

**Short Communication****The level of anti-thyroperoxidase antibodies in chronic urticaria patients**Armaghan Gharehaghaji Zare<sup>1\*</sup>, Fatemeh Mehrasa<sup>2</sup>, Afsaneh Radmehr<sup>3</sup>, Elnaz Hashemizade<sup>4</sup><sup>1</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran<sup>2</sup>Medical Student at IAUT Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran<sup>3</sup>Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran<sup>4</sup>Medical Student at Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran**ARTICLE INFO****Article History:**

Received: 27 Jan 2021

Accepted: 17 Apr 2021

ePublished: 15 Sep 2021

**Keywords:**Anti-thyroid peroxidase;  
Antibodies; Thyroid  
hormones; Chronic Urticaria**Abstract**

**Background.** Chronic urticaria is a skin disorder characterized by swollen pruritic plaques and papules last long at least for 6-weeks. The aim of this study was to determine the anti-TPO level in patients diagnosed with chronic urticaria, resistant to conventional treatments in order to test the possibility of thyroid hormone replacement with the aim of accelerating healing process.

**Methods.** In this case-control study, 63 patients with chronic urticarial and 63 controls without chronic urticarial were studied by anti-TPO measurement. Anti-TPO level upper than 40 IU/ has been recognized as positive.

**Results.** The prevalence of chronic urticaria among the case group was 3.5 times higher in women rather than men. Mean time of disease period was about  $21.40 \pm 3.75$  months. In this study, there was been no statistically significant association between age, sex, TSH level and anti-TPO concentration in both groups.

**Conclusion.** Anti-TPO level in patients with chronic urticaria was not significantly different from the control group. However, Anti-TPO levels were significantly higher in patients with longer duration of disease.

**How to cite this article:** Gharehaghaji Zare A, Mehrasa F, Radmehr A, Hashemizade E. [The level of anti-thyroperoxidase antibodies in chronic urticaria patients]. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2021;43(4):379-384. Persian.

\*Corresponding author; E-mail: [armaghan.g.zare@gmail.com](mailto:armaghan.g.zare@gmail.com)

© 2021 The Author. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited

## Extended Abstract

### Background

The level of Anti-thyroperoxidase antibody in chronic urticarial patients Chronic urticaria is a skin disorder characterized by swollen pruritic plaques and papules last long at least for 6-weeks. It is a self-limited disorder in most patients, with an average duration of disease of two to five years, although active CSU significantly impairs quality of life. CSU has some frequent comorbidities like autoimmune diseases, drug reactions and inducible urticaria. The etiopathogenesis of the disease is still unclear, but there is evidence that autoimmunity and endocrine dysfunction may be involved. An increase prevalence of autoimmune diseases was observed In subjects with CU. Thyroid autoimmune thyroiditis and Hashimoto's thyroiditis were described among patients with CU, and increased serum levels of antithyroid antibodies were reported with frequency ranging between 12-29% in different studies. The aim of this study is to determine the anti TPO level in patients diagnosed with chronic urticaria, resistant to conventional treatments in order to test the possibility of thyroid hormone replacement with the aim of accelerating healing process.

### Method

In this case-control study we measured the level of Anti-TPO antibodies in 63 patients with chronic urticarial and 63 healthy controls in Sina Hospital's laboratory (we consider Anti-TPO level  $>40$  IU/ml as positive finding). Inclusion criteria were: the age between 15-65, having urticarial episodes at least for 6 weeks and resistant to conventional

treatments. We exclude the patients with known thyroid dysfunctions. We measured TSH level in control group as well to be sure of thyroid normal function in controls. At the end we compare two groups by student's t-test

### Results

In the control group, 63 patients with chronic urticaria and 63 patients with other diseases referred to a dermatology. Both of these groups were tested and analyzed. The prevalence of chronic urticaria among the case group was 3.5 times higher in women rather than men. . The mean age of patients with urticaria was about  $40.52 \pm 15.12$  years. Mean Time of disease period was about  $21.40 \pm 3.75$  months. The duration of the disease in patients with chronic urticaria, with a median of 8 months and a mode of 12 months, had a minimum of 1.5 months and a maximum of 144 months. The duration of the disease varied from 6 weeks to 12 years. In this study, there has been no statistically significant association between age, Sex, TSH level and anti TPO concentration in both groups.

### Conclusion

According to high prevalence of chronic urticaria in general population (0/5-5%) and poor response to conventional therapies, we need for searching new modalities. As mentioned by our findings, the anti TPO antibody level didn't differ between two groups but interestingly the level of antibody was significantly higher in patients with more chronic disease. So maybe treatment with low dose levothyroxine can be an effective modality in longstanding chronic urticaria.

## مقاله کوتاه

# سطح آنتی بادی ضد تیروپراکسیداز در بیماران کهیروز مزمز

ارمغان قره آغاجی زارع<sup>۱\*</sup>، فاطمه مهرآسا<sup>۲</sup>، افسانه رادمهر<sup>۳</sup>، سیده الناز هاشمی زاده<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup> گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> دانشجوی پزشکی در دانشگاه آزاد اسلامی IAUT، واحد تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۳</sup> گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی در دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

## اطلاعات مقاله

### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۸  
پذیرش: ۱۴۰۰/۱/۲۸  
انتشار برخط: ۱۴۰۰/۶/۲۴

### کلید واژه‌ها:

آنتی بادی ضد تیروپراکسیداز؛  
هورمون های تیرویدی؛  
کهیروز مزمز

## چکیده

**زمینه.** کهیروز مزمز اختلالی پوستی با پاپول یا پلاک های متورم و خارش دار به مدت حداقل ۶ هفته است. هدف از این مطالعه ارزیابی سطح آنتی تیروپراکسیداز در بیماران کهیروز مزمز مقاوم به درمان های معمول، به منظور بررسی امکان تسریع بهبود بیماران از طریق هورمون های تیرویدی است.  
**روش کار.** در این مطالعه مورد-شاهدی ۶۳ بیمار با کهیروز مزمز و ۶۳ شاهد بدون کهیروز مزمز با اندازه گیری سطح آنتی تیروپراکسیداز مطالعه شدند. میزان آنتی تیروپراکسیداز بیشتر از ۴۰ واحد بر میلی لیتر مثبت در نظر گرفته شد.  
**یافته ها.** شیوع کهیروز مزمز در گروه مورد، در زنان حدود ۳/۵ برابر بیشتر بود. میانگین طول مدت بیماری در گروه مورد  $3/75 \pm 21/4$  ماه بود. در این مطالعه بین سن، جنسیت، میانگین TSH و فراوانی آنتی تیروپراکسیداز در دو گروه تفاوت معنی داری وجود نداشت.  
**نتیجه گیری.** میزان آنتی تیروپراکسیداز در بیماران کهیروز مزمز تفاوت معنی داری با گروه شاهد نداشت. مقدار آنتی تیروپراکسیداز در بیماران با مدت ابتلای طولانی تر، به طور معنی داری بیشتر بود.

## مقدمه

مبتلایان به کهیروز مزمز مشاهده شده است.<sup>۵</sup> مطالعاتی بهبود درصد قابل توجهی از بیماران کهیروز مزمز، با مصرف لووتیروکسین، با وجود عملکرد طبیعی تیروئید را گزارش می کنند.<sup>۶</sup> با توجه به نتایج متفاوت مطالعات پیشین، بر آن شدیم طی مطالعه ای، با بررسی سطح آنتی تیروپراکسیداز در بیماران کهیروز مزمز مقاوم به درمان های معمول، امکان تسریع روند بهبود این بیماران از طریق جایگزینی هورمون های تیرویدی را مطالعه کنیم.

## روش کار

در این مطالعه مورد-شاهدی، ۶۳ بیمار مبتلا به کهیروز مزمز مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان سینا تبریز به عنوان گروه آزمایش و ۶۳ بیمار مراجعه کننده بدون ابتلا به

کهیروز یک اختلال پوستی با تورم مرکزی به همراه قرمزی اطراف آن است که معمولاً با فشار محو می شود. این ضایعات خارش دار، اغلب کمتر از ۲۴ ساعت در محل خود باقی می مانند. چنانچه ضایعات کهیروی به شرط ظهور هفتگی، حداقل ۶ هفته وجود داشته باشند، «کهیروز مزمز» (CU) خوانده می شوند. بطور کلی شیوع کهیروز در حدود ۱۰-۲۰ درصد<sup>۱</sup> و شیوع کهیروز مزمز در حدود ۱/۰ تا ۳ درصد است.<sup>۲</sup> کهیروز مزمز، برخلاف کهیروز حاد به طور غالب اتیولوژی نامشخصی دارد. این نوع کهیروز که در زنان میانسال شایع تر است<sup>۳</sup>، به دو گروه اتوایمیون (۵۰ درصد) و ایدیوپاتیک (۵۰ درصد) تقسیم می شود.<sup>۴</sup> مطالعات متعددی برای نشان دادن ارتباط مثبت بین بیماری خودایمیونی تیروئید و کهیروز مزمز انجام و مقادیر بالاتر anti-TG و anti-TPO-IgE، anti-TPO-IgG در

\* نویسنده مسؤول: ایمیل: armaghan.g.zare@gmail.com

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مبتلا به CU، برای شناسایی زود هنگام بیماران دچار اختلال عملکرد تیروئید توصیه می‌شود.<sup>۹</sup>

جدول ۱. مقایسه میانگین متغیرهای مختلف در گروه شاهد و آزمایش			
متغیر	گروه شاهد (SD±میانگین)	گروه آزمایش (SD±میانگین)	P
سن	۴۰/۹۸±۱۴/۸۳	۴۰/۵۲±۱۵/۱۲	۰/۸۶۳
جنسیت	مذکر	مذکر	۰/۶۶۹
مونث	۵۰/۷۹±۲۰/۶۱	۴۸/۷۶±۲۳/۸۱	
TSH	۲/۷۰±۱/۷۵	۴/۵۱±۲/۸۹	۰/۰۷۶
آنتی تیروپراکسیداز	۶/۹۴±۶/۸۳	۹/۳۴±۶/۱۷	۰/۳۹۶
فراوانی آنتی بادی	۹/۱۴±۲/۱۴	۴/۱۷±۱/۱۱	۰/۳۲
آنتی تیروپراکسیداز مثبت			

جدول ۲. مقایسه طول مدت بیماری در افراد آنتی تیروپراکسیداز مثبت و منفی در گروه آزمایش			
میانگین طول مدت بیماری	آنتی تیروپراکسیداز مثبت	آنتی تیروپراکسیداز منفی	P
	۷۴/۱۴±۴۵/۵۷	۱۶/۳۸±۲/۲۷	<۰/۰۰۱

جدول ۳. مقایسه فراوانی آنتی تیروپراکسیداز مثبت در گروه شاهد و گروه آزمایش					
گروه	شاهد	آزمایش	آنتی تیروپراکسیداز		P
			مثبت	منفی	
گروه	فراوانی	۹	۵۴	۶۳	۰/۶۲۶
	مجموع	۱۴/۳ درصد	۷/۸۵ درصد	۱۰۰ درصد	
	آزمایش	۱۱	۵۲	۶۳	
	ش	۱۷/۵ درصد	۸۲/۵ درصد	۱۰۰ درصد	
مجموع	فراوانی	۲۰	۱۰۶	۱۲۶	
	مجموع	۱۵/۹ درصد	۸۴/۱ درصد	۱۰۰ درصد	

با توجه به نتایج غالب پژوهش‌ها مبنی بر بهبود علائم کهی با مصرف لووتیروکسین<sup>۱۰</sup>، در صورت عدم پاسخ به درمان استاندارد کهی مزمن در بیماران با خودایمنی تیروئید - چنانچه بیماران هاپیرتیروئید نباشند - می‌توان نسبت به تجویز لووتیروکسین اقدام کرد و در صورت عدم پاسخ به درمان طی ۸ هفته، مصرف لووتیروکسین قطع می‌شود<sup>۱۱</sup> با این حال، فیلمن و همکاران طی مطالعه‌ای آنتی بادی‌های ضد تیروئید، بین بیماران کهی مزمن و افراد سالم را مقایسه کردند که تفاوت معنی‌داری وجود نداشت و در نهایت ارتباط کهی مزمن و خودایمنی تیروئید را منتفی دانستند.<sup>۱۲</sup> نتیجه مطالعه ما نیز از این یافته پشتیبانی می‌کند و میان سطح آنتی تیروپراکسیداز و کهی مزمن ارتباطی گزارش نمی‌کند. اگرچه در اکثر مطالعات یادشده، ارتباط معنی‌داری بین آنتی تیروپراکسیداز و کهی مزمن دیده شده با این حال در مطالعه حاضر دو گروه از نظر سن، جنسیت، مقدار TSH و فراوانی آنتی تیروپراکسیداز بررسی شدند که بین این متغیرها در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. در این مطالعه میانگین سنی بیماران در سنین میانسالی بود که با مطالعات دیگر همخوانی دارد. سطح

کهی مزمن به عنوان گروه شاهد - طی یک مطالعه چهارده ماهه - با اندازه‌گیری آنتی بادی آنتی تیروپراکسیداز بررسی شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به کهی حداقل برای ۶ هفته، سن بین ۶۵-۱۵ سال و مقاومت به درمان رایج کهی مزمن بودند. معیارهای خروج نیز شامل ابتلا به بیماری‌های تیروئیدی تحت درمان (کنسر، پرکاری، کم‌کاری) در هر دو گروه، دریافت دارو در ۳ ماه اخیر به جز داروی درمان کهی، ابتلا به کهی واسکولیتی، ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های مزمن بود. میزان آنتی تیروپراکسیداز بیشتر از ۴۰ واحد بر میلی‌لیتر مثبت گزارش شد. همچنین میزان هورمون TSH جهت اطمینان از عدم اختلال کارکرد تیروئید در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. میزان معنی‌داری آماری بر اساس گزارش  $P < 0.05$  مشخص شد. برای گزارش اطلاعات زمینه‌ای بیماران هر ۲ گروه و مقایسه نتایج از آثار توصیفی (میانگین و میانه و انحراف معیار) و برای بررسی طبیعی بودن گروه‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و شواهد توصیفی استفاده شد. برای مقایسه ۲ گروه مستقل در متغیرهای کمی طبیعی از آزمون تی مستقل و در متغیرهای کیفی طبیعی از آزمون کای مجذور استفاده شد.

## یافته‌ها

میانگین طول مدت بیماری در گروه آزمایش  $3/75 \pm$  ۲۱/۴ ماه بود. ۷۷ درصد شرکت‌کنندگان زن و ۲۳ درصد مرد بودند. سن و جنس در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱). طبق نتایج مقدار TSH در گروه شاهد و آزمایش اختلاف معنی‌داری ندارند (جدول ۱). بر اساس آنالیز انجام شده، بین میزان آنتی تیروپراکسیداز در گروه شاهد و آزمایش تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ( $P < 0.396$ ). مدت زمان بیماری در بیماران کهی مزمن با میانه ۸، مد ۱۲، کمترین زمان ۱/۵ و بیشترین زمان ۱۴۴ ماه است.

## بحث

در سال ۱۹۰۷، رابچ برای اولین بار به ارتباط بین CU و بیماری تیروئید اشاره کرد. این گزاره در مطالعات سال‌های بعد نیز تکرار شد.<sup>۷</sup> به موازات بالاتر بودن میزان ابتلا به آرتریت روماتوئید، سلیاک، دیابت نوع ۱ و لوپوس اریتماتو سیستمیک در زنان مبتلا به <sup>۸</sup>CU شیوع آنتی بادی‌های ضد تیروئید در بیماران کهی مزمن بیشتر بوده و غربالگری تیروئید از نظر بیماری‌های خودایمنی و عملکرد آن در بیماران

بخشی از پایاننامه جهت دریافت دکتری حرفه‌ای عمومی، به شماره ۵۹۷۶۷ است.

### ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز با کد اخلاق IR.TBZMED.REC.1398.747 به تصویب رسیده است.

### منابع مالی

برای این طرح مطالعاتی، منابع مالی وجود ندارد.

### منافع متقابل

منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار برای مولف در این مقاله وجود ندارد.

### مشارکت مولفان

طراحی مطالعه را ق و ا ه، اجرای مطالعه را ا ق و ا ه و تهیه دست‌نوشته را ف م عهده داشتند. همچنین مقاله را ا ق، ف م، ا ه و ا ر تالیف کرده و ا ر نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

آنتی‌تیروپراکسیداز در گروه مورد حدود ۵/۱۷ درصد بود و با مطالعات دیگر که شیوع ۵-۳۶ درصدی را گزارش کرده‌اند، مطابقت دارد.<sup>۱۴</sup> همانطور که در این مطالعه نشان داده شد مطابق مطالعات قبلی، کهیر در زنان شایع‌تر از مردان است.<sup>۱۴</sup> که با توجه به شیوع بالاتر بیماری‌های خودایمنی دیگر مثل هیپاتیت خودایمن مزمن در زنان، این تفاوت احتمالا می‌تواند ثانویه به مسائل هورمونی باشد.<sup>۱۵</sup>

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت بین متغیرهای سن، جنس، میزان TSH و میزان آنتی‌تیروپراکسیداز در دو گروه شاهد و بیمار تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. همچنین طبق نتایج این بررسی، مقدار آنتی‌تیروپراکسیداز در بیماران با مدت زمان بیماری طولانی‌تر به طور معنی‌داری بیشتر بود و کسانی که سال‌های بیشتری به کهیر مبتلا بودند، آنتی‌تیروپراکسیداز بالاتری داشتند.

### قدردانی

از تمامی همکاران بزرگوار که در انجام تحقیق حاضر ما را یاری کردند صمیمانه سپاسگزاری می‌کنیم. این مقاله حاصل

## References

- 1- Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. Clinical & Experimental Allergy. 2009 Jun;39(6):777-87.
- 2- 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;85:521-44. doi: 10.1016/s1081-1206(10)62345-9
- 3- Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. J Allergy ClinImmunol. 1999;103:1216-17. doi: 10.1016/s0091-6749(99) 70204-6
- 4- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG , Roger JH. Urticaria and Angioedema. A review of 554 patients. Brit J Dermatol. 1969;81:588-97. doi: 10.1111/j.1365-2133.1969.tb16041.x
- 5- Shin YS, Suh DH, Yang EM, Ye YM, Park HS. Serum specific IgE to thyroid peroxidase activates basophils in aspirin intolerant urticaria. J Korean Med Sci. 2015;30:705-9. doi: 10.3346/jkms.2015.30.6.705
- 6- Rottem M. Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease; is there a link. Autoimmun Rev 2003; 2: 69-72.https://doi.org/10.1016/s1568-9972(02)00141-6
- 7- Rothfeld B, Point P. Pruritus as a symptom in hyperthyroidism. JAMA. 1968 Jul 1;205(1):52. doi: 10.1001/jama.1968.03140270076022
- 8- Confino -Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. J Allergy ClinImmunol 2012;129(5):1307-13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.043
- 9- Zauli D, Deleonardi G, Foderaro S, Grassi A, Bortolotti R, Ballardini G, Bianchi FB. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. InAllergy and asthma proceedings 2001 Mar 1 (Vol. 22, No. 2, p.

- 93). OceanSide Publications. doi: 10.2500/108854101778250625
- 10- Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: a systematic review. *Allergy*. 2017 Oct;72(10):1440-60. doi: 10.1111/all.13182
- 11- Sánchez A, Cardona R, Munera M, Sánchez J. Identification of antigenic epitopes of thyroperoxidase, thyroglobulin and interleukin-24. Exploration of cross-reactivity with environmental allergens and possible role in urticaria and hypothyroidism. *Immunology letters*. 2020 Apr 1;220:71-8. doi: 10.1016/j.imlet.2020.02.003
- 12- Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. *Dermatololgy Online Journal* 8(1):2.
- 13- Feibelmann T, Gonçalves FT, Daud MS, Jorge AD, Mantese SA, Jorge PT. Assessment of association between autoimmune thyroid disease and chronic urticaria. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007 Oct;51(7):1077-83. doi: 10.1590/s0004-2730 2007000700009
- 14- Heymann WR. Chronic urticaria and angioedema associated with thyroid autoimmunity. Review and therapeutic implications. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:229-32. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70193-3
- 15- Gruber BL, Baeza M, Marchese M, Agnello V, Kaplan AP. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol* 1988;90:213-7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12462239