH y anticuerpos negativos, y 24 (42%) presentaron algún tipo de manifestación tiroidea: 5 (9%) niveles altos de TSH con ATPO negativos, 4 (7%) niveles altos de TSH con ATPO positivos, 1(2%) niveles bajos de TSH con APO positivos y 14 (25%) con niveles normales de TSH con ATPO positivos (Fig. 2).

Discusión

La asociación entre UC y tiroiditis autoinmune fue primeramente descrita por Leznoff y col. y confirmada por diversos grupos^{6, 7}.

Kaplan y col. comunicaron una incidencia de alteraciones en la función tiroidea, definida como aumento o disminución de T4 y/o aumento o disminución de la TSH, en el 19% de los pacientes con UC^{9, 10}.

El 14% de la población blanca, mayor de 12 años, de los EE.UU. presenta anticuerpos antitiroideos¹¹. Aunque la mayoría tienen función tiroidea normal, los altos niveles de anticuerpos predicen una progresión a hipotiroidismo en el 2 al 4% de los pacientes por año^{12, 13}. Kaplan y col. comunicaron, en 282 pacientes con UC, la presencia en el 8.5% de los casos de anticuerpos antitiroglobulina, mientras que el 17% presentó anticuerpos antimicrosomales y 6% ambos anticuerpos juntos¹⁴; es decir que aproximadamente el 22% de los pacientes presentó anticuerpos positivos. El mismo autor y col. habían informado previamente la presencia de uno o ambos anticuerpos en el 27% de los pacientes con UC⁹. Otros autores han encontrado una mayor incidencia de anti-cuerpos antitiroglobulina (12%) que de anticuerpos antimicrosomales (9.5 %)¹⁵.

Debido a la alta asociación hallada entre UC y enfermedad tiroidea, nosotros decidimos estudiar la función tiroidea en nuestros pacientes con UC. Dado que se ha demostrado que altos niveles de ATPO pueden predecir una progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo clínico¹⁶, también estudiamos la incidencia de ATPO con el fin de determinar una población con mayor riesgo.

En nuestra serie detectamos que el 26% presentaron alteraciones en la función tiroidea, ya sea antes de la consulta por urticaria (10%) o diagnosticada con la determinación de TSH solicitada durante la consulta una vez diagnosticada UC (16%) (Fig. 1). Cuatro de los once pacientes a los cuales se les detectó niveles anormales de TSH debieron iniciar tratamiento de su afección tiroidea

en forma inmediata debido a la importante alteración que presentaron. Uno con hipertiroidismo clínico (paciente GP: TSH no detectable y aumento importante de las hormonas tiroideas) y tres con hipotiroidismo (paciente BA: TSH 32 μ UI/ml, paciente MA: TSH 34 μ UI/ml, paciente RR: TSH 55 μ UI/ml).

Encontramos que de 61 pacientes estudiados, 22 (36%) presentaron ATPO positivo. Cuando estudiamos en 57 pacientes con UC los niveles de TSH y la presencia de ATPO, encontramos que el 25% presentan ATPO positivo y TSH normal, lo que implica que 1 de cada 4 pacientes con UC presentan un fenómeno autoinmune asociado, constituyendo una población de riesgo para padecer patología tiroidea futura (Fig. 2) mereciendo un seguimiento clínico más minucioso.

La edad de los pacientes con valores anormales de TSH y la edad de los pacientes con presencia de ATPO no difieren significativamente de la edad media ni de los rangos de la totalidad de los pacientes con UC.

En pacientes con UC los análisis clínicos de rutina como el hemograma, la eritrosedimentación y el análisis completo de orina, o la determinación de componentes del sistema complemento, anticuerpos antinucleares o cuantificación de inmunoglobulinas séricas, no tienen indicación si no se sospecha otra enfermedad concomitante^{7, 14}. Aunque no hay evidencia concluyente de que los pacientes hipotiroideos con UC mejoren sus síntomas de urticaria cuando normalizan la función tiroidea^{6, 10, 17, 18}, de acuerdo con nuestros resultados, la determinación de TSH a pacientes que consultan por UC, es una oportunidad para diagnosticar enfermedad tiroidea y eventualmente instaurar una terapéutica adecuada.

Bibliografía

1. Kaplan AP. Urticaria and angioedema. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, eds. Allergy: principles & practice. 5th ed. Vol. 2. St. Louis: Mosby-Year Book, 1998: 1104-22.
2. Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of an anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1992; 21: 695-704.
3. Hide M, Francis DM, Grattan CEH, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993; 328: 1599-604.
4. Galassi N, Riera N, Rey G, Bracco MM, Malbrán A. Urticaria crónica. Evolución clínica, prueba del suero autólogo, recuento y activación de basófilos. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 15-20.
5. Inocencio RM, Romaldini JH, Rey G, Ward LS. Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 227-230.
6. Leznoff A, Josse RG, Demburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983; 119: 636-40.
7. 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.
8. Ajjan RA, Weetman AP. Autoimmune thyroid disease, Addison disease, and autoimmune polyglandular syndromes. In: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Cantor J, editors. *Samter's immunologic diseases*. Vol II. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001. p 605-26.
 9. Allen P, Kaplan, M.D. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med* 2002; 346: 175-9.
 10. Leung DYM., Jacobe H, Cruz Jr PD, Kaplan AP. Allergic skin diseases and contact dermatitis. In: Rich RR, Flisher TA, William TS, Kotzin BL, Schorer HW Jr., Ellis EF, Adkinson NF Jr. *Clinical Immunology*. 2th ed. Vol. 1: Mosby, 2001: 51-5.
 11. Hollowell GJ, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 489-99.
 12. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
 13. Vanderpump MP, Tunbridge WMG, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
 14. Kikuchi Y, Fann T, Kaplan AP. Antithyroid antibodies in chronic urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Jul; 112: 218.
 15. Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *International J of Dermatology* 1997; 36: 187-90.
 16. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3221-6.
 17. Kandeel AA, Zeid M, Helm T, Lillie MA, et al. Evaluation of chronic urticaria in patients with Hashimoto thyroiditis. *J of Clin Immunol* 2001 Sep, Iss. 5; 335.
 18. Rumblyrt JS, Kats JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 901-5.

Para Paracelso el *signatum* es una cierta actividad vital orgánica que da a cada objeto natural (al contrario de los objetos hechos artificialmente) una cierta semejanza con una cierta condición producida por la enfermedad, y a través de la cual puede restaurarse la salud en las enfermedades específicas y en la parte enferma. [. . .]. Por ejemplo, la eufresa o *erba ocularis* se denomina así porque resulta útil también para los ojos enfermos y vulnerados. La raíz sanguinaria se llama así porque más que cualquier otra raíz, detiene la hemorragia. El satirión u *orchis* lleva ese nombre porque tiene la forma de los testículos y sobre esta parte del cuerpo humano ejerce poder (*De natura rerum* 1, 10).

Umberto Eco

Arte y belleza en la estética medieval. Trad. Elena Lozano Miralle, Barcelona: Ed. Lumen, 1997, p 180