

Urticária crónica e auto-imunidade tiroideia

I CARRAPATOSO⁽¹⁾, AC PEREIRA⁽²⁾, M LOURENÇO⁽¹⁾, A TODO -BOM⁽²⁾, VHR BONIFÁCIO⁽³⁾, C CHEIRA⁽⁴⁾

RESUMO

Numa série de 13 doentes, (12 do sexo feminino) com o diagnóstico prévio de urticária crónica associada à preseça de auto-anticorpos anti-tiroideus, pretendeu-se avaliar a resposta à terapêutica com levotiroxina. A caracterização laboratorial efectuada consistiu, no doseamento de imunoglobulinas séricas, determinação das fracções do complemento, testes cutâneos de alergia, biópsia cutânea e estudo da função tiroideia (T_3 , T_4 , TSH). Procedeu-se, ainda, à determinação de anticorpos anti-tiroideus (anti-HTG, anti-TMS), estudo ecográfico e cintigráfico da glândula tiróide. Todos os doentes iniciaram terapêutica oral com levotiroxina e procedeu-se a reavaliações clínicas e laboratoriais periódicas.

Após 1 ano de terapêutica as manifestações cutâneas regrediram em 10 dos 13 doentes e observou-se uma redução significativa dos doseamentos dos auto-anticorpos e de TSH (teste emparelhado de Wilcoxon).

Estes resultados atestam que as lesões clínicas de urticária crónica podem surgir como manifestações inaugurais de auto-imunidade tiroideia.

O tratamento com levotiroxina poderá resultar na remissão da sintomatologia cutânea.

PALAVRAS-CHAVE: Urticária crónica, auto-imunidade tiroideia, anticorpos anti-tiroideus, levotiroxina.

SUMMARY

CUTANEOUS MANIFESTATIONS ON THYROID AUTOIMMUNITY

We've studied 13 patients, (12 female), with chronic urticaria and associated thyroid autoimmunity. All patients had increased thyroglobulin (TGA) and/or thyroid microsomal antibodies (TMA) and we investi-

gated the effect of levothyroxine sodium therapy. The following parameters were assessed in all patients: Serum Igs; C_3 , C_4 , CH_{100} ; skin prick tests; skin biopsy; thyroid function (T_3 , T_4 , TSH) and thyroid antibodies. Ultrasonography and Scintigraphy of thyroid gland were also performed.

After diagnosis all patients were treated with levothyroxine sodium. One year after treatment 10 patients reported complete resolution of skin symptoms. We also observed a significant decrease in thyroid antibodies and TSH levels (Wilcoxon test).

This study confirms that chronic urticaria can be an early manifestation of thyroid autoimmunity. A treatment with levothyroxine sodium can result in clinical remission.

KEY WORDS: Chronic urticaria, thyroid auto-immunity, thyroid antibodies, levothyroxine sodium.

INTRODUÇÃO

As manifestações de urticária decorrentes da libertação de mediadores vasoactivos e pró-inflamatórios caracterizam-se por eritema, pápula e prurido com resolução espontânea em menos de 24 horas para cada lesão e regressão sem marca residual. Quando associada a angioedema, são ainda referidas lesões dolorosas ou descritas como sensação de queimadura, na área de edema dos tecidos moles da derme inferior e hipoderme. A histamina constitui o mediador central libertado após activação e desgranulação dos mastócitos e basófilos. Outros mediadores como a serotonina, produtos resultantes da activação dos sistemas do complemento e das cininas, citocinas e quimiocinas exercem importantes efeitos vasculares, quimiotácticos e de activação celular.^{1,2}

Num número significativo de casos, a urticária pode assumir um carácter crónico, caracterizando-se pela recorrência de lesões, num período mínimo de 4 a 6 semanas. Estas situações exigem habitualmente estudo exaustivo, pela dificuldade de identificação de um factor causal e pela responsabilização de mecanismos diversos de activação mastocitária.¹⁻⁴

Estudos recentes apontam para um papel importante da doença auto-imune em algumas formas de urticária crónica. Nalguns casos foi descrita a existência de auto-

Unidade de Imuno-Alergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

(1) Interna do Internato Complementar de Imuno-alergologia, HUC

(2) Assistente Hospitalar de Imuno-alergologia, HUC

(3) Assistente Convidado do Departamento de Física da Universidade de Aveiro

(4) Chefe de Serviço de Imuno-Alergologia, HUC

anticorpos anti-IgE e dirigidos ao receptor de alta afinidade para a IgE, implicados na activação e desgranulação dos basófilos e mastócitos.^{1,2,5} Os mecanismos auto-ímmunes poderão, assim, estar envolvidos em alguns casos de urticária, anteriormente classificados como idiopáticos.^{5,6}

Vários investigadores têm relatado casos de associação de urticária e angioedema crónicos com doença tiroideia.^{1,2} Doentes com hipertiroidismo podem ter manifestações de urticária como sintoma inicial, observando-se melhoria após normalização da função tiroideia.⁷ Por outro lado, o hipotiroidismo também aparece associado com um aumento da incidência de urticária. Numa percentagem apreciável de casos (14% na série de Leznoff), a presença de anticorpos anti-tiroideus positivos poderá constituir a primeira alteração laboratorial detectável em doentes eutiroides, com manifestações cutâneas de urticária e/ou angioedema crónicos.^{8,9} O tratamento com supressão tiroideia parece resultar na remissão da sintomatologia cutânea.¹⁰

Com base nestes trabalhos, iniciámos um estudo prospectivo que decorreu nos anos de 1992 a 1995. Nesse sentido, foram seleccionados doentes da consulta de Urticária e Alergia Cutânea da Unidade de Imunoalergologia dos H.U.C., com o diagnóstico de urticária crónica, que exibiam resposta clínica insuficiente à terapêutica e que simultaneamente apresentavam anticorpos anti-tiroideus positivos - anti-TMS e/ou anti-HTG. Todos os doentes incluídos no estudo apresentavam controlo deficiente da sintomatologia, apesar do uso diário de anti-histamínicos e do recurso frequente à corticoterapia sistémica. Pretendeu-se avaliar a evolução clínica das lesões de urticária durante um período de 12 meses, após início de terapêutica oral com levotiroxina.

DOENTES E MÉTODOS

Seleccionaram-se 13 doentes previamente investigados clínica e laboratorialmente na Consulta de Urticária e Alergia Cutânea dos H.U.C. Constituíram critérios para a inclusão no estudo: o diagnóstico de urticária crónica; a resposta clínica insuficiente à terapêutica com anti-histamínicos e corticóides; a presença de anticorpos antitiroideus positivos. O estudo complementar de diagnóstico efectuado anteriormente na consulta incluía realização de hemograma com leucograma; bioquímica sanguínea; proteinograma electroforético; doseamento de imunoglobulinas séricas; pesquisa de auto-anticorpos antinucleares, por imunoflorescência indirecta (células Hep 2); estudo do complemento; testes cutâneos de alergia por método de *Prick* para aeroalergénios (extractos ALK abelló®); biópsia cutânea; estudo tiroideu por radioimunoensaio: T₃ livre (140-440 pg/%), T₄ livre (0,8-2,0 ng/%), TSH (0,4-4,5 uUI/ml), determinação de auto-anticorpos antitiroideus TMS e HTG.

Todos os doentes seleccionados apresentavam positividade de um dos auto-anticorpos TMS (>100UI/ml: positivo), ou HTG (>200 UI/ml: positivo), determinados por radioimunoensaio. Ainda que a sintomatologia tiroideia não tenha constituído critério de selecção, os doentes apresentavam ausência de sintomas ou sinais de hipo/hipertiroidismo.

Os doentes seleccionados efectuaram ainda ecografia e cintigrafia da glândula tiróide. Após a inclusão iniciaram tratamento com levotiroxina na dose média de 0,1 mg/dia e projectou-se a duração do estudo sob esta terapêutica para 1 ano.

Procedeu-se em todos os doentes a avaliações clínicas e laboratoriais periódicas e acompanhamento simultâneo em consultas de Endocrinologia.

RESULTADOS

Os 13 doentes estudados (12 do sexo feminino), apresentavam média de idades de 38±14 anos e duração média da sintomatologia cutânea de 3,2±2,0 anos (Quadro I). Salienta-se a impossibilidade de identificação de um factor condicionante do início dos sintomas em 12 doentes. Somente o doente 5 referenciava a toma de anti-inflamatórios não esteróides como responsável pelos primeiros episódios de urticária. No entanto, e apesar da evicção total destes medicamentos, manteve manifestações clínicas de urticária na ausência de desencadeantes específicos.

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico efectuados, para além das alterações no estudo tiroideu, não se encontravam outras anomalias dignas de registo (Quadro II). As alterações ecográficas detectadas em 3 doentes consistiram num aumento difuso e discreto da tiróide para 1 doente e alterações na textura da glândula em 2 doentes. Nestes a tiróide apresentava-se heterogénea, esboçando micronodulação.

Em todos os doentes a cintigrafia da tiróide foi considerada normal (Quadro II).

A TSH encontrava-se alterada em 2 doentes, apresentando-se diminuída no doente n.º 2 e aumentada no doente n.º 10 (Quadro II).

O Quadro III expõe os doseamentos hormonais dos doentes, após 12 meses de tratamento com levotiroxina. A comparação com os valores iniciais (Quadro II) parece revelar uma diminuição importante de T₄ e TSH.

No quadro IV apresentam-se as determinações de auto-anticorpos no início e no final do período terapêutico. Todos os doentes apresentam valores alterados de pelo menos um dos auto-anticorpos considerados. Em 8 casos encontraram-se valores alterados para ambos os auto-anticorpos. Em todos os doentes os resultados, obtidos

Quadro I - Caracterização clínica dos doentes incluídos na amostra e da evolução da sintomatologia durante os 12 meses de tratamento com levotiroxina. Na primeira coluna representam-se entre parêntesis o sexo (F- feminino; M- masculino) e a idade dos doentes que participaram no estudo.

Doentes	Duração da urticária (anos)	Clínica e medicação (início do estudo)	Resposta à levotiroxina (12 meses)
1 (F, 21)	4,0	Urt. Semanal; terfenadina, metilprednisolona	Remissão completa
2 (F, 15)	3,0	Urt. Diária; cetotifeno., loratadina, deflazacort	Remissão completa
3 (F, 34)	8,0	Urt. Mensal; cetirizina, metilprednisolona	Remissão completa
4 (F, 60)	2,0	Urt. Semanal; hidroxizina, metilprednisolona	Remissão completa
5 (F, 50)	1,0	Urt. Diária; hidroxizina, loratadina, metilprednisolona	Remissão completa
6 (F, 44)	5,0	Urt. Diária; hidroxizina, loratadina, deflazacort	Resposta incompleta. Urt. semanal
7 (F, 62)	2,0	Urt. Diária; hidroxizina, cetirizina, metilprednisolona	Resposta incompleta. Urt. semanal
8 (F, 27)	3,0	Urt. semanal; loratadina, metilprednisolona	Remissão completa
9 (F, 44)	2,0	Urt. semanal; cetirizina, doxepina, metilpred.	Resmissão completa
10 (F, 35)	1,0	Urt. mensal; cetirizina, metilprednisolona	Remissão completa
11 (M, 34)	2,0	Urt. semanal; cetirizina, metilprednisolona	Remissão completa
12 (F, 34)	3,0	Urt. mensal; astemizol, metilprednisolona	Remissão completa
13 (F, 37)	5,0	Urt. semanal; cetirizina, doxepina, deflazacort	Resposta incompleta. Urt. mensal

por radioimunoensaio, foram posteriormente confirmados por imunofluorescência indirecta (Figuras 1 e 2).

Treze doentes efectuaram terapêutica com levotiroxina durante doze meses. Ao fim de 1 ano, 10 doentes relataram regressão completa das manifestações cutâneas, e em 3 doentes observou-se redução da sua frequência e gravidade (Quadro I). Não foram descritos, durante o período em que decorreu o estudo, quaisquer efeitos adversos ou secundarismos farmacológicos.

No final do período em análise, apenas no doente 6 (Quadro IV) foi observada elevação no doseamento de anti-TMS. Quanto aos anticorpos anti-HTG verificou-se elevação em 2 doentes.^{6 e 9} Os 2 doentes que apresentavam inicialmente alterações nos doseamentos de TSH (doentes 2 e 10) evidenciaram no final do período terapêutico valores normais de TSH (Quadro III).

Utilizamos o teste emparelhado de Wilcoxon para analisar a variação de T₃, T₄, TSH e dos auto-anticorpos TMS e HTG ao fim de 1 ano de tratamento com levotiroxina. Verificou-se uma redução significativa de T₄ inferior a 5% e nos doseamentos dos auto-anticorpos TMS e HTG a níveis de 1%. T₃ não sofreu alteração significativa. Obteve-se paralelamente uma redução pouco significativa de TSH ao nível de 10%. (Quadro V).

Quadro II - Estudo tiroideu realizado no momento da inclusão. Ecografia e cintigrafia da glândula tiróide: N- normal. Doseamentos das hormonas tiroideas, por radioimunoensaio. Val. ref.- T₃ livre: 140-440 pg/%; T₄ livre: 0,8-2,0 ng/%; TSH: 0,4-4,5uUI/ml.

Doentes	Ecografia	Cintigrafia	T ₃ (pg/%)	T ₄ (ng/%)	TSH (uUI/ml)
1	↑volume tiroide padrão homogénio	N	332,00	0,90	1,8
2	Dimensões N; padrão heterogén.; micronod.	N	169,00	7,96	0,0
3	N	N	468,00	0,60	2,1
4	Dimensões N; padrão heterogén.; micronod.	N	350,00	0,70	1,3
5	N	N	120,00	7,00	1,8
6	N	N	512,00	1,40	1,4
7	N	N	314,00	1,60	2,3
8	N	N	270,00	1,10	0,7
9	N	N	115,70	6,50	0,9
10	N	N	111,00	7,80	6,5
11	N	N	141,40	7,10	1,3
12	N	N	272,00	1,50	0,7
13	N	N	121,20	7,10	1,8

Quadro III- Estudo tiroideu realizado após 12 meses de tratamento com levotiroxina. Doseamentos das hormonas tiroideias, por radioimunoensaio.

Val. ref.- T₃ livre: 140-440 pg/%; T₄ livre: 0,8-2,0 ng/%;
TSH: 0,4-4,5uUI/ml.

Doentes	T ₃ final (pg/%)	T ₄ final (ng/%)	TSH final (uUI/ml)
1	461,00	1,2	2,4
2	435,00	1,8	1,8
3	220,00	0,8	0,0
4	247,00	1,0	1,8
5	116,00	7,2	1,0
6	414,00	0,9	0,1
7	214,00	0,9	1,3
8	209,00	0,8	1,3
9	162,00	4,2	1,0
10	214,00	1,0	1,0
11	182,00	3,4	0,0
12	312,00	0,9	0,2
13	118,00	8,6	1,2

Quadro V - Cálculo da probabilidade de não haver decréscimo nos valores de T3, T4, TSH, TMS e HTG, ao fim de 1 ano de tratamento com levotiroxina, utilizando o teste emparelhado de Wilcoxon.

	Teste de Wilcoxon
T3	>20%
T4	<5%
TSH	<10%
TMS	<1%
HTG	1%

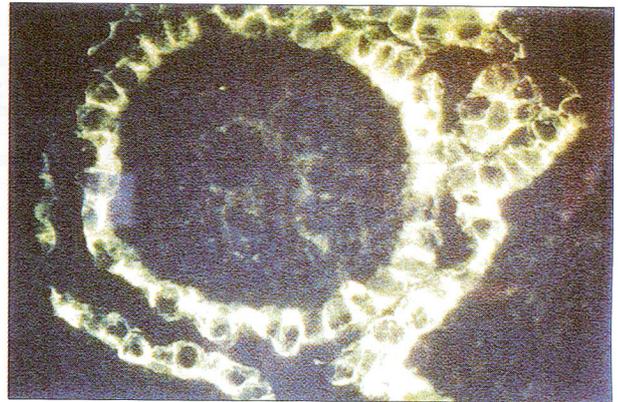


Fig. 1 - Positividade de anticorpos antimicrosomais, por imunofluorescência indirecta em tiróide de ratinho. Estudo referente ao doente 3.

Quadro IV - Determinação por radioimunoensaio dos auto-anticorpos anti-TMS e anti-HTG no início do estudo(1) e após 12 meses de terapêutica(2). TMS<100 UI/ml: negativo; >100 MI/ml: positivo; HTG>100 MI/ml: negativo; >200 UI/ml: positivo

Doentes	TMS-1 UI/ml	TMS-2 UI/ml	HTG-1 UI/ml	HTG-2 UI/ml
1	1597	199	108	6
2	6364	2960	3497	427
3	1136	815	755	165
4	328	213	36	0
5	590	500	2000	1720
6	1800	2452	1400	3040
7	2034	1132	934	362
8	1015	952	802	204
9	304	204	163	168
10	192	44	212	140
11	22	0	2000	192
12	9000	137	9	0
13	1378	79	290	0

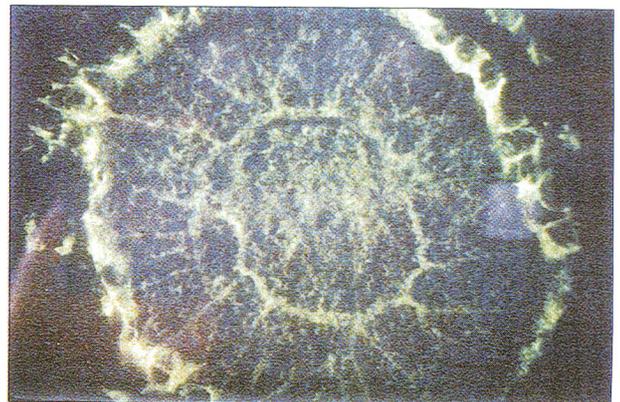


Fig. 2 - Positividade de anticorpos anti-tiroglobulina, por imunofluorescência indirecta em tiróide de ratinho. Estudo relativo ao doente 3.

DISCUSSÃO

A urticária e o angioedema constituem manifestações clínicas muito frequentes. Vários autores demonstraram que cerca de 15 a 20% da população sofre, pelo menos, um episódio agudo de urticária e ou angioedema ao longo da sua vida. Apesar de poderem manifestar-se em qualquer idade, o pico de incidência ocorre nas 3.^a e 4.^a décadas,

particularmente nas formas crónicas.^{1,2,11} Estas situações obrigam a um estudo clínico-laboratorial exaustivo e abrangente, pela impossibilidade de identificação de um factor causal e pelo envolvimento de mecanismos fisiopatológicos múltiplos implicados nestes processos.^{1,2,4,12}

Estudos histológicos de biópsias cutâneas, efectuadas em indivíduos com urticária crónica idiopática, demonstraram um aumento do número de mastócitos em pele lesada, bem como o aumento dos níveis de histamina em pele sã e lesada, delineando o papel central desta célula no mecanismo fisiopatológico da lesão dermovasculard de urticária.^{3,13} Para além da histamina, outros mediadores dos mastócitos como metabolitos do ácido araquidónico, citocinas e quimiocinas exercem importantes efeitos fisiopatológicos. Estes mediadores promovem e amplificam o processo inflamatório pelas suas acções vasculares e de activação celular. Resulta, assim, interacção entre múltiplas células inflamatórias, queratinócitos e células endoteliais.^{1,2,4,12} A activação mastocitária depende de mecanismos imunológicos e não imunológicos amplamente descritos. Múltiplos mecanismos fisiopatogénicos estão implicados simultaneamente no desencadeamento das lesões cutâneas, em doentes com esta patologia.^{1,2,4}

As manifestações de urticária e angioedema crónicas estão muitas vezes associadas a patologia subjacente complexa e diversa. A participação de auto-imunidade foi salientada recentemente pela identificação de auto-anticorpos anti-IgE ou anti-receptor de alta afinidade para a IgE e de outros agressores auto-imunes como anticorpos anti-tiroideus.^{5,6,8} No entanto o papel funcional destes auto-anticorpos no desencadeamento das lesões cutâneas não foi ainda esclarecido.^{5,6,9,14} Por outro lado discute-se se existe entre as duas entidades uma relação de causa e efeito.¹⁵ Admite-se que um subgrupo de doentes com urticária e/ou angioedema crónicos apresentam uma doença auto-imune da pele e membranas mucosas que, quando associada a auto-imunidade tiroideia, poderá também associar-se a outra patologia auto-imune poliendócrina.⁹

Os doentes incluídos neste estudo apresentavam uma evolução relativamente longa para as suas queixas cutâneas. As lesões cutâneas com carácter recorrente exibiam uma má resposta à terapêutica anti-histamínica requerendo, frequentemente, corticoterapia para controlo sintomático em fase de crise aguda. O predomínio do sexo feminino e em idades superiores a 30 anos encontrado na nossa série de doentes está de acordo com trabalhos publicados por outros autores.^{9,16}

Para além da urticária os 13 indivíduos estudados não apresentavam outras manifestações de doença. Excepto para o estudo tiroideu não foram encontradas outras alterações laboratoriais que permitissem a identificação de um factor responsável pela ocorrência das mani-

festações cutâneas. Por isso e no nosso entender, no estudo da urticária crónica, particularmente no sexo feminino, a auto-imunidade tiroideia deverá ser sistematicamente ponderada. Do estudo da função tiroideia, a determinação dos auto-anticorpos parece ser o método mais sensível e específico para detecção da existência de auto-imunidade tiroideia. O doseamento das hormonas tiroideias, embora importante para a caracterização clínica e seguimento dos doentes, não constitui critério sensível para investigar a existência de agressão tiroideia. Onze dos treze doentes estudados exibiam valores normais para a TSH. A ecografia e a cintigrafia tiroideias apresentaram, no nosso entender, reduzida rentabilidade diagnóstica, encontrando-se alterações ecográficas inespecíficas nas dimensões e textura da glândula apenas em 3 dos 13 doentes estudados, sendo a cintigrafia normal em todos eles.

A terapêutica com levotiroxina foi eficaz na remissão das manifestações cutâneas e controlo da agressão auto-imune. Dos treze doentes que efectuaram terapêutica com levotiroxina durante um ano, dez relataram regressão completa das manifestações cutâneas. Os doseamentos dos auto-anticorpos apresentaram em termos globais uma redução significativa. Neste estudo, ainda que a demonstração de auto-anticorpos anti-tiroideus sugira uma possível agressão auto-imune glandular, não permite uma eficaz relação com a actividade da doença. Nalguns casos obteve-se melhoria clínica apesar da persistência de títulos elevados.

Um potencial mecanismo, responsável pela melhoria clínica observada nos nossos doentes, é a supressão da estimulação crónica da tiróide e da inflamação glandular. O tratamento com hormonas tiroideias diminui a estimulação da glândula através de um mecanismo de retrocontrolo negativo do eixo hipófise-tiróide, com consequente redução da produção de TSH.¹⁰ O nosso estudo indica uma redução do valor de TSH com um nível de significância inferior a 10%.

Pensamos, por isso, que os auto-anticorpos deverão ser utilizados como indicadores de uma possível agressão auto-imune, não estando relacionados com a actividade da doença.

Os mecanismos responsáveis pela ocorrência de manifestações cutâneas de urticária e de angioedema crónicos associados a auto-imunidade tiroideia não foram ainda identificados. No entanto, este tema tem constituído foco de discussão com grande actualidade. Para alguns autores, a elevação de anticorpos anti-tiroideus não significa mais do que um contexto de auto-imunidade em que a urticária e o angioedema crónicos se integram.^{9,16} Leznoff e colaboradores encontraram uma frequência aproximada de 14% de doentes com auto-imunidade tiroideia associada a manifestações de urticária e angioedema crónicos, previamente classificados como idiopáticos.

Em outras doenças auto-imunes os anticorpos anti-tiroideus estão muitas vezes presentes, estimando-se a sua prevalência em 3 a 6 % na população geral.^{10,16} Aproximadamente 50% de doentes com anemia perniciosa e 30% de doentes com vitiligo têm tireoidite autoimune. Nestes doentes a determinação de anticorpos anti-tiroideus poderá também constituir um método de rastreio de uma possível patologia auto-imune coexistente.⁹

Alguns autores admitem que numa situação de auto-imunidade em que a resposta imunológica está muito amplificada, com produção contínua de múltiplos mediadores, as manifestações de urticária e angioedema podem surgir associadas a mecanismos inflamatórios inespecíficos.^{8,9,10}

Acreditamos que num futuro próximo os mecanismos responsáveis pela indução de manifestações cutâneas na auto-imunidade tiroideia sejam definitivamente desvendados. De qualquer forma, preconizamos, tal como Leznoff e colaboradores,^{8,9} a determinação sistemática de anticorpos anti-tiroideus nas formas severas de urticária crónica e angioedema de causa não esclarecida. A terapêutica com hormonas tiroideias, mesmo em estadio eutiroideu, deverá ser sempre ponderada. Os doentes devem manter vigilância periódica, tendo presente a detecção de outras formas de agressão auto-imune extra-glandular.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan A. P Urticaria and Angiodema. In *Allergy: Principles and Practice*. Middleton E, Reed CE et al Eds. St. Louis, CV Mosby, 4.^a Ed., 1993: 1553-80.
2. Ernest N. Charlesworth. Urticaria. *Immunology and Allergy clinics of North America*, November 1995; 15 (4): 641-801.
3. Phanuphat P, Schocket AL, Arrayave CM, Kohler PF. Skin histamine in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1980; 65:371.
4. Armenaka M, Rosenstreich DL. The pathophysiology of chronic urticaria. *Clin Rev Allergy* 1992; 10: 257.
5. Hide M, Francis DM, Grattan CE, 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: 1599-1604.
6. Fine RM. The Fine page. Autoimmune basis for chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol*, 1994; 33: 164.
7. Pace JL, Garrets M. Urticaria and hyperthyroidism. *Br J Dermatol*; 1975: 93-97.
8. Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*, 1983; 119:636.
9. Leznoff A, Sussman GL. Syndrome of idiopathic chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol*, 1989; 84:86.
10. Rumblyrt JS, Katz JL, Schocket AL. Resolution of chronic urticaria in patients with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 96(6): 901-905.
11. Kaplan AP. Acute and chronic urticarias. *Insights in Allergy*, 1989; 4.
12. Brunnet C, Bedard PM, Herbert J. Analysis of compound 48/80 - induced skin histamine release and leukotriene production in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1988; 82: 398.
13. Natbony SE, Phillips ME, Elias JM, Godfrey HP, Kaplan AP. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*, 1986; 71: 177.
14. Gruber BL, Barza ML. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*, 1988; 90: 213-217.
15. Altud P, Blandon R. Case report: The spectrum of autoimmune thyroid disease with urticaria. *Am J Med Sci*, 1993; 306: 379-380.
16. Collet E, Petit JM, Lacroix M, Bensa AF, Morgan C, Lambert D. Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Dermatol Venereol*, 1993; 122: 413-416.
17. Doniach D, Bottazzo GF, Russel RC. Goitrous autoimmune thyroiditis. *Clin Endocrinol Metab*, 1979; 8: 63-80.
18. Weetman AP. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clinical Endocrinology*, 1992; 86: 307-323.