

Universidad Nacional De La Plata  
Facultad de Ciencias Médicas  
Departamento de Posgrado

MONOGRAFIA  
**URTICARIA CRÓNICA  
RELACIONADA CON  
ENFERMEDADES TIROIDEAS.**

Carrera de Especialización en Alergia e  
Inmunología Clínica.

Directora: Prof. Dra. Alicia M. De Falco.

Autor: Médica Romina Adorni.

Lugar de realización: H.I.G.A. Prof. Dr. Rodolfo Rossi.

## Indice General.

- **Introducción**      página 2.
- **Diagnóstico**      página 14
- **Conclusiones**      página 27.
- **Anexo**      página 28
- **Bibliografía**      página 31.

## Introducción

La Urticaria es una condición dermatológica caracterizada por una erupción de corta duración acompañada de prurito y máculopapulas que pueden variar en tamaño, número y distribución.

Si bien hay variadas clasificaciones de urticaria una de ellas está basada en un criterio cronológico en la cual, la urticaria puede ser aguda (ésta se presenta en uno o más episodios de hasta seis semanas de duración) o crónica (UC) cuando sus manifestaciones son diarias o intermitentes y se presentan en un término mayor a seis semanas. (1, 2,3)

La denominación urticaria crónica idiopática (UCI) se aplica cuando la causa de la urticaria permanece desconocida. La UCI constituye el 80 a 90% de los pacientes con UC afectando al 0,5% a 5% de la población en algún momento de la vida. (4,5,6)

La primera descripción de la urticaria que se conoce data de los años 10.000 y 200 antes de Cristo y se encuentra en el libro *The Yellow Emperor's Inner Classic*, escrito por Huang Di Nei Jing.

La siguiente descripción que ha llegado a nuestro tiempo es de Hipócrates (460-377 a.C), en la que habla de lesiones en la piel producida por ortigas y mosquitos, a las que llamó cnidosis, de la raíz griega “cnido”, que significa ortiga.

En cuanto a las urticarias físicas, en 1799 Borch describe por primera vez la urticaria solar y en 1887, Veiel también demostró, por primera vez, que eran los rayos solares y no el calor de una vela o estufa lo que producía la enfermedad.

En 1869, Edward Nettleship define la urticaria pigmentosa y Unna, por primera vez, demostró la presencia de mastocitos en las lesiones.

En 1924, Duke publica en The Journal of the American Medical un artículo sobre la urticaria por calor; en 1929, Urbach y Fasal describen la urticaria por presión. No fue hasta 1964 cuando Shelley y Ramsey describen la urticaria acuagénica y, en 1972, Frank define la urticaria por frío.

Para UC se reportan un menor número de estudios epidemiológicos; en algunos de ellos se encontraron prevalencias de 0,6%, que oscilan entre 0,1 y 1%, mucho mayor en mujeres que en hombres; (3,8 mujeres por hombre) y que pueden durar de uno a cinco años en 8,7% de los casos y más de cinco años en el 11,3%. En estos casos se han implicado múltiples factores, como autoinmunidad, estímulos físicos, medicamentos, infecciones de cualquier índole y las reacciones pseudoalérgicas por alimentos, aditivos, conservantes y medicamentos; aún así queda un porcentaje importante en el cual no se logra evidenciar un desencadenante del cuadro clínico o urticaria crónica idiopática. Más del 20% de los pacientes con UCI tienen síntomas durante más de diez años.

El Comité de Alergia Cutánea de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología realizó un estudio poblacional, transversal, en el que se obtuvo una prevalencia para la UC del 0,6% en la población general.

Estudios epidemiológicos detallados no están disponibles y las publicaciones a veces incluyen a las urticarias físicas y urticarias vasculitis y otras no. Según algunas estimaciones las urticarias físicas representan el 35% de todas las UC y las urticarias vasculíticas solo el 5%.

La UCI es más común en los adultos que en los niños y como anteriormente se refirió presenta una gran incidencia en mujeres de mediana edad. (7, 10)

La urticaria es una entidad caracterizada por lesiones eritemato-habonosas o papulosas, evanescentes, pruriginosas, llamados habones o ronchas que están rodeados por un halo eritematoso y afectan las capas superficiales de la dermis. (8, 9)

Los habones deben durar menos de 24 horas, su forma puede ser variable (redondeadas, anulares, etc.) su tamaño oscilar desde pápulas del tamaño de una cabeza de alfiler (micropapulares) a pápulas de 5 a 10 cm de diámetro que en ocasiones pueden llegar a confluir y convertirse en placas urticarianas.

Las mismas se deben a una vasodilatación, incremento del flujo sanguíneo y de la permeabilidad vascular producida por una activación y degranulación de células mastocitarias con liberación de mediadores inflamatorios tales como la histamina.

Casi 50% de los pacientes con urticaria tienen asociado angioedema, un 40% sólo tiene urticaria y un 10% sólo angioedema sin urticaria.

Cuando el edema se extiende hasta las capas profundas de la dermis celular subcutánea se produce el angioedema. Éste cuando acompaña a la urticaria, comparte con ella los mismos mecanismos fisiopatológicos.

Mientras que las pápulas son transitorias, la resolución del angioedema es más lenta, de aproximadamente 72 horas, es decir, persiste más tiempo que las pápulas urticarianas y tales lesiones son más dolorosas que pruriginosas. El compromiso de la membrana mucosa y de la lengua puede ocurrir pero no suele extenderse a la laringe, raramente afecta al tracto respiratorio.

El curso natural de la UC es autolimitado, con remisiones espontáneas y ocasionalmente recaídas, siendo una enfermedad que causa gran morbilidad y limitación de la calidad de vida de los afectados por las consecuencias personales, sociales, económicas y laborales que produce, las cuales han sido comparadas con las ocasionadas por la enfermedad coronaria, y que incluso han producido peores índices de calidad de vida que la de los pacientes con otras enfermedades dermatológicas importantes, como psoriasis, vitiligo, dermatitis atópica severa o acné moderado a severo.

En general el brote dura pocas horas y resuelve dentro de las 24 horas de producido, sin embargo en algunas ocasiones pueden durar varios días lo cual sirve para tener en cuenta para realizar un diagnóstico diferencial en los diferentes tipos de urticaria. La piel siempre recupera su aspecto normal.

Las lesiones pueden ser precedidas por una sensación de comezón o parestesias y frecuentemente son muy pruriginosas, particularmente en la noche.

En el 50% de los casos, la UC se asocia a angioedema. En éstos, los habones pálidos o rosados se ven en la cara, afectando los párpados y labios. También pueden afectarse otras partes del cuerpo, como

orejas, cuello, manos, pies, genitales y mucosas, como la cavidad oral, mucosa oral, lengua, faringe y laringe.

La urticaria puede ser precedida o acompañada por síntomas sistémicos, como malestar general, cefalea, dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias, mareos y síncope.

Aún cuando muchos casos de UC se clasifican como idiopáticas se piensa que una significativa proporción podría ser de causa autoinmune como se detallará más adelante. (11,12)

En términos de etiología puede la urticaria ser considerada: idiopática, inmunológica y no inmunológica.

Etiología (cuadro 1).

#### **IDIOPATICA**

#### **INMUNOLOGICAS**

- Autoinmune ( autoanticuerpos )
- Alérgica (reacción de hipersensibilidad tipo I)
- Complejos inmunes ( reacción de hipersensibilidad tipo III)
- Alteraciones del Complemento Angioedema por(deficiencia de C1 inhibidor)

#### **NO INMUNOLOGICAS**

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Pseudoalergenos dietarios y farmacológicos)
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La histamina es el mediador inflamatorio más claramente asociado a esta enfermedad, aunque no el único. Éste es responsable del prurito, eritema y edema, que son los signos y síntomas claves de la urticaria.

Las dos clases de células reconocidas como fuente de histamina, son las células mastocitarias y los basófilos tisulares. Como consecuencia, existen muchos enfoques para tratar de entender el o los mecanismos responsables de la liberación de histamina en la UC.

La teoría más popular que explica el desarrollo de UC es referida como la teoría autoinmune. (13)

Existe evidencia indirecta de que la UCI puede tener una base autoinmunitaria que es conocida desde hace años.

La afectación endócrina de la tiroides puede resultar de una sobreactividad de la glándula y también deberse a factores congénitos, inadecuados niveles de iodo en la dieta, embarazo, radioterapia, infección viral, cirugía o subyacentemente una enfermedad tal como un desorden infiltrativo del órgano o autoinmunidad. La incidencia de enfermedad tiroidea causada por factores iatrogénicos y deficiencia de iodo está claramente determinada por factores ambientales y clínicos, sin embargo, aunque la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune si bien hay diversas teorías y se encuentra pobremente entendida, existen factores genéticos que son claramente importantes en la enfermedad de Graves y el hipotiroidismo autoinmune.

La prevalencia de hipotiroidismo se halla en 7-8/1000 en el sexo masculino y de 5-20/1000 en el sexo femenino y para la enfermedad hipertiroidea se halla en 2/1000 y 19,4/1000 respectivamente.

El primer testimonio conocido sobre el posible origen autoinmunitario data del año 1946, cuando Malmros publica el hallazgo de que el suero de pacientes con UC produce una reacción cutánea similar a la que origina el alérgeno y lo denomina autotest.

Hide y colaboradores demostraron, que al inyectar suero autólogo de pacientes con dicha enfermedad, se producía una reacción cutánea similar a la que produce un alérgeno. A esto se lo denominó test autólogo, demostrando que existe un factor sérico en los pacientes con UC, que es capaz de activar a los mastocitos o células cebadas.

Además demostraron, asimismo, que al incubar suero de pacientes afectados de UCI con basófilos de donantes sanos éstos liberan histamina, y que dicha liberación, por una parte, se incrementa al tratar los

basófilos con ácido láctico (que elimina la IgE de la membrana celular del basófilo) y por otra parte, disminuía al pre-incubar las células con IgE humana (que ocupa de nuevo los receptores para IgE). Todo ello, les llevó a concluir que en el suero de pacientes con UC, existía un factor, probablemente una inmunoglobulina, dirigida contra el receptor de la IgE que provocaba la activación de los basófilos. Observaron que, en un grupo de enfermos, para activar al basófilo se necesitaba la presencia de IgE, por lo que postularon que un 10% de pacientes, además tiene anticuerpos anti-IgE.

Ishizaka e Ishizaka, concluyen que la IgE producida por estimulación antigénica en las células B unida a las células cebadas y basófilos puede tener un cruce ligado que cause liberación de histamina. Posteriormente en 1970, los basófilos de los pacientes con UCI se distribuyeron en dos grupos que liberan cantidades disminuidas de histamina posterior a la activación del receptor de IgE. Estos resultados, aparentemente confusos, sugirieron la hipótesis de que esto es debido a una activación in vivo que se refiere a la respuesta de los basófilos como hiporreactiva o hipoliberadora. La hipoliberación de los mismos se pensó que era debida a un defecto posterior a la activación de la IgE, pero previo a la liberación de histamina existiendo por lo tanto un defecto de señalización.

Vonakis y colaboradores reportaron en sus estudios la respuesta del receptor de IgE en pacientes con UCI respondedores y no respondedores, debido a dos fenotipos de basófilos. Los primeros tienen una dosis respuesta a la activación del receptor de IgE similar a los individuos sanos, mientras que los pacientes con UCI no respondedores, no responden a la activación in vitro del receptor de IgE y tienen niveles elevados del receptor de IgE que regula la inhibición de fosfatasa y el SH2 dominio que contiene inositol 5-fosfatasa. Estos fenotipos funcionales de basófilos son estables en enfermedad activa, y aparentemente son independientes de la presencia de factores autoinmunes. El que se encuentren estos dos diferentes fenotipos de basófilos sugiere que existen mecanismos diferentes en la urticaria crónica.

La sugerencia de que la UC pueda tener una base autoinmune viene del reconocimiento de que los autoanticuerpos tiroideos y la disfunción tiroidea se observaba de forma más frecuente en pacientes con UC. (14, 15,16)

Posteriormente Leznoff y colaboradores en 1983, reportaron una asociación entre tiroiditis autoinmunitaria y UCI y en el año 1989 se propuso el síndrome de enfermedad tiroidea autoinmune, UC y angioedema con anticuerpos tiroideos identificados en el 15% de los pacientes. Observaron además que había una alta incidencia (12-14%) de tiroiditis de Hashimoto en aquellos pacientes afectos de UCI, además muchos de ellos poseían anticuerpos frente a la peroxidasa y la tiroglobulina, siendo por otra parte, eutiroides, lo que les llevó a pensar que la urticaria también podría tratarse de un proceso autoinmunitario. (17,18,19)

Las cifras publicadas sobre la incidencia de autoanticuerpos tiroideos en UCI van del 5 al 90%.

Sin embargo, O'Donnell y colaboradores reportaron que de 182 pacientes con UC, 22 tenían autoanticuerpos antitiroideos microsomales. Ochenta de éstos test positivos con suero autólogo, lo que llevó a sugerir una asociación con factores séricos mediadores de la liberación de histamina. Muchos pacientes con UCI y autoanticuerpos tiroideos eran eutiroides. (23)

Las publicaciones recientes en las guías recomiendan que la determinación de autoanticuerpos para determinar la función tiroidea debería ser considerada, pero no de forma rutinaria, excepto en los casos de presentar clínica o antecedentes familiares de disfunción tiroidea.

Luego, Kaplan y colaboradores demostraron que la activación de los basófilos se producía por la interacción de ese anticuerpo con la subunidad alpha del receptor para IgE ya que al incubar suero de pacientes que padecían UC con basófilos de células leucémicas de ratas que habían sido transfectadas con la subunidad alpha del receptor de IgE, se liberaba B-hexaminodasa.

En 1974, Graves y colaboradores observaron que los basófilos de pacientes con UCI eran hipo-respondedores a la anti-IgE y poco después Kern y Lichtenstein confirmaron que la suspensión de sangre de basófilos de pacientes con urticaria tenía disminuída la capacidad de liberación de histamina con agonistas tanto como con la antiIgE.

Ferrer en 1998, demuestra que en un 40% de pacientes con UC, se encuentran autoanticuerpos IgG dirigidos frente a la subunidad alpha del receptor de IgE (FcERIalpha). En 1998, Stingl detectó anticuerpos anti-

FcERIalpha en otras enfermedades dermatológicas (pénfigo vulgaris, dermatomiositis), pero estos anticuerpos son inactivos, ya que al incubar los basófilos de controles sanos con los sueros de pacientes con dermatomiositis o pénfigo, no son capaces de activar los basófilos de controles sanos. Posteriormente realizó una inmunotransferencia con los sueros y detectó que así como en las entidades dermatológicas distintas a la urticaria las subclases de IgG correspondían a IgG2 e IgG4, los sueros de pacientes con urticaria poseían un perfil claramente diferente, consistente en las subclases IgG1 e IgG3. Fue este hallazgo el que llevó a derivar la investigación hacia el complemento, ya que aunque la subclase de IgG2 también tiene capacidad de activarlo en mucho menor medida, son las subclases IgG1 e IgG3 las que tienen capacidad de activarlo de manera significativa.

El receptor FcERI está presente en los mastocitos y basófilos en forma de tetrámero (alpha, beta y gamma2). Este receptor también se expresa en células de Langerhans y células dendríticas, pero lo hace en forma de trímero (alphagamma2).

Cuando el alérgeno puentea dos moléculas de IgE que se encuentran unidas a la subunidad alpha del receptor desencadenará una cascada enzimática que provocará la degranulación de la célula y la liberación de mediadores, citoquinas y quimioquinas.

Como he descrito anteriormente, la teoría de una etiología autoinmunitaria postula que la activación de los mastocitos y basófilos se produciría a través de anticuerpos IgG dirigidos frente a la subunidad alpha del receptor de alta afinidad, y en un 10% frente a la IgE.

Se ha descrito también el perfil inmunológico presente en la UC. En este sentido cabría esperar un perfil más bien Th1, ya que es el que se encuentra en enfermedades autoinmunitarias, pero como se describirá a continuación, los resultados obtenidos hasta ahora nos dirigen hacia un perfil Th0.

Mediante el estudio de citoquinas intracelulares de linfocitos de pacientes con UC, Ferrer encuentra que los linfocitos CD4+ de los pacientes con UC expresan de modo significativo más citoquinas que los controles sanos, sin que haya diferencias a favor de un perfil Th1 o Th2. Sintetizan tanto interleuquina 4 (IL4) como interferon gamma (IFN-gamma), datos que corresponden a un perfil Th0.

Estos resultados están en consonancia con los publicados, que describen, en biopsias intralesionales de UC, un aumento de células CD3+, CD4+ y CD8+ y al analizar por hibridación in situ las citoquinas expresadas por estos tipos celulares, encuentran un aumento, tanto de la IL4 como de la IL5 y del IFN-gamma.

Este hallazgo confirma, una vez más, que la UC no se trata de una reacción de tipo alérgico (que sería Th2) y que, aunque, morfológicamente, sea tan similar a la urticaria aguda, se trata claramente de otra entidad.

Finalmente, otro hallazgo que corrobora la hipótesis autoinmunitaria es el hallazgo de que los pacientes con UC expresan con mayor frecuencia el alelo HLA DRB1\* 04 (DR4) del complejo mayor de histocompatibilidad, altamente asociado a patologías autoinmunitarias. La asociación es aún mayor en aquellos pacientes cuyo suero es capaz de activar los basófilos de donantes sanos.

El hallazgo de las subclases IgG1 e IgG3, como subclases que se unen a la subunidad alpha, en los sueros de los pacientes con UC, fue el que derivó la investigación hacia el complemento, ya que precisamente son estas dos subclases de IgG las que poseen la capacidad de activarlo. Se confirmó la hipótesis de que además de tratarse de una entidad autoinmunitaria, precisa del complemento, participando este entre 4-39% en la liberación de histamina.

Además la participación del complemento explicaría porque los pacientes con anticuerpos circulantes frente a la subunidad alpha del receptor de IgE no tienen síntomas nasales, bronquiales u oculares ya que sólo los mastocitos cutáneos poseen el receptor para el factor del complemento C5a. (20,21,22)

Por lo tanto, el mecanismo de asociación entre UCI y autoanticuerpos tiroideos es aún desconocido aunque hay un gran número de consideraciones teóricas.

Una cierta cantidad de trabajos realizados tienen determinado que existe asociación entre anticuerpos contra IgE y/o contra el receptor de gran afinidad para IgE (FceRI) o test positivo con suero autólogo y enfermedad tiroidea autoinmune.

La prevalencia de test positivo para autoanticuerpos con suero autólogo de basófilos activos en pacientes con UCI y Tiroiditis de Hashimoto's (TH) fue del 27,7% a 56% con una no clara relación entre test positivos con suero autólogo y autoinmunidad tiroidea. En dos estudios realizados por Caproni y col. fue levemente superior pero no significativa la frecuencia de test positivos con suero autólogo observado en pacientes con UCI y TH comparados a pacientes que con UC sola. Uno de estos estudios reportó que después de un año de seguimiento, en pacientes con UCI y TH los test positivos persistían después que la urticaria desapareció, en tanto, que los test se negativizaban en pacientes que sólo presentaban urticaria.

Un reporte mostró que 27% de pacientes con urticaria tenía al menos un anticuerpo anti-tiroideo y anticuerpos anti-receptor para IgE. La presencia de estos anticuerpos se determinó por la liberación de histamina de basófilos.

Como se observó previamente la activación del complemento por auto-anticuerpos anti FceRI es una hipótesis en la patogénesis de la urticaria crónica idiopática autoinmune. Sin embargo no hay datos disponibles sobre si hay compromiso de activación del complemento por el receptor de alta afinidad en pacientes con urticaria y tiroiditis.

Desde que los anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa mediarían la activación del complemento, según lo observado en algunos estudios, podría especularse que distintos autoantígenos-autoanticuerpos sistémicos (anti-FceRI; antiperoxidasa) serían sinérgicos en la generación de la anafilotoxina C5a y producirían la liberación de mediadores de células mastocitarias y basófilos en pacientes con TH y UCI.

Se sugiere que el tratamiento con levotiroxina (T4) puede mejorar la urticaria en pacientes con TH.

La hipótesis es que el tratamiento con levotiroxina reduce la activación del complemento mediado por los anticuerpos (antiperoxidasa y antitiroglobulina), por disminución de la hormona estimulante de tiroides (TSH) y reducción de la estimulación tiroidea, a pesar de lo cual los anticuerpos persisten muchos años después de la ablación de la glándula.

Aversano y col. tienen la hipótesis de que la TSH podría conducir a la producción de citoquinas proinflamatorias por linfocitos y monocitos manteniendo un estado inflamatorio conduciendo a la urticaria y

estimulando la producción de anticuerpos antitiroideos. Sin embargo, la correlación entre UCI e hipotiroidismo nunca se demostró lo cual está en contra del rol proinflamatorio de la TSH.

Los datos sobre la efectividad del tratamiento con T4 en urticaria no es consistente. Algunos estudios reportan beneficios pero otros no.

Un estudio realizado por Aversano y col. demostró que 80% de los pacientes tenía mejoría de la urticaria (reducción del prurito y el eritema y desaparición de las ronchas) doce meses después del inicio de la terapia con T4. En otro estudio hecho por Rumbyrt y col. la urticaria mejoraba dentro de las cuatro semanas de iniciada la terapia en siete pacientes con altos niveles de anticuerpos tiroideos, pero no en tres con más bajos niveles de anticuerpos tiroideos. En cinco, de estos pacientes, los síntomas recurrieron después que cesó el tratamiento, y se resolvió luego de reiniciar la terapia.

Datos concernientes a pacientes pediátricos con esta patología son muy escasos.

En general, el tratamiento con T4 debería mejorar la UC relacionada con TH, algo que ocurre en algunos pacientes pero no en todos.

Los agentes infecciosos pueden estar comprometidos en la patogenia de la tiroiditis y urticaria. Aunque se carece de datos que prueben la relación directa entre dichos agentes y el comienzo o empeoramiento de la autoinmunidad.

Parecería haber una relación entre la inmunidad innata y la adaptativa que formarían una línea crucial de defensa contra los patógenos, ejemplo: las células foliculares tiroideas en TH pueden expresar moléculas de superficie de la inmunidad innata como los receptores Toll-like (TLR3). Los superantígenos virales y bacterianos pueden inducir cambios en el repertorio de linfocitos (comprometiendo más del 5% de los linfocitos vírgenes o naïves). Esta inducción deriva de su capacidad para interactuar con linfocitos T que expresan receptores antigénicos para una región variable particular (V) y una región familiar de genes.

Con respecto a las bacterias, los superantígenos del *Staphylococcus aureus* han sido bien caracterizados como un ejemplo de

potenciales inductores de tiroiditis autoinmune y urticaria. Marone y col. observó que la proteína A del *Staphylococcus aureus* puede activar células con receptores de alta afinidad para IgE y liberar citoquinas produciendo urticaria. Por otro lado, Wan y col. vieron que la endotoxina A del *Staphylococcus aureus* puede estimular las células tiroideas produciendo una tiroiditis autoinmune en las ratas.

La infección por *Helicobacter Pylori* (HP) puede exacerbar los síntomas de UC, pero raramente sea el factor gatillante. La prevalencia de HP en UCI es de 24-83% dependiendo del área geográfica y la edad del paciente.

Teóricamente la interrelación de HP en UC se debería a varios mecanismos, incluyendo la interacción con las células mastocitarias con la consecuente liberación de mediadores inflamatorios, perjudicando la función de la barrera mucosa gastrointestinal, sobreproduciendo proteína catiónica del eosinófilo citotóxica y proteína del eosinófilo activado por el HP. Además, HP puede inducir la producción patogénica de autoanticuerpos.

Existe un incremento de prevalencia de infección por HP en pacientes con desórdenes tiroideos autoinmunes y existiría relación entre HP y anticuerpos anti-tiroglobulina (TG) y anti-peroxidasa (TPO) que se encuentran reportados en algunos estudios pero no en otros.

En consecuencia, varios mecanismos por agentes infecciosos pueden producir autoinmunidad tiroidea y UCI.

La lesión anatomopatológica que encontramos en una biopsia de UCI, consiste en un infiltrado perivascular no necrotizante con acumulación de mastocitos. La celularidad de este infiltrado, además de los mastocitos, incluye monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T colaboradores (LTh), sin que se haya podido determinar un predominio de células CD4 o CD8, ya que varía enormemente según cada paciente.

## Diagnóstico

Por otra parte, al examinar un paciente con UC, se tiende a pensar que es la manifestación cutánea de alguna alteración sistémica importante, por lo que estos pacientes son sometidos a una infinidad de pruebas y analíticas que terminan siendo normales. En este sentido, trabajos realizados por Kozel y colaboradores en la que demuestran el escaso valor diagnóstico de la extensa analítica que suelen solicitarle a los pacientes con esta patología, en la cual sugieren solicitar hemograma y velocidad de sedimentación, sugiriendo los anticuerpos antitiroideos (anticuerpos anti-mieloperoxidasa o anti-tiroglobulina) de forma opcional. Dejando el resto de las analíticas únicamente para el caso en que se sospecha por la historia clínica una enfermedad concomitante.

Es frecuente que las lesiones no estén presentes en el momento de la consulta, por lo tanto una buena historia clínica y un examen físico completo son esenciales para el diagnóstico y la determinación de los posibles factores causales. Se debe obtener información sobre el inicio, duración y el curso de la enfermedad. Dentro de la historia clínica debe investigarse sobre exposición ocupacional, infecciones recientes, infecciones crónicas, medicamentos prescritos, automedicaciones, drogas naturales, alimentos, suplementos vitamínicos, viajes recientes, alergias preexistentes y exposición a estímulos físicos.

La duración de los habones y la presencia de púrpuras son factores importantes de la historia clínica. Habones o ronchas que duren más de 24 a 48 hs, particularmente si son dolorosas sugieren una posible vasculitis urticarial o una urticaria retardada por presión, pero también puede verse de forma menos frecuente en la urticaria común.

La localización, el número y la apariencia de las lesiones varían y generalmente no ayudan en la diferenciación de la urticaria,

excepto cuando se observan ronchas pequeñas monomorfas y de corta duración, típicas de la urticaria colinérgica.

Se deben buscar síntomas sistémicos que a veces se asocian a las lesiones cutáneas, incluyendo malestar general, cefalea, dolor abdominal, artralgias, mareos y síncope.

Existen factores potencialmente precipitantes o agravantes del cuadro, como factores físicos: calor, frío, presión localizada en la piel, fricción y luz solar. Es importante buscar cualquier asociación con una infección aguda reciente, drogas, automedicaciones y alimentos. También se debe investigar sobre historia familiar de atopía y angioedema.

Por lo tanto el diagnóstico es fundamentalmente clínico. No existen características clínicas que nos permitan diferenciar al grupo de pacientes con mecanismo autoinmunitario del idiopático; probablemente cuando el mecanismo es autoinmunitario la urticaria es más grave. La biopsia es idéntica.

Clasificación de la urticaria. (cuadro 2). (24).

GRUPO	SUBGRUPO	DEFINICIÓN Y DESENCADENANTES
<i>Urticaria espontánea</i>	Urticaria aguda	Habones < de 6 semanas
	Urticaria crónica	Habones > de 6 semanas
<i>Urticaria física</i>	Urticaria por frío	Aire, agua, frío, Calor localizado
	Urticaria retardada por presión	
	Urticaria solar	Rayos UV o luz visible
	Urticaria facticia/dermografismo	Fricción mecánica

	Urticaria-angioedema vibratorio	Fuerzas vibratorias
<b>Otras urticarias</b>	Urticaria acuagénica Urticaria colinérgica Urticaria por contacto Urticaria/anafilaxia inducida por ejercicio	Agua Aumento de la temperatura corporal Contacto con sustancia urticante Ejercicio físico.

<i>Enfermedades relacionadas con la urticaria por razones históricas:</i> urticaria pigmentosa (mastocitosis); urticaria vasculitis; urticaria familiar por frío(vasculitis); angioedema no histaminérgico ( EAH)	<i>Sindromes que pueden asociarse a urticaria/angioedema:</i> S. de Muckle-Wess S. de Schnitzer S. de Gleich S. de Well
--	---

Cuadro 2: Clasificación adoptada por el Consenso Europeo sobre Urticaria.

Clasificación clínica de la UC (cuadro 3). (24)

CLASE	SUBTIPO SEGÚN EL ESTÍMULO	FRECUENCIA
-------	---------------------------	------------

<i>Urticaria idiomática crónica</i>		30%
<i>Urticaria autoinmune crónica</i>		30%
<i>Urticaria de origen físico</i>	Dermografismo sintomático Urticaria por presión tardía Urticaria acuagénica Urticaria por frío Urticaria solar Urticaria vibratoria Urticaria colinérgica Urticaria adrenérgica Urticaria inducida por ejercicio.	32%
<i>Urticaria por contacto</i>		2%
<i>Urticaria relacionada con alimentos y sustancias usadas para preservarlos (aditivos)</i>		4%
<i>Urticaria relacionada con enfermedades sistémicas</i>		2%

Cuadro 3: Clasificación clínica de la urticaria crónica.

### Subtipos de UC (tabla 1.)

Subtipos de UC	Causa	Señal activadora del mastocito
• Autoinmune	Autorreactividad Autoinmunidad Otros	Secretores mastocitario circulantes Ac. anti-IgE, Ac. antiFceRI Desconocidos
• Por infección crónica	inf. Crónica	Desconocidos (a)
• Por intolerancia	Intolerancia Pseudoalergia Otros	Desconocido (a) Desconocido (b) Desconocido.
• Por otras causas	Varias Alergia Otras	Varias (desconocidas) IgE y antígeno por FceRI Desconocidas.
• Idiopáticas	Desconocidas	Desconocidas.

(a) Entre los potenciales candidatos se incluyen a) señales patógenas como toxinas o lipopolisacáridos b) interacción patógeno huésped como inmunocomplejos, patógenos específicos de IgE y c) derivados del huésped como complemento, neuropéptidos.

(b) Los mecanismos potenciales incluyen la activación de neuropéptidos y de complemento en los mastocitos que muestran una reducción al umbral de activación mediado por pseudoalérgenos.

Existen hechos indirectos que nos pueden permitir caracterizar la urticaria como autoinmunitaria:

- Los pacientes con UC tienen una basopenia franca.
- La presencia de anticuerpos antitiroideos positivos.

Se ha propuesto como prueba diagnóstica la prueba cutánea con suero autólogo, siendo útil para el rastreo in vivo de la presencia de

autoanticuerpos en el suero de pacientes afectados con UC capaces de liberar histamina. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 80%. Se basa en poner en contacto proteínas de elevado peso molecular al contacto directo de mastocitos extravasculares.

El suero a probar se obtiene de sangre recogida en un tubo sin aditivos, reposada a temperatura ambiente 15 minutos y posteriormente centrifugada a 5000 g (15 min). Se inyectan 50 ul de suero intradérmicamente en el antebrazo evitando las zonas donde 24 hs antes había habones. El control positivo es la histamina y el negativo la solución salina isotónica. La prueba se considera positiva si se produce un habón en el punto de inyección de 1,5 mm de diámetro superior a la reacción observada en el punto de inoculación del suero salino, en la lectura practicada a los 30 min. Hay que decir, que al tratarse de suero, existe el peligro de inyectar por error suero heterólogo a otro paciente con el riesgo que conlleva. Además, el suero contiene factores que pueden inducir la formación de habón y eritemas inespecíficos.



Figura 1. Prueba del suero autólogo. a) positiva b) negativa. (29)

También puede ser estudiado mediante la prueba de liberación de histamina por el basófilo. En ésta se comprueba in vitro la actividad liberadora de histamina del suero de los pacientes con prueba de suero autólogo positiva estudiando su capacidad de liberar histamina por el basófilo. Primero, se aíslan leucocitos de donante a partir de 10 ml de sangre completa recogida en un tubo con litio y heparina.

Se mezclan con 2 ml de una solución de dextrano-glucosa ambos al 3% y 0,15 M de suero salino. La mezcla sedimenta durante 90 min, se retira el sobrenadante y las células se sitúan en tubos cónicos de 15 ml que han sido lavados 2 veces con HBSS- HSA a PH 7,4. Se resuspenden las células en HBSS-HSA con 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>. Para estimular las células con IL-3 se incuban en un tampón con IL-3 durante 15 min a 37°C (2 ng/ml de IL-3). La liberación espontánea de histamina en presencia de la IL-3 no debe exceder el 5% del total de histamina liberada. Como control positivo se incuban basófilos con anti-IgE (3ug/ml, Caltag, Burlingame, USA). Posteriormente se incuban 200 ul del suero problema en IL-3 con 200 ul de una suspensión de leucocitos durante 30 min más 500 ul de un tampón que contiene calcio y magnesio a 37°C durante 30 min. Tras la incubación, se separa el sobrenadante por centrifugación a 1000 g durante 10 min a 4°C y se determina la liberación de histamina. Se hierven dos alícuotas de células para medir el contenido total de histamina de basófilos. La liberación de histamina se mide mediante fluorometría. El resultado se expresa en porcentaje respecto al total de contenido de histamina. La histamina espontánea ha de ser inferior al 5% de histamina total. La prueba es positiva si la liberación es superior al 16% del total de histamina liberada. (25,26,27)

Cuando un paciente con UCI fue evaluado y no se encuentra una causa capaz de desencadenarla se debe buscar anticuerpos tiroideos autoinmunitarios (anti.peroxidasa- anti tiroglobulina). Sin embargo, esta asociación debería ser bien sugerida en estudios de investigación de anticuerpos microsomales tiroideos que es menos sensible y específica con anticuerpos antiperoxidasa. (29,30,31.)

Se ha realizado un estudio de caso control, prospectivo, en el departamento de Dermatología y Endocrinología en el Hospital Teaching, con una duración de veinticuatro meses desde el año 2002 en el hospital Teaching, en Estambul, en el que participaron 140 pacientes adultos que fueron seleccionados con UCI, y 181 voluntarios sanos que fueron tomados como grupo control. Este estudio estaba compuesto por un grupo de pacientes que fue atendido en un departamento de dermatología clínica. El

grupo considerado control se compuso de pacientes de la misma edad pero que no tenían enfermedad autoinmune y enfermedad tiroidea. El diagnóstico de UCI fue establecida por la presencia de ronchas por un tiempo, no menos a seis meses, con un tiempo menor a 24 hs de duración. Sin presentar historia de alergia alimentaria conocida que pueda causar la urticaria. Los pacientes con urticaria vasculítica, urticaria física, angioedema fueron excluidos de este estudio. El grupo con UCI fue seleccionado de pacientes que no tienen foco de infección y no tienen historia conocida de alergia a drogas o a alimentos.

En ambos el grupo de pacientes y el grupo control se realizó un laboratorio para investigar el nivel hormonal tiroideo. La TT3 (triodotironina) valor normal: 72-170 ng/dL; la TT4 (tiroxina total) valor normal : 4,5-12,5 ug/dL, la FT4 (tiroxina libre) valor normal: 0,8-1,9/dL y la TSH (hormona estimulante de tiroides) valor normal: 0,4- 4,0 ug/dL. La presencia de anticuerpos TPO y TG en títulos  $\geq 100$  IU/ml, en adición a presentar una disfunción tiroidea, fue considerado como criterio diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune.

De los 140 pacientes con UCI con una edad media de 40 años (rango de 18 a 66 años). De estos 102 eran de sexo femenino (edad media de 40 años con un rango de 20 a 66 años ), y 38 correspondían al sexo masculino (con una edad media de 39 años con un rango de 18 a 66 años).

La duración de la urticaria fue de 2 a 48 meses, la IgE evaluada en casos de UCI fue de 6.6 a 1548 mg/dL.

Los anticuerpos TG fueron encontrados en 18 (12.85%) pacientes. Anticuerpos TPO en 14 (10%) y ambos anticuerpos TPO y TG en 9 (6.42%). La tiroiditis autoinmune fue encontrada en 41 casos (29.28%) con UCI. En el grupo control, 10 casos (5.52%) fueron diagnosticados de tiroiditis autoinmune. Comparada con el grupo control, la frecuencia de ambos anticuerpos TPO y TG fue significativamente mayor en estos con UCI ( $p < 0.0001$ ).

Tabla2. Frecuencia de anticuerpos tiroideos en este grupo de estudio.  
(13)

	Antic. TG	Antic. TPO	Ambos Antic	Total
Pacientes	18 (12.85%)	14 (10%)	9 (6.42%)	41 (29.28%)
Control	2 (1.1%)	2(1.1%)	6 (3.31%)	10 (5.52%).

$P < 0.001$  Chi cuadrado. TG: tiroglobulina TPO: tiroperoxidasa.

Entre los pacientes con tiroiditis autoinmune, 31 (75.6%) fueron eutiroides; 7 (17.07%) de los casos fueron hipotiroidismo subclínico y uno (2.43%) fue tiroiditis autoinmune hipotiroidea. La enfermedad de Graves fue encontrada en dos pacientes (4.87%). Comparado con el grupo control de casos la TT4 evaluada de pacientes con UCI fue determinada pero fue significativamente baja. No hubo diferencia significativa con los niveles de TT3, FT4, TSH entre pacientes del grupo control y UCI. Comparada con el grupo control, la frecuencia de ambos TPO y TG fue significativamente mayor en UCI. (13)

La autoinmunidad tiroidea es el paradigma de las enfermedades autoinmunes en general y hay una relación entre estas dos entidades, debiendo la autoinmunidad jugar un rol en la patogénesis de la UC. La más directa evidencia de un proceso autoinmune en algunos pacientes con UCI es la demostración de autoanticuerpos IgG funcionales de la subunidad alfa del receptor de gran afinidad de la IgE o de la IgE en sí misma.

Entre los pacientes con tiroiditis autoinmune sólo 2 fueron diagnosticados con enfermedad de Graves y la mayoría de los pacientes eran eutiroides en el grupo de tiroiditis autoinmune. Los pacientes eutiroides con anticuerpos positivos tienen un apreciable mayor riesgo de progresión a hipotiroidismo. De otros estudios previos confirmados surge el conocimiento que la UC fue más frecuentemente asociada con tiroiditis de Hashimoto que con la enfermedad de Graves.

En Italia, un solo estudio fue realizado para detectar anticuerpos antitiroideos en pacientes con urticaria, en el Departamento de Alergia e Inmunología, durante los años 1998 a 2006. De un total de 688 pacientes con urticaria hospitalizados, 144 fueron analizados y medidos los niveles de anticuerpos tiroglobulina y peroxidasa. (13)

De los 688 pacientes que fueron analizados 144 pacientes tenían una media de edad de 42.3+- 15.8 años, 95 eran mujeres (72 eran mujeres y 23 hombres) tenían historia de UCI; y 49 (44 mujeres y 5 hombres correspondían al grupo control). De estos 144 pacientes se determinó que 37 (25,7%) fue positivo a al menos algún autoanticuerpo, 31 del grupo con UCI (32.6%) y 6 del grupo control.

Tabla 3. Niveles de hormonas tiroideas y estado de tiroiditis autoinmune en pacientes y grupo control. (13)

	Eu-Tiroideo N	Subclínico n	Hiper-Tiroideo n	Hipo-Tiroideo n	TT3	TT4	FT4	TSH
Pacientes	31	7	2	1	129 +- 2.05	8.30 +- 2.05	1.23 +- 0.34	1.93 +- 2.78
Control	5	4	1	0	130 +- 24.8	8.97 +- 2.02	1.26 +- 0.39	1.61 +-44
p					0.92 2	0.005	0.514	0.452

TT triiodorinonina total, TT4: tiroxina total, FT4: tiroxina libre, TSH hormona estimulante de tiroides.

La asociación entre urticaria crónica y enfermedad tiroidea autoinmune es conocida desde hace años, pero al parecer la frecuencia varía en distintos reportes.

Muchos estudios fueron evaluados con sólo anticuerpos TPO que no fueron usados para ser medidos en el grupo control, además el anticuerpo peroxidasa es el menos sensible y específico de los anticuerpos. Por esta razón, para poder realizar una mejor interpretación de los estudios deberían ser medidos ambos anticuerpos y contar con un mayor número de pacientes y controles.

Fue detectado anticuerpos tiroideos (anticuerpos antitiroglobulina y antiperoxidasa) en 29,28% en pacientes con UCI y debe ser considerado de tener relativamente un gran porcentaje. La frecuencia de anticuerpos tiroideos en el grupo control fue de 5.52% y comparando con previos estudios fue del (0-5.6%). Del presente estudio en los pacientes con UCI, la frecuencia de anticuerpos tiroideos es significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) que en el grupo control (5.52%) demostrando estadísticamente asociación entre UCI y anticuerpos tiroideo.

Tabla 4. Frecuencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con UC. (13)

	Pacientes		% Ac. Tiroideos		Ac. Tiroideos estudiados	
	UC	controles	UC	controles	UC	controles
Leznoff y col.	140	427	12.1	5.6	TMA	TMA
Leznoff y Susman	624		14		TMA+TMG	
Turkas y col.	94	80	11.7	3.7	TG	TG
Turktas y col.	94	80	9.5	3.7	TMA	TMA
Zauli y col	52		23		TG+TPO	
Gaigy col.	170		14.7		TG+ TPO	
Ryhal y col.	25	75	20		TG+ TPO	
Verneuil y col.	45	30	26.7	3.3	TG+TPO	TG+TPO
Palma y col.	56	56	28.5		TG+TPO	TG+TPO
<b>Presente estudio</b>	<b>150</b>	<b>181</b>	<b>29.3</b>	<b>5.5</b>	<b>TG+TPO</b>	<b>TG+TPO</b>

Existe un solo estudio realizado en la Argentina, en el Hospital Británico de Buenos Aires por Fernández Romero y col. que se dedicó a investigar alteraciones de la función tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y urticaria crónica. En el estudio se incluyeron 70 pacientes adultos, que consultaron al servicio por urticaria con o sin angioedema. Se consideró que presentaban urticaria todos aquellos que tenían lesiones urticarianas (ronchas) con o sin angioedema con una frecuencia de por lo menos cinco veces por semana y con al menos seis semanas de evolución, excluyendo a todos aquellos que pueda su urticaria estar asociada a agentes físicos, alimentos o drogas. A 63 de los 70 pacientes se les determinó el nivel de TSH por electroquimioluminiscencia (ECLIA), tomándose como límite normal 0.27-4,2 uUI/ml. A los 7 pacientes restantes no se les determinó el nivel de TSH, ya que tenían diagnóstico de enfermedad tiroidea previa a la consulta por urticaria y se encontraban en tratamiento y seguimiento por su enfermedad. En este estudio, se consideró alterada la función tiroidea en aquellos pacientes con diagnóstico de hipertiroidismo o hipotiroidismo previo al momento de la urticaria o en aquellos en que los pacientes en que los niveles de TSH detectados posteriormente al diagnóstico de UC fueran anormales. En 61 de los 70 pacientes se investigó la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa, tomándose como niveles normales 5 UI/ml, considerándose positivos aquellos que presentaran valores  $>$  a 5 UI/ml. A ninguno de estos pacientes se les 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 (FceRIalfa) para este trabajo por carecer de utilidad clínica. Como resultado se encontró que 50 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). Evaluados el conjunto de los 70 pacientes, 11 (16%) presentaban niveles alterados de TSH y 7 (10%) ya tenían el diagnóstico, por lo tanto, la función tiroidea estaba alterada en 18 (26%) de los 70

pacientes estudiados. De los 61 pacientes a los que se les investigó el anticuerpo 22 (36%) fueron positivos. 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 anticuerpo TPO. 33 (58%) presentaron valores normales de TSH y anticuerpos negativos, 4 (7%) niveles altos de TSH con anticuerpos TPO POSITIVOS, 1 (2%) niveles bajos de TSH con TPO positivos y 14 (25%) con niveles normales de TSH con TPO positivos. Concluyéndose en este estudio que como también lo refleja la literatura por otros estudios como los realizados por Leznoff o Kaplan, existe una alta asociación entre la UC y la enfermedad tiroidea. Por lo que se ha demostrado que altos niveles de anticuerpos TPO pueden predecir una progresión de hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo clínico. Por lo tanto, se estima que 1 de cada 4 pacientes con UC presentan un fenómeno autoinmune asociado, constituyendo una población de riesgo para padecer patología tiroidea futura mereciendo un seguimiento clínico más minucioso. (33)

Gráfico 1. Evaluación de la función tiroidea en 70 pacientes con diagnóstico de UC. (33)

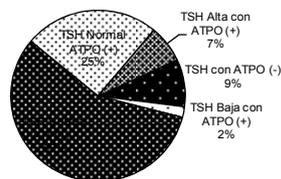
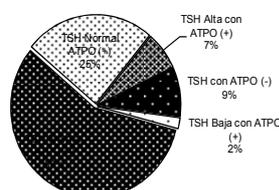


Gráfico 2. Alteraciones tiroideas en 57 pacientes con diagnóstico de UC, a los cuales se les estudió los niveles de TSH y la presencia de ATPO.(33)



## Conclusiones:

La coexistencia de UCI y autoinmunidad tiroidea es frecuente, al menos uno de cada cuatro pacientes con UCI presenta evidencia serológica de autoanticuerpos contra uno o más antígenos tiroideos.

La literatura provee bastante evidencia de la relación entre UCI y anticuerpos tiroideos, pero no con tiroiditis histológica.

Ciertos factores como por ejemplo: prevalencia de anticuerpos mayor en el sexo femenino e incremento con la edad son tenidos en consideración en muchos reportes.

Sin embargo, pacientes con UCI podrían representar un grupo de sujetos con factor de riesgo para enfermedad tiroidea autoinmune (particularmente tiroiditis autoinmune) y acorde con esto deberían ser testeados investigando la presencia de autoinmunidad tiroidea y de la posible disfunción tiroidea.

La razón de la asociación entre el test positivo serológico y autoinmunidad aún no es clara. Recientemente la literatura sugiere que la exposición a agentes infecciosos induce ambos: urticaria y autoinmunidad tiroidea, pero esta información carente no es concluyente.

Por lo tanto, para tener resultados más claros sobre esta investigación debería realizarse estudios con mayor cantidad de pacientes y a la vez testear ambos tipos de anticuerpos anti-TG y anti-TPO.

ANEXO



Figura 2. Paciente con cuadro de urticaria. (3)



Figura 3.Urticaria. (3)



Figura 4: paciente con UC (3)



Figura 5. Prueba de test con suero autólogo con control positivo y negativo y una reacción positiva con suero de un paciente con UC. (25)

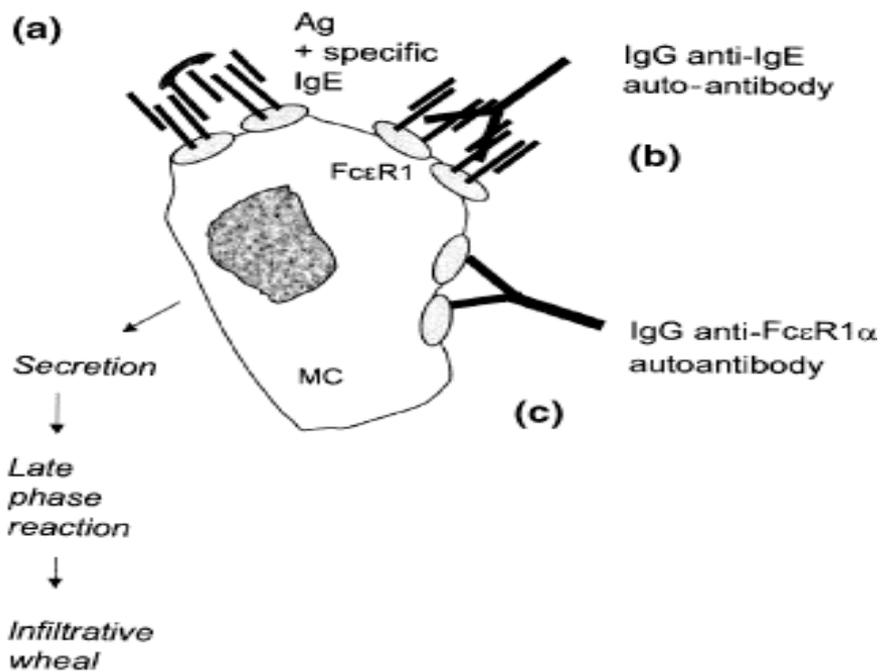


Figura 5: Representación de la activación de células mastocitarias por : (a) reacción cruzada antígeno IgE; (b) IgG anti IgE anticuerpo en el 5-10% de pacientes con UC; (c) IgG anti IgE anticuerpo receptor dirigido contra la subunidad alpha en 40% de pacientes con UC. (11)

## Bibliografía.

1. O'Donnel BF et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *British Journal of Dermatology* 2005;153: 331-335.
2. Khan David A et al: Chronic urticaria: Diagnosis and management. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 439-446.
3. Tasneem Poonanalla. Urticaria. A Review. *An J Clin Dermatol* 2009; 10 (1): 9-21.
4. Schaefer Paul,MD et al: Urticaria: Evaluation and treatment. *Ann Fam Physician* 2011; 83 (9):1078-1074.
5. Zaule, Daniela MD et al: More therapeutic alternatives for chronic idiopathic urticaria?. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008, Nov 101 (5) 556 PDF.
6. Becky M Vonakis. New concepts in chronic urticaria. *Curr Opin Immunol* 2008, Dec. 20 (6)709-16.
7. Zuberbier T. Epidemiology of urticaria: a representative cross sectional population survey. *Clinical and Experimental Dermatology* 2010, 35 (8) 869-873.
8. Greaves Malcolm W. Chronic Urticaria: Recent Advances. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2007; 33: 134-143.
9. Kjetil Kristoffer Guldbakke. Etiology, classification and treatment of urticaria. *Cutis* 2007; 79:41-49.
10. Mc Grogan A et al. The incidence of autoimmune thyroid disease a systematic review of the literature. *Clinical Endocrinology* 2008, 69; 687-696.
11. Najib Umer. The spectrum of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30:1-10.
12. Jariwala S P et al: The urticaria severity score: a sensitive questionnaire index for monitoring response to therapy in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, Jun 102 (6); 475-482.
13. Filiz Cebeci et al: Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Eur J. Dermatol* 2006; 16(4): 402-405.
14. Sarbjit Set al: Basophil responsiveness in chronic urticaria. *Current Allergy Asthma Rep* 2009, Jul 9(4) 286-290.
15. Agnieszka Mlynek et al: Update on chronic urticaria: focusing on mechanism. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, Oct 8 (5) 433-437.

16. Kaplan AP et al: Pathogenesis of urticaria chronic. *Clinic Exp Allergy* 2009, June 39(6) 777-787 PDF.
17. Ozdemir Oner MD et al: Idiopathic (autoimmune) chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2006, 27:431-434.
18. Boguimewicz Mark MD et al: The autoimmune nature of chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2008, 29:433-438.
19. Hyman Sharon J et al: Type 1 diabetes, autoimmune, thyroide disease and chronic urticaria. *Pediatric Diabetes* 2008, 9:508-511.
20. Marsland Alexander M et al.: Autoimmunity and complement in the pathogenesis of chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006, Jul 6 (4) 265-269.
21. Kjetill Kristoffer Guldbake MD et al: Etiology, classification and treatment of urticaria. *Cutis* 2007; 79 41-49.
22. Sheila M Amar et al: Urticaria. *Prim Care Clin Officer Pract* 2008; 35 141-157.
23. O' Donnel BF et al: Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *British Journal of Dermatology* 2005 ,153; 331-335.
24. EAACI/ GA2LEN/EDF/WAO Guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1417-1426.
25. Stanbach P et al: Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo- controlled trial. *Dermatology* 2006; 212: 150-159.
26. Riccardo Assero Md et al: Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation and its intradermal injections much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006.
27. Enek Kocatiuk et al: Autologous serum skin test vs autologous vs plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility and relationship with disease activity quality of life and antithyroid antibodies. *Eur J. Dermatol* 2011; 21 (3) 339-43.
28. Najib Umer et al: A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009, Dec103 (6)496-501.
29. Altrich Michelle L et al: Comparison of the in vivo autologous skin test with in vitro diagnostic test for diagnosis of chronic autoimmune urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2009,30:28-34.

30. Kanokualai Kulthanan et al: Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: Prevalence, Correlation and Clinical Implications. *Allergy and Immunology* 2006; 24, 201-206.

31. Taskapan O et al: Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic non allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 33(6) 754-8. PDF.

32. Bagnasco Marcello et al: Urticaria and Thyroid Autoimmunity. *Thyroid* Vol 21, N° 4, 2011.

33. Javed Sheikh et al: Autoantibodies to the high- affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005 Oct 5 (5) 403-7.PDF.

34. Fernandez Romero DS et al: Urticaria crónica con alteraciones de la función tiroidea y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.