

ارتباط کھیر مزمن با اتوایمونیتی تیروئید

جواد غفاری (M.D.)⁺ مهرنوش کوثریان (M.D.)^{**} زینب نظری (M.D.)^{***} مرجان نبوی (M.D.)^{****}

چکیده

سابقه و هدف: کھیر مزمن یک بیماری آزار دهنده می باشد که در اغلب موارد علتی برای آن پیدا نشده است. ارتباط بین کھیر مزمن و اتوایمونیتی تیروئید مورد بررسی قرار گرفته، که با نتایج متفاوتی همراه بوده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر لووتیروکسین در درمان بیماران با کھیر مزمن و در نتیجه ارتباط کھیر مزمن با اختلالات تیروئیدی می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تحقیقاتی شاهد-مورد تعداد ۶۰ نفر از بیماران با کھیر مزمن که تمام آنها به جز ۶ نفر زن بودند و سن آنان بین ۱۵ تا ۶۰ سال بود، در مقایسه با تعداد مشابه که بیماری خاص نداشته و افراد سالم بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران دارای تستهای شمارش سلولها، آنتی بادی های ضد هسته، فاکتور روماتیسمی، کمپلمان، مدفوع، کبدی، کلیوی و تست پوستی منفی داشتند. تست های تیروئید شامل TSH, T4, T3 و آنتی تیروگلوبولین (TGA) و آنتی پراکسیداز (TPA) به همراه سطح IgE سرم بررسی شدند. افراد دارای تست های مثبت آنتی بادی ضد تیروئیدی به دو گروه تقسیم شده که یک گروه (۱۱ نفر) لووتیروکسین (۱۰۰ میکروگرم در روز به مدت یک ماه) و گروه دیگر (۱۱ نفر) فاقد دارو بودند تحت درمان قرار گرفتند.

یافته ها: از بین آنها ۲۲ نفر دارای تست های آنتی بادی ضد تیروئیدی (TGA, TPA) مثبت بودند (۳۶/۶ درصد). در حالی که در گروه کنترل فقط ۹ درصد نتایج مشابه وجود داشته است. فقط یک بیمار در گروه مورد دارای هیپو تیروئیدی بوده است (هیپو تیروئیدی ساب کلینیکال) (TSH↑, T4↓). افزایش IgE در ۱۰ نفر (۱۶/۶ درصد) در گروه مورد و ۶ نفر در گروه شاهد (۱۰ درصد) وجود داشته است. در گروه مورد بعد از دادن لووتیروکسین ۷۰ درصد یعنی ۹ نفر بهبودی کامل (۴۰ درصد) و ۵ نفر بهبودی نسبی (۳۰ درصد) و در ۵ نفر اصلا بهبودی مشاهده نشد در مقایسه با ۳۰ درصد بهبودی کامل و نسبی در گروه شاهد و بقیه که اصلا بهبودی نداشته اند.

استنتاج: کھیر مزمن ممکن است با اختلالات تیروئیدی (آنتی بادی های مثبت ضد تیروئید) علی رغم این که در اکثر موارد عملکرد تیروئید طبیعی است، ارتباط داشته باشد. بنابراین در کھیر مزمن علی رغم افزایش IgE در صورتی که علتی برای آن پیدا نشود باید تست های تیروئیدی همراه با آنتی بادی های تیروئید مورد بررسی و در صورت مثبت بودن تحت درمان قرار گیرند.

واژه های کلیدی: آنتی پراکسیداز، آنتی تیروگلوبولین، کھیر مزمن، لووتیروکسین

E-mail : javadneg@yahoo.com

⁺ مؤلف مسئول: دکتر جواد غفاری- ساری، بیمارستان بوعلی سینا^{*} فوق تخصص آلرژی و ایمونولوژی، استادیار گروه اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران^{**} فوق تخصص غدد اطفال، استادیار گروه اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران^{***} متخصص زنان و فلوئ انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران^{****} پزشک عمومی

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۱/۱۰ تاریخ تصویب: ۸۷/۲/۱۸

مقدمه

تعریف کبیر مزمن زمانی است که ضایعات کبیری حد اقل ۶ هفته از طول مدت آن گذشته باشد البته به شرطی که این ضایعات هر هفته بروز کند. کبیر یک اختلال پوستی با ویژگی‌های تورم در مرکز به همراه قرمزی اطراف آن می‌باشد که معمولاً محو شونده با فشار بر روی آن می‌باشد. اصولاً در تمام موارد خارش دارند و در همه جای بدن روی می‌دهند. در اغلب موارد ضایعات در محل خود کمتر از ۲۴ ساعت طول می‌کشد ولی در بعضی از موارد ضایعه ممکن است بیش از آن طول بکشد. شیوع کبیر به طور کلی در حدود ۲۰-۱۰ در صد افراد جامعه می‌باشد (۱). آتزیوادم در حدود ۵۰ درصد موارد کبیر دیده می‌شود. شیوع کبیر مزمن در حدود ۱/۱ تا ۳ درصد افراد جامعه می‌باشد و علت کبیر مزمن در اغلب موارد ناشناخته است (۲، ۳). بنابراین در مجموع ۹۰-۸۵ درصد بیماران دارای کبیر حاد هستند و ۱۵-۱۰ درصد بقیه دارای کبیر مزمن می‌باشند. بر خلاف کبیر حاد که در اکثر موارد علت آن قابل شناسایی می‌باشد در کبیر مزمن در اغلب موارد علت آن ناشناخته می‌باشد که البته در گذشته اغلب موارد ناشناخته یا ایدیوپاتیک گفته می‌شد که با تحقیقات اخیر این موارد به دو گروه اتوایمون (۵۰ درصد) و ایدیوپاتیک یا ناشناخته (۵۰ درصد) تقسیم شده است (۴). اصولاً افراد بالغ بیشتر درگیر می‌شوند و در بین آنان در خانم‌ها ۴-۲ برابر نسبت به آقایان شیوع دارد اما در کودکان شیوع آن در هر دو جنس تقریباً برابر است. برتری خاصی در نژادها دیده نمی‌شود. در مطالعات اولیه ارتباط بین کبیر مزمن و تیروئید هاشیموتورا ذکر کردند (۵) و بعد از آن مطالعات متعددی در رابطه با ارتباط آنتی‌بادی‌های تیروئیدی و کبیر مزمن انتشار یافته است (۵ تا ۱۱، ۱۰).

یکی از دلایلی که این ارتباط را نشان می‌دهد بهبودی درصد قابل توجهی از بیماران با دادن لووتیروکسین

علی‌رغم عملکرد نرمال تیروئید است (۹). باید متذکر شد که در بعضی از مطالعات نتایج خوبی گرفته نشده است مثلاً در مطالعه Levy و همکاران اصلاً بهبودی در بیماران آنها دیده نشده است (۱۲) و همچنین در مطالعه Feibelmann و همکاران نیز ارتباطی بین آنها پیدا نشده است (۱۳). به علت این که هنوز ارتباط کبیر مزمن با اختلالات تیروئید مورد بحث است و مطالعات ضد و نقیض همچنان در مورد آنها وجود دارد و همچنین با توجه به این که در این تحقیق از مطالعات دیگران در کشورهای دیگر بهره گرفته‌ایم و خود در این زمینه سابقه‌ای نداشته‌ایم، بر این اساس تفکر این مطالعه پی‌ریزی شده است.

هدف از مطالعه حاضر نیز ارتباط بین اختلالات تیروئید (اعم از کم‌کاری، پرکاری و اتوایمونیتی) با کبیر مزمن در جامعه خودمان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در سال‌های ۱۳۸۴ و ۱۳۸۵ در یک مطالعه مورد-شاهد آینده‌نگر، تعداد ۶۰ بیمار دارای کبیر مزمن، که برای بررسی به کلینیک آلرژی بیمارستان بوعلی مراجعه نمودند و در بررسی‌های اولیه توسط همکاران و یا گروه محقق نتایج آزمایش مدفوع، تست‌های عملکرد کبد (AST, ALT, ALK Phosphatase), CH50, ANA, CBC, ESR, آنان نرمال و سن بین ۶۰-۱۵ سال داشتند براساس یک دوره زمانی انتخاب گردیدند. آنان مورد بررسی تست‌های تیروئید، شامل TSH, T4, T3, آنتی- تیروگلوبولین (TGA) و آنتی پراکسیداز (TPA) قرار گرفتند. هیچ‌کدام از این بیماران دارای کبیر فیزیکی نبوده‌اند و در ضمن تمام بیماران دارای تست پوستی پریک منفی نسبت به آلرژن‌های هوایی و غذایی بودند.

بوده است و در بقیه موارد ۲۳/۳ درصد (۱۲ نفر) بیش از ۲۴ ساعت ضایعات دوام داشته‌اند. ۲۲ بیمار (۳۶/۶ درصد) دارای افزایش تیتراژ آنتی بادی‌های تیروئیدی بودند (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: توزیع سنی بیماران دارای کپهر مزمن

سن بر حسب سال		تعداد		درصد	
مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد
۱۲	۱۱	۲۰	۱۸	۱۵-۲۰	
۳۶	۳۳	۶۰	۵۵	۲۰-۴۰	
۱۲	۱۶	۲۰	۲۷	۴۰-۶۰	

جدول شماره ۲: توزیع آنتی بادی های تیروئیدی در بیماران با کپهر مزمن

آنتی بادی های تیروئیدی		تعداد		درصد	
TGA+TPA	۱۰	۴۵,۴			
TPA*	۳	۱۳,۶			
TGA**	۹	۴۱			
کل	۲۲	۱۰۰			

* TPO - آنتی پراکسیداز آنتی بادی

** TGA - آنتی تیروگلوبولین آنتی بادی

تمام بیماران به جز یک نفر دارای عملکرد تیروئیدی نرمال بودند (۹۸ درصد) که آن یک مورد هم دارای هیپو تیروئیدی بوده است. اما در گروه شاهد از ۶۰ فرد سالم ۵ بیمار دارای آنتی بادی‌های ضد تیروئیدی مثبت بودند (۹ درصد). (۲ نفر افزایش TGA، یک نفر افزایش TPA و ۲ نفر افزایش هر دو). تمام افراد گروه شاهد دارای عملکرد تیروئید نرمال بودند (۱۰۰ درصد). سطح IgE در گروه مورد در ۱۰ نفر افزایش داشت (۱۶/۶ درصد) در حالی که در گروه شاهد در ۶ مورد (۱۰ درصد) افزایش داشته است. در گروه درمان شده با آنتی هیستامین‌ها و لووتیروکسین (۰/۱ میلی گرم روزانه)، ۵ نفر (۴۱ درصد) پاسخ کامل داشتند، یعنی علائم کپهر کاملاً بر طرف و نیاز به مصرف آنتی هیستامین نیز کاملاً

تعداد ۶۰ نفر از افراد سالم با همان طیف سنی که در ظاهر و با شرح حال بالینی و معاینات فیزیکی هیچگونه بیماری شناخته شده‌ای نداشتند مورد بررسی‌های مشابه قرار گرفته‌اند. این مطالعه با کسب اجازه از کلیه بیماران صورت گرفته است.

مدت بیماری از ۴ ماه تا ۱۵ سال متفاوت بوده است. مقادیر آنتی TPA بالاتر از ۷۵ iu/cc و TGA بالاتر از ۱۲۵ iu/cc غیرطبیعی بودند (با روش ارزیابی آنزیمی ایمونومتریک با کیت شرکت Orgentec کشور آلمان). IgE بالاتر از ۱۰۰ iu/ml غیر طبیعی در نظر گرفته شده است (با روش ELISA). بیماران با آنتی بادی‌های ضد تیروئید مثبت (۲۲ نفر) به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که یک گروه تحت درمان با آنتی هیستامین قرار گرفتند (۱۱ نفر) و گروه دیگر علاوه بر آنتی هیستامین قرص لووتیروکسین را به میزان ۱۰۰ میکروگرم روزانه (۱۱ نفر) به مدت یک ماه دریافت کردند. آنتی هیستامین‌های مصرفی در بیماران ما لوراتادین به میزان ۲۰ میلی گرم و رانیتیدین ۳۰۰ میلی گرم در روز بوده است که در تمام آنها ثابت بوده است. بعد از آن بیماران از نظر علائم بالینی مورد ارزیابی قرار گرفتند. البته باید متذکر شد که تست مجدد تیروئیدی در بیماران ما انجام نشد که تغییرات آنها مشخص گردد، البته با انجام این کار نتایج روشن‌تری حاصل می‌شد.

یافته ها

در مطالعه ما ۴۷ نفر از بیماران زن (۷۸ درصد) و ۱۳ نفر از آنها مرد (۲۲ درصد) بوده‌اند که همگی سن بین ۱۵ تا ۶۰ سال داشتند. از نظر سنی ۱۲ نفر بین ۱۵-۲۰ سال (۲۰ درصد) و بقیه بالاتر از ۲۰ سال داشتند که در جدول شماره ۱ آورده شده است.

از نظر مدت زمان ضایعات روی بدن در ۷/۷ درصد (۴۶ نفر) طول مدت ضایعات لوکالیزه کمتر از ۲۴ ساعت

برطرف شد. ۳ نفر پاسخ نسبی داشتند (۲۹ درصد) یعنی علائم بهتر شدند ولی به طور کامل خوب نشدند و نیاز به مصرف آنتی هیستامین ها کمتر شد و ۴ نفر دیگر (۳۲ درصد) تغییر چندانی در علائم آنها دیده نشده است. در گروه شاهد بدون دریافت لووتیروکسین از ۱۱ نفر در ۳ نفر (۳۰ درصد) پاسخ نسبی و بقیه ۸ نفر (۷۰ درصد) بدون تغییر در علائم بالینی بوده است و هیچکدام پاسخ کامل نداشتند.

بحث

اساس درمان کپیر همچنان آنتی هیستامین ها می باشد و تمامی بیماران ما نیز در ابتدا آنتی هیستامین های H1 بلوکر دریافت کردند و چون به درمان با آنها پاسخ مناسبی نداشتند آنتی هیستامین های H2 بلوکر مثل سایمتیدین با دوز ۱۵۰ میلی گرم دو بار در روز به آنها داده شد و در نهایت چون آنها پاسخ خوبی به مجموع آنتی هیستامین ها نداشتند و آنتی بادی های ضد تیروئیدی در آنها مثبت بوده است این مطالعه صورت گرفت.

همان طوری که در این مطالعه نشان داده است، کپیر یک اختلال شایع می باشد، به خصوص در موارد کپیر مزمن در افراد بالغ که غالباً در زنان دیده می شود. در موارد کپیر مزمن ایدیوپاتیک امروزه مشخص شده است که در ۴۰-۵۰ درصد موارد علل اتوایمونیتی مثل بیماری های تیروئید، هلیکوباکتر پیلوری و حتی وجود آنتی بادی های ضد رسپتور IgE و یا ضد IgE مطرح می باشد (۱۴،۶). شیوع بیماری کپیر مزمن بیشتر در زنان (در این مطالعه نسبت ۳/۶ به ۱ بوده است) شاید به علت مسائل هورمونی باشد چون بیماری های اتوایمون دیگر مثل هیپاتیت اتوایمون مزمن شیوع بیشتری در آنها دارد (۱۴) و این می تواند تاکید بیشتری بر وجود مسائل اتوایمونیتی در اتیولوژی کپیر مزمن باشد. در مطالعه ما

حداکثر شیوع بیماری در سنین میانسالی (۴۰-۲۰ سالگی) دیده شده است که با مطالعات دیگر همخوانی دارد. هدف اولیه ما بررسی اتوآنتی بادی های تیروئیدی در این بیماران بوده است که در بیماران مورد بررسی شیوع آنتی بادی های ضد تیروئید در ۳۶/۶ درصد دیده شده است و در مقایسه با مطالعات دیگر که شیوع آنرا بین ۳۶-۵ درصد گزارش کرده اند در حد بالاترین میزان شیوع قرار دارد؛ که در اغلب آنها نیز همانند مطالعه ما عملکرد تیروئید در حد نرمال بوده است (۲۲ تا ۱۶). این در حالی است که در گروه افراد سالم (شاهد) نیز ممکن است افزایش آنتی بادی های ضد تیروئید وجود داشته باشد (در مطالعه ما ۹ درصد بوده است)، به هر حال بین دو گروه اختلاف معنی دار آماری (۳۶/۶ درصد در مقابل ۹ درصد) وجود داشته است. Verneuil و همکاران شیوع آنتی بادی های ضد تیروئید را در بیماران ۲۶/۷ درصد و در گروه افراد سالم ۳/۳ درصد گزارش کردند (۲۳). این که در مطالعه ما شیوع بیشتر می باشد، علت آن را شاید بتوان به مسائل ژنتیکی، جغرافیایی و محیطی دانست. در مطالعه Feibelman و همکاران که بررسی آنتی بادی های تیروئیدی و اختلالات عملکرد آن را در بین بیماران با کپیر مزمن و افراد سالم داشته اند (آنتی بادی ها شیوع ۱۲/۲۴ در مقابل ۹/۸۲ درصد) و اختلالات عملکرد تیروئید (۱۲/۲۴ در مقابل ۷/۱۴ در صد) بوده است که تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد. در ضمن مقایسه ای که در بین بیماران با بیماری اتوایمونیتی تیروئید و بیماران با بیماری تیروئید بدون اتوایمونیتی از نظر شیوع کپیر مزمن داشته اند، شیوع آن به ترتیب برابر ۳/۳۳ و ۳/۴۴ درصد بوده است که از این نظر نیز تفاوت معنی داری را نشان نمی دهد و در نتیجه گیری که داشته اند ارتباط کپیر مزمن و اتوایمونیتی تیروئید را منتفی دانسته اند، این مطالعه در سال ۲۰۰۷ انتشار یافته است (۱۳).

یکی از نکات مهم در این مطالعه پاسخ مناسب (کامل و یا نسبی) بیشتر بیماران در گروهی که با لووتیروکسین درمان شده بودند نسبت به گروه فاقد دریافت لووتیروکسین بوده است. که این مطالعه با مطالعات دیگر مثل گروه Shocket's در Denver و Jeffrey و همکاران که از ۷ نفر آنها ۴ نفر پاسخ مناسب (حدود ۷۰ درصد بهبودی) و ۳ نفر پاسخی نداشته‌اند را گزارش کردند، مطابقت دارد (۲۴،۲۲). باید یادآور شد که در بعضی از مطالعات پس از قطع دارو گاهی برگشت علائم را شاهد بودند که نشان از این دارد که داروی لووتیروکسین همیشه با بهبود کامل مداوم همراه نیست و ما این را در مطالعه خود مورد ارزیابی قرار ندادیم. به دلیل آن که فرصت زمان کافی در این زمینه وجود نداشته است و دسترسی به بیماران کمتر امکان پذیر بوده است.

Mouge و همکاران نیز بهبودی در ۳ تا از ۴ بیمار خود مشاهده کردند که البته با مطالعه ما همخوانی دارد (۲۴) ولی Palma Carlos و همکاران شیوع آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی را در ۲۸ درصد بیماران خود پیدا کردند که در ۵۲ از ۵۶ بیمار عملکرد تیروئید نرمال بوده است و همچنین آنها در ۲ تا از ۵ بیمار خود بهبودی مناسبی از علائم را با لووتیروکسین تجربه کردند (۴۰ درصد) که نسبت به مطالعه ما پاسخ کمتری داشته‌اند و اینها احتمال ارتباط بین کپیر مزمن با اتوایمونیتی تیروئید را مطرح کرده‌اند (۲۶). مطالعه Baugash و همکاران و همچنین Aversano و همکاران نیز بهبودی را در ۱۶ تا از ۲۰ بیمار خود تجربه کردند که با لووتیروکسین مورد درمان قرار گرفتند (۲۸،۲۷). مطالعه ما همانند بیشتر مطالعات قبلی نشان از بهبود قابل ملاحظه بیماران با کپیر مزمن دارای آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید به دنبال مصرف لووتیروکسین را داشته است که

در مقایسه با گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری داشته است. این که با چه مکانیسمی اختلالات تیروئید سبب کپیر می‌شوند نامشخص است زیرا مکانیسم‌های متفاوتی در آن دخالت دارند که یکی از آنها اثر آنتی‌بادی‌های تیروئیدی بر رسپتور IgE می‌باشد. افزایش IgE در بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشته است و تنها افزایش IgE نمی‌تواند دلیل بر واسطه آلرژی در این بیماران باشد و نباید مانع از بررسی عملکرد تیروئید برای بیماران با کپیر مزمنی که علتی برای آن پیدا نشده است، گردد و افزایش IgE توتال از ارزش علمی کمتری برخوردار است. یکی از نکاتی که از نقاط ضعف این پژوهش می‌باشد عدم ارزیابی مجدد تست‌های آزمایشگاهی تیروئید پس از درمان بوده است. کپیر مزمن می‌تواند با اتوایمونیتی تیروئید همراه باشد و در بیمارانی که در بررسی اولیه علتی برای کپیر مزمن پیدا نشده باشد باید تست‌های عملکرد تیروئید به همراه آنتی‌بادی‌های ضد تیروئیدی (آنتی TGA, TPA) ارزیابی کردند. تنها بررسی عملکرد تیروئید نمی‌تواند بیانگر اختلال تیروئید باشد چون در اکثر موارد عملکرد تیروئید طبیعی است (یوتیروئید^۱) و در افرادی که اختلال تیروئیدی (آنتی‌بادی‌های مثبت) دارند، می‌توان از لووتیروکسین نیز در درمان کپیر مزمن با پاسخ نامناسب به آنتی‌هیستامین‌های مختلف استفاده کرد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل نتایج پایان‌نامه خانم مرجان نبوی دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

Reference

1. Kaplan A.P. Urticaria and angioedema. In: Adkinson N.F Jr, Yunginger J.W, Busse W.W, Bochner B.S, Holgate S.T, Simons F.E.R, editors. *Allergy: principles and practice*. Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1537-1558.
2. Greaves M.W. Chronic urticaria in childhood. *Allergy* 2000; 55: 309-320.
3. Joint Task Force on Practice Parameters. The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter. Part I: Acute urticaria/ angioedema. Part II: Chronic urticaria/ angioedema. *Ann Allergy Asthma Im* 2000; 85: 521-544.
4. Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema. A review of 554 patients. *Brit J Dermatol* 1969; 81: 588-597.
5. Leznoff A, Sussman G.L. Syndrome of idiopathic thyroid urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immun* 1989; 84: 66-71.
6. Harris A, Twarog F.J, Geha R.S. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allerg* 1983; 51: 161-165.
7. Volomakis M, Katsarou-Katsanri A, Stratigos J. Etiologic factors in childhood chronic urticaria. *Ann Allerg* 1992; 69: 61-65.
8. Turktaş I, Gokcora N, Demirsoy S, Cakir N, Onal E. The association of chronic urticaria and angioedema with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 187-190.
9. Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease; is there a link. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 69-72.
10. Collet E, Petit J.M, Lacroix M, et al. Chronic urticaria and autoimmune thyroid diseases. *Ann Dermatol Vener* 1995; 122: 413-416.
11. Delevaux I, Andre M, Tridon A, Aumaitre O. Chronic urticaria and Hashimoto-Hashimoto's thyroiditis. Report of 6 cases. *Rev Med Interne* 2001; 22: 232-237.
12. Levy Y, Segal N, Weintrob N, Danon Y.L. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003; 88: 517-519.
13. Feibelmann T.C, Goncalves F.T, Daud M.S, Jorge Ade S, Mantese S.A, Jorge P.T. Assessment of association between autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51(7): 1077-1083.
14. Gruber B.L, Baeza M, Marchese M, Agnello V, Kaplan A.P. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 213-217.
15. Saravanan P, Dayan C.M. Thyroid autoantibodies. *Endocrin Metab Clin N Am* 2001; 30: 315-337.
16. Lauter C.B, Ospina L, Aslani K. Chronic idiopathic urticaria and thyroid autoimmunity:

- a second opinion [abstract]. *J Allergy Clin Immun* 2001; 107: S51.
17. Heymann W.R. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity. Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 229-232.
 18. Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2001; 22: 93-95.
 19. Dreyfus D.H, Schocket A.L, Milgrom H. Steroid-resistant chronic urticaria associated with anti-thyroid microsomal antibodies in a nine-year-old boy. *J Pediatr* 1996; 57: 6-8.
 20. Kaplan A.P; Finn A. Autoimmunity and the etiology of chronic urticaria. *Can J Allergy Clin Immun* 1999; 4: 286-292.
 21. Zauli D, Grassi A, Ballardini G, et al. Thyroid autoimmunity in chronic idiopathic urticaria: implications for therapy. *Am J Clin Dermat* 2002; 3: 525-528.
 22. Rumbyrt J.S, Schocket A.L. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 215-223.
 23. Verneil L, Francis D.M, Swana G.T, et al. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Brit J Dermatol* 2005; 208: 98-103.
 24. Jeffrey S, Rumbyrt M.D, Joel L, et al. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immun* 1995; 96: 901-905.
 25. Monge C, Demarco P, Burman K.D, Wartofsky L. Autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 473-475.
 26. Palma-Carlos A.G, Palma-Carlos M.L. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *Allergy Immunol* 2005; 37: 143-146.
 27. Bangash S.A, Bahna S.L. Resolution of chronic urticaria and angioedema with thyroxine. *Allerg Asthma Proc* 2005; 26: 415-417.
 28. Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, et al. Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response. *Allergy* 2005; 60: 489-493.