

Thyroid disorders in spontaneous chronic urticaria

Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea

Patricia María O'Farrill-Romanillos,¹ Fabián Eduardo Álvarez-Chávez,¹ Juan José Xochihua-García¹

Abstract

Background: Chronic spontaneous urticaria (CSU) is linked to thyroid disease in up to 54%, with predominance of hypothyroidism.

Objective: To describe the impairments of the thyroid function in patients with CSU in a third level of care.

Methods: A cross-sectional, observational, and descriptive study in which we have included men and women over 18-year-old with CSU; in which TSH and free T4 were quantified. According to the results, they were classified as euthyroid, hyperthyroid, and hypothyroid; in the latter ones, the presence of antithyroid antibodies was intentionally sought. The demographic and biochemical characteristics of the results were assessed.

Results: The clinical characteristics of 127 patients with CSU were analyzed. Women accounted for 78%. The average age was 44.5 ± 15.1 years. Impairments of the thyroid function were identified in 50 patients (39%), and subclinical hypothyroidism (SH) occurred in 41 (82%) of them; patients with hyperthyroidism were not found. Of the patients with hypothyroidism, 14 (28%) presented positive antibodies; all of them were women.

Conclusions: More than a third of the analyzed patients with CSU presented impairments of the thyroid function; subclinical hypothyroidism (SH) was more common. The importance of identifying this entity lies in the possibility of a multidisciplinary treatment with endocrinology. Subsequent studies may establish whether the presence of hypothyroidism influences the activity of CSU.

Key words: Urticaria; Hypothyroidism; Autoimmune thyroiditis

Este artículo debe citarse como: O'Farrill-Romanillos PM, Álvarez-Chávez FE, Xochihua-García JJ. Alteraciones tiroideas en urticaria crónica espontánea. Rev Alerg Mex. 2019;66(4):403-408

ORCID

Patricia María O'Farrill-Romanillos, 0000-0002-7186-1372; Fabián Eduardo Álvarez-Chávez, 0000-0003-4051-6039; Juan José Xochihua-García, 0000-0003-1658-818X

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Recibido: 2019-05-06
Aceptado: 2019-10-01
DOI: 10.29262/ram.v66i4.629

Correspondencia: Patricia María O'Farrill-Romanillos.
patyfritzenwalden@hotmail.com



Resumen

Antecedentes: La urticaria crónica espontánea (UCE) se asocia con enfermedad tiroidea hasta en 54 %, con predominio de hipotiroidismo.

Objetivo: Describir las alteraciones de la función tiroidea en pacientes con UCE en un tercer nivel de atención.

Métodos: Estudio trasversal, observacional y descriptivo en el que se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con UCE en quienes se cuantificó TSH y T4 libre. De acuerdo con los resultados, fueron clasificados como eutiroides, hipertiroideos e hipotiroideos, en estos últimos se buscó intencionadamente anticuerpos antitiroideos. Se evaluaron las características demográficas y bioquímicas de los resultados.

Resultados: Se analizaron las características clínicas de 127 pacientes con UCE. Las mujeres representaron 78 %. La media de edad fue de 44.5 ± 15.1 años. Se identificaron alteraciones de la función tiroidea en 50 pacientes (39 %); hipotiroidismo subclínico (HS) en 41 (82%) y ninguno con hipertiroidismo. De los pacientes con hipotiroidismo, 14 (28%) presentaron anticuerpos positivos; todas eran mujeres.

Conclusiones: Más de un tercio de los pacientes con UCE analizados presentaron alteraciones de la función tiroidea; fue más común el hipotiroidismo subclínico. La importancia de identificar esta entidad radica en la posibilidad de tratamiento multidisciplinario con el servicio de endocrinología. Estudios posteriores podrán establecer si el hipotiroidismo influye en la actividad de la UCE.

Palabras clave: Urticaria; Hipotiroidismo; Tiroiditis autoinmune

Abreviaturas y siglas

anti-Tg, anti-tiroglobulina

anti-TPO, anticuerpo antiperoxidasa

TSH, *thyroid stimulating hormone*

UC, urticaria crónica

UCE, urticaria crónica espontánea

Antecedentes

La urticaria es una enfermedad caracterizada por ronchas o angioedema acompañados de prurito. Se estima que 20 % de la población mundial cursará con un cuadro de urticaria en su vida.¹ Se denomina urticaria crónica (UC) cuando tiene una duración mayor a seis semanas y espontánea (UCE) cuando no se identifica un factor desencadenante.^{2,3} Su prevalencia es de 0.5 a 5 % en el mundo, con predominio del sexo femenino (hasta 77 %) y un pico de incidencia entre los 20 y 40 años, con una duración promedio de dos a cinco años en 80 % de los casos.^{4,5,6,7,8}

La degranulación de la célula cebada es el evento central en la fisiopatología de la urticaria, la cual puede desencadenarse por múltiples estímulos que conllevan a la liberación de gránulos preformados (histamina, leucotrieno C4, prostaglandina D2 y factor activador de plaquetas) que dan origen al prurito, eritema y edema.^{1,9}

El diagnóstico es clínico pero la identificación de la causa implica un verdadero reto. El protocolo diagnóstico se enfoca en identificar autoinmunidad, infecciones y enfermedad tiroidea, entre las causas más comunes.¹

La asociación entre las alteraciones de la función tiroidea y UCE es variable. Kolkhin *et al.* realizaron una revisión sistemática y reportaron una prevalencia de 54 %; un estudio publicado en 2015 analizó a 80 pacientes con UCE, 32 % presentaba enfermedad tiroidea, con predominio del hipotiroidismo.^{6,8,9} Okba *et al.* estudiaron a 54 pacientes con UCE, 22 % tenía anticuerpos antitiroideos positivos (todas mujeres); el anticuerpo que predominó fue el antiperoxidasa (anti-TPO).¹⁰

La enfermedad tiroidea puede presentarse como hipotiroidismo subclínico (niveles de TSH [thyroid stimulating hormone] entre 4.5 y 10 μ U/L), clínico (TSH > 10 μ U/L) o hipertiroi-

dismo (TSH < 0.39 μ U/L para el tipo subclínico y < 0.1 μ U/L para el clínico).^{11,12,13,14}

En urticaria crónica se ha propuesto que la generación de citocinas tiene un efecto directo sobre el hipotálamo y la producción de TSH; el propio aumento de la TSH deriva en mayor expresión de receptores para interleucina (IL) 1, IL-2, IL-6, factor de necrosis tumoral- α , interferón- γ , leucotrienos y prostaglandinas, perpetuando el círculo vicioso. En pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos, ya sea anti-TPO o anti-tiroglobulina (anti-Tg), estos tienen la propiedad de degranular células cebadas por sí mismos.^{9,15,16,17,18}

Las guías actuales para el tratamiento de la UCE recomiendan la administración de antihistamínicos H1 no sedantes, con aumento de la dosis hasta de cuatro veces si no se presenta un adecuado control de los síntomas y el uso de inmunosupresores o biológicos para casos con falta de control de la enfermedad.¹⁹

El objetivo de nuestro estudio fue describir las alteraciones de la función tiroidea a través de la medición de TSH y T4 libre en pacientes con UCE de un hospital de tercer nivel.

Métodos

Estudio transversal, observacional y descriptivo que incluyó a pacientes mayores de 18 años de edad con UCE a quienes se les solicitó TSH y T4 libre como parte del diagnóstico (otros exámenes fueron biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, urocultivo, coproparasitoscópico, prueba de suero autólogo, los cuales no fueron considerados para este estudio). Con base en los resultados, los pacientes fueron diagnosticados con hipotiroidismo subclínico (TSH 4.5-10 μ U/L), hipotiroidismo clínico (TSH > 10 μ U/L) e hipertiroidismo (TSH < 0.1 μ U/L y T4 libre > 1.8 ng/mL).

A los pacientes hipotiroideos se les solicitó anticuerpos anti-TPO y anti-Tg para complementación diagnóstica. Con estadística descriptiva se evaluaron las características demográficas y bioquímicas de los participantes. Se utilizó el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22.

Resultados

Se incluyó a 127 pacientes con UCE de primera vez en nuestro servicio, sin diagnóstico previo de enfermedad tiroidea.

El sexo femenino correspondió a 78 % de la muestra. La media de edad fue de 44.5 ± 15.1 años. Cincuenta de ellos (39 %) presentaron alteraciones en la TSH o T4 libre, 82 % correspondió a hipotiroidismo subclínico y 18 % a hipotiroidismo clínico; no identificamos hipertiroidismo subclínico o clínico (cuadro 1).

La mediana de TSH fue de 6.2 μ U/L (5.35-8.31), para el hipotiroidismo subclínico fue de 5.75 μ U/L (5.26-6.45) y en el clínico de 16.3 μ U/L (12-30.34). La mediana de T4 libre fue de 1.19 μ U/L (1.1-1.3); 1.27 μ U/L (1.12-1.31) en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y 1.08 μ U/L (0.91-1.09) en los clínicos (cuadro 1).

La tiroiditis autoinmune se identificó en 14 pacientes (28 %), todas mujeres, 10 con hipotiroidismo subclínico y cuatro con hipotiroidismo clínico; cuatro (28.6 %) solo fueron positivas a anti-TPO, dos (14.3 %) a anti-Tg y ocho (57.1 %) con positividad a ambos anticuerpos (figura 1).

Discusión

En nuestra población predominó el sexo femenino en 78 %, de forma similar a lo reportado en la literatura internacional.

Díaz Angulo *et al.* registraron enfermedad tiroidea en 14.9 % de su población, el hipertiroidismo clínico y subclínico fue de 1.2 y 5.5 %, respectivamente, mientras que el hipotiroidismo clínico y subclínico se reportó en 3.8 y 4.4 %. En nuestro estudio, el reporte de enfermedad tiroidea fue mayor, con una diferencia más amplia entre el tipo clínico y el subclínico (25 %), sin pacientes con hipertiroidismo. En el estudio citado de Díaz Angulo no se mencionan los títulos considerados para la definición de hipotiroidismo o hipertiroidismo, lo cual podría ser el motivo de la diferencia al comparar sus resultados con los nuestros, ya que incluso cuenta con una población mayor.²⁰

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 reportó una prevalencia de 8 % de hipotiroidismo en adultos y 4.5 % de hipertiroidismo en población general, lo cual podría justificar la ausencia de pacientes hipertiroideos, además nuestro servicio no es un centro de referencia para enfermedades tiroideas.²¹

Czarnecka *et al.* reportaron tiroiditis autoinmune en 24 % de 148 pacientes con UCE, resultado similar al nuestro, sin embargo, en nuestro estudio

Cuadro 1. Características de pacientes con alteraciones de las pruebas de función tiroidea				
	Hipotiroidismo subclínico n = 41 (82 %)		Hipotiroidismo clínico n = 9 (18 %)	
Edad (años)*	42.8 ± 14.1		48.2 ± 15.8	
	Mediana	RIC	Mediana	RIC
TSH (mU/L)	5.71	5.26-6.45	16.3	12-30.4
T4 libre (mU/L)	1.27	1.12-1.31	1.08	0.91-1.09
	n	%	n	%
Sexo				
Mujer	36	72	7	14
Hombre	5	10	2	4
Anti-TPO positivos	3	21.4	1	7.1
Anti-Tg positivos	2	14	0	0
Anti-TPO y anti-Tg positivos	5	35.7	3	21.4

*Los valores son presentados como media y desviación estándar.
Anti-Tg = anticuerpos tiroglobulina, anti-TPO = anticuerpos antiperoxidasa.

solo solicitamos anticuerpos antitiroideos a los pacientes con alteraciones de TSH, por lo que pacientes con tiroiditis autoinmune en fase eutiroidea probablemente no fueron diagnosticados.²²

La importancia de identificar a los pacientes hipotiroideos con UCE radica en su asociación con autoinmunidad, lo cual ha sido identificado en cohortes como la de Confino Cohen *et al.*, quienes evaluaron a pacientes con UCE e hipotiroidismo durante 17 años y concluyeron que la UCE tiene una razón de momios de 17.3 (IC 95 % = 13.51-22.2) para desarrollar tiroiditis autoinmune.²³

Por otro lado, el tratamiento multidisciplinario con el servicio de endocrinología es importante ya que 4.5 % del hipotiroidismo subclínico evolucionará a hipotiroidismo clínico cuando coexiste con anticuerpos antitiroideos positivos.²⁴

Estos puntos deben ser considerados al evaluar el tratamiento de los pacientes con hipotiroidismo subclínico y UCE.

Conclusiones

En nuestro estudio predominó el hipotiroidismo subclínico como alteración de la función tiroidea.

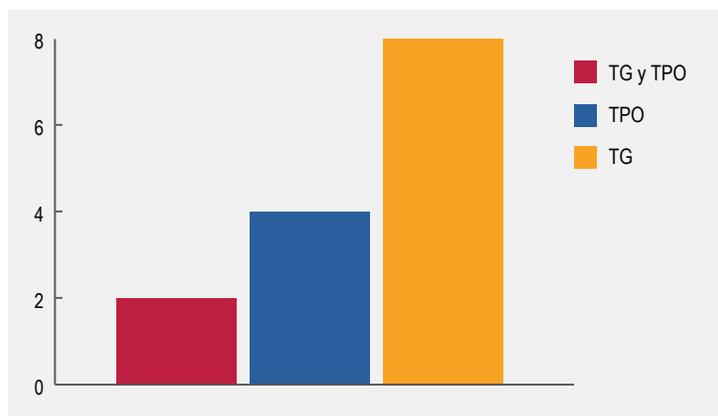


Figura 1. Frecuencia de positividad de los anticuerpos antitiroideos. De los 50 pacientes con hipotiroidismo, 14 (28 %) tenían anticuerpos antitiroideos positivos y eran mujeres, cuatro (28.6 %) solo fueron positivas a anti-peroxidasa (TPO), dos (14.3 %) solo a tiroglobulina (TG) y ocho (57.1 %) tenían ambos positivos.

Su detección es importante por su asociación con autoinmunidad y su evolución a hipotiroidismo clínico. El manejo multidisciplinario en conjunto con el

servicio de endocrinología es fundamental para evaluar de forma individual la necesidad de tratamiento adicional al de la UCE.

Referencias

1. Quirt J, Lima H, Wasserman S. Urticaria: a multidisciplinary disease. Where are we now? *Curr Derm Rep.* 2015;4(1):8-14.
2. Folci M, Heffler E, Canonica G, Furlan R, Brunetta E. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J Immunol Res.* 2018;2:1-12. DOI: 10.1155/2018/5615109
3. Larenas-Linnemann D, Medina-Ávalos M, Ortega-Martell J, Beirana-Palencia AM, Rojo-Gutiérrez MI, Morales-Sánchez MA, et al. Guía mexicana para el diagnóstico y el tratamiento de la urticaria. *Rev Alerg Mex.* 2014;61(Supl 2):117-193. Disponible en: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/49/66>
4. Chuamanochan M, Kulthanan K, Tuchinda P, Chularojanamontri L, Nuchkull P. Clinical features of chronic urticaria in aging population. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;15(4):201-205. DOI: 10.12932/AP0708
5. Gaffari J, Khademloo M, Mohammadzadeh I, Golpoor M. Chronic urticaria: the necessity of laboratory examination. *Zahedam J Res Med Sci.* 2013;15(4):66-68. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/db66/fd6a422e94fe90da98500285867089af6b50.pdf>
6. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy.* 2017;72(10):1440-1460. DOI: 10.1111/all.13182
7. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(8):869-873. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03840.x
8. Sarbit S. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):33-52. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.012
9. Powell RJ, Leech SC, Till S, Huber PA, Nasser SM, Clark AT. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):547-565. DOI: 10.1111/cea.12494
10. Okba AM, Sheha DS, Moustafa AS, El-Sherbeny A, Mohamed AA, Aglan MF. Association between thyroid autoimmunity and chronic urticaria in patient versus healthy controls. *Egypt J Obes Diabetes Endocrinol.* 2015;1(2):84-89. DOI: 10.4103/2356-8062.170206
11. El Gayyar MA, Helmy MI, Abdelhafez A, et al. Evaluation of thyroid hormone abnormalities and thyroid autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and alopecia areata Egyptian patients. *Asian J Dermatol.* 2011;3(1):1-12. DOI: 10.3923/ajd.2011.1.12
12. Nuzzo V, Tauchmanova L, Colasanti P, Zuccoli A, Colao A, et al. Idiopathic chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Dermato-Endocrinol.* 2011; 3(4):255-258. DOI: 10.4161/derm.3.4.17066
13. Kasumagic-Halilovic E, Beslic N, Ovcina-Kurtovic N. Thyroid autoimmunity in patient with chronic urticaria. *Med Arch.* 2017;71(1):29-31. DOI: 10.5455/medarh.2017.71.29-31
14. United Kingdom National Screening Committee. External Review: adult screening for thyroid dysfunction. *Solutions for Public Health;* 2017.
15. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticciello L, Laganá B, Leccese F. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy.* 2005;60(4):489-493. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00723.x
16. Ehlers M, Jordan AL, Feldkamp J, Fritzen R, Quadbeck B, Haase M, et al. Anti-thyroperoxidase antibody levels > 500 IU/mL; indicate a moderately increased risk for developing hypothyroidism in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res.* 2016;48(10):623-629. DOI: 10.1055/s-0042-112815
17. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(1):33-52. DOI: 10.1016/j.iac.2013.09.012

18. Chanprapaph K, Iamsung W, Wattanakrai P, Vachiramom V. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int.* 2018;9856843. DOI: 10.1155/2018/9856843
19. Viswanathan R, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(5): 337-341. DOI: 10.1016/j.anai.2012.02.018
20. Diaz-Angulo S, López-Hoyos M, Muñoz-Cacho P, Fernández M, López-Escobar M, Rodríguez F, et al. Prevalence of thyroid autoimmunity in Spanish patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study involving 343 subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(4):692-693. DOI: 10.1111/jdv.12979
21. Sánchez-Romero LM. Concentraciones séricas de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en niños, adolescentes y adultos mexicanos: resultados de la ENSANUT 2006. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2012.
22. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A, Jenerowicz D, Szeliga A, Adamski Z, Łącka K. Thyroid function and thyroid autoantibodies in patients with chronic spontaneous urticaria. *Postepy Dermatol Allergol.* 2017;34(6):566-572. DOI: 10.5114/ada.2017.72464
23. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1307-1313. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.043
24. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Res.* 2008;29(1):76-131. DOI: 10.1210/er.2006-0043