



# Редки Болести и Лекарства Сираци

Брой 2 / 2022 г.

ISSN 1314-3581  
<http://journal.raredis.org>

## Рядък случай на асоциация между уртикария, ангиоедем и тиреоидит на Хашимото

Петър Паскалев<sup>1,2</sup>, Светлана Дерменджиев<sup>1,2,3</sup>,  
Никоleta Димитрова<sup>1,4</sup>, Михаил Мазнев<sup>1,3</sup>,  
Владимир Божилов<sup>1,3</sup>, Велчо Велев<sup>1,2</sup>, Мария Гиритлиева<sup>1,2</sup>,  
Петя Илкова-Хараламбова<sup>2</sup>, Никоleta Дойчева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Секция по Професионални заболявания и токсикология, Втора  
катедра по Вътрешни болести, Медицински факултет,  
Медицински университет – Пловдив

<sup>2</sup> Отделение по Професионални болести, Вкл. дейност по клинична  
алергология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

<sup>3</sup> Клиника по Клинична токсикология, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

<sup>4</sup> Отделение по Фтизиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

### Резюме

Уртикарията се класифицира според продължителността си като остра и хронична. Последната, от своя страна, се подразделя на спонтанна и индуцирана. В развитието на хроничната спонтанна уртикария може да играе роля аутоимунитетът. Антитиреоидните аутоантитела, особено анти-тиреопероксидазите, представляват тясната връзка между уртикарията и аутоимунната патология на щитовидната жлеза, обуславяйки нерядко наблюдаваната в клиничната практика коморбидност на тези състояния. Тиреоидната дисфункция трябва да се има предвид и при идиопатичен ангиоедем (с неизвестна етиология). При хроничната спонтанна уртикария, асоциирана с тиреоидит на Хашимото, освен аутоимунна активност, може да се открие и субклиничен хипотиреоидизъм. Подобряването на симптомите на уртикария / ангиоедем след хормонално лечение с левотироксин в подходящи дози доказва влиянието на тиреоидния аутоимунитет върху възникването и прогресирането на кожно-лигавичните прояви.

Представеният от нас рядък клиничен случай допринася за изясняване на асоциацията между изявените кожно-лигавични изменения и имунологично активния аутоимунен тиреоидит, подчертава значението на ранното и насочено изследване на тиреоидните хормони и аутоантитела при пациенти с уртикария / ангиоедем и показва благоприятния терапевтичен ефект от добавянето на L-Тироксин към лечебната схема. Интердисциплинарната колаборация между специалисти по алергология и ендокринология е важна с оглед на своевременното и точно диагностициране при асоциирани с тиреоидит на Хашимото случаи на уртикария / ангиоедем.

**Ключови думи:** уртикария, тиреоидит, аутоимунитет, анти-тиреопероксидазни антитела, L-Тироксин

### Кореспонденция:

Д-р Петър Паскалев  
е-mail: [petar.paskalev@mu-plovdiv.bg](mailto:petar.paskalev@mu-plovdiv.bg)

## Rare case of association between urticaria, angioedema and Hashimoto's thyroiditis

Petar Paskalev<sup>1,2</sup>, Svetlan Dermendzhiev<sup>1,2,3</sup>, Nikoleta Dimitrova<sup>1,4</sup>,  
Mihail Maznev<sup>1,3</sup>, Vladimir Bozhilov<sup>1,3</sup>, Velcho Velev<sup>1,2</sup>,  
Maria Giritlieva<sup>1,2</sup>, Petya Ilkova-Haralambova<sup>2</sup>, Nikoleta Doycheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Section of Occupational Diseases and Toxicology, Second  
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Medical University of Plovdiv

<sup>2</sup> Department of Occupational Diseases with Clinical Allergology  
activity, University Hospital "St. George", Plovdiv

<sup>3</sup> Clinic of Clinical Toxicology, University Hospital  
"St. George", Plovdiv

<sup>4</sup> Department of Phthisiatrics, University Hospital  
"St. George", Plovdiv

### Abstract

Urticaria is classified, according to its duration, as acute and chronic. The latter itself is subdivided into spontaneous and inducible. Autoimmunity can play a role in the development of chronic spontaneous urticaria. Antithyroid autoantibodies, especially anti-thyroid peroxidase, represent the close connection between urticaria and autoimmune pathology of thyroid gland, determining the comorbidity of these conditions that is not seldom observed in clinical practice. Thyroid dysfunction should also be considered in idiopathic angioedema (with unknown etiology). In chronic spontaneous urticaria, associated with Hashimoto's thyroiditis, can be found subclinical hypothyroidism, alongside autoimmune activity. Improvement of urticaria / angioedema symptoms after hormone therapy with levothyroxine in appropriate doses proves the impact of thyroid autoimmunity on the emergence and progression of the cutaneomucosal manifestations.

The rare clinical case we present contributes to clarification of the association between marked cutaneomucosal alterations and immunologically active autoimmune thyroiditis, emphasizes the significance of early and directed testing of thyroid hormones and autoantibodies in patients with urticaria / angioedema and shows the favorable therapeutic effect from adding L-Thyroxine to treatment regimen. Interdisciplinary collaboration between specialists in allergology and endocrinology is important in terms of opportune and accurate diagnosing in associated with Hashimoto's thyroiditis cases of urticaria / angioedema.

**Keywords:** urticaria, thyroiditis, autoimmunity, anti-thyroid peroxidase antibodies, L-Thyroxine

### Correspondence:

Dr. Petar Paskalev, MD  
е-mail: [petar.paskalev@mu-plovdiv.bg](mailto:petar.paskalev@mu-plovdiv.bg)

## Въведение

Уртикарията е заболяване, характеризиращо се с наличието на еритемни, едемни, сърбящи и преходни уртикариални плаки (обриви), локализиращи се по кожата и лигавиците. 8.8-20% от хората по света получават пристъп на уртикария поне веднъж през живота си. При 40-50% от пациентите са налице едновременно уртикария и ангиоедем [1]. Уртикарията се класифицира като остра (с продължителност под 6 седмици) и хронична (с продължителност над 6 седмици). От своя страна, хроничната се подразделя на спонтанна и индуцирана. Хроничната спонтанна уртикария (ХСУ) може да бъде с известна (автоимунитет тип I / автоалергия и автоимунитет тип IIb) или неизвестна причина [2]. Доказано е участието на циркулиращи IgG антители, насочени срещу IgE и високоафинитетния IgE рецептор FcεRI, в патогенезата на ХСУ. FcεRI се открива по повърхността на кожните мастоцити и базофили, като автоантителата срещу него могат да провокират хронична стимулация и дегранулация на тези клетки по IgE-зависим механизъм [3]. Нарушенията на щитовидната жлеза се оказват най-честата коморбидност сред пациентите с хронична уртикария – при до около 50% от случаите според различни доклади (като критерий обикновено се използва наличието на антиуреодни антители) [4]. Доказано е, че при пациентите с хронична уртикария анти-ТРО (анти-тиреопероксидазни) антители се срещат в 17.7-29% от случаите, като тази честота е по-висока от наблюдаваната в общата популация от 3-6% [5]. Хроничната уртикария, поради сърбежа и трудното излекуване, повлиява неблагоприятно физическото и психическо здраве на пациентите и влошава качеството им на живот [6].

Ангиоедемът се определя като преходна съдова реакция на дълбоките дермални / подкожни тъкани или мукозни / субмукозни тъкани с локализиран повишен пермеабилитет на кръвоносните съдове, което води до тъканен оток [7]. Ангиоедемът се класифицира като хистамин-медиран (с уртикария), брадикинин-медиран (без уртикария) и идиопатичен (с неизвестна етиология) [8]. Също така, ангиоедемът бива придобит и наследствен. Първият може да се дължи на C1-инхибиторен дефицит (вследствие повишена консумация или наличие на неутрализиращи антители) или да бъде индуциран от ACE-инхибитори. Наследственият ангиоедем се подразделя на тип 1 (с намалени нива на C1-инхибитора), тип 2 (с нарушена функция на C1-инхибитора) и на HAE с нормален C1-инхибитор (поради мутации в различни гени) [9]. Според едно проучване, при пациентите с хронична уртикария и автоимунно заболяване на щитовидната жлеза съществува по-голям риск от развитие на ангиоедем [10]. Предполага се, че активирането на комплемента от

комплемент-контролираща гомейн на тиреопероксидазата допринася в голяма степен за развитието на уртикария и ангиоедем при пациенти с автоимунна тиреоидна патология [11].

Тиреоидитът на Хашимото, най-честото автоимунно нарушение на щитовидната жлеза, е водещата причина за хипотиреоидизъм в страните с достатъчни запаси от йод [12]. Генетичната предиспозиция, фактори на околната среда и екзистенциални фактори (полови различия) играят важна роля във възникването на заболяването, а чревната микробиота подпомага този процес [13]. При тиреоидита на Хашимото настъпва деструкция на щитовидната жлеза в резултат на лимфоцитна инфилтрация. Това се причинява от повишени титърни нива на антитела срещу тиреопероксидазата и тиреоглобулина [14]. Съществува силна връзка между хроничната спонтанна уртикария и повишените нива на IgG антиуреодни автоантитела, като докладваната честота достига до и над 10% [15].

## Материал и методи

Източник на информация са проведените клинични, физикални и параклинични изследвания в болничната и доболничната помощ, както и доброволно представеният от пациентката снимков материал. Като материали са използвани и публикации в реферирани / индексирани списания, доклади от оригинални клинични случаи, становища от гайдайки / консенсуси.

### Представяне на клиничния случай

#### Данни от общата и целенасочена алергологична анамнеза

Касае се за пациентка на 44 години с дебют на симптоматиката през месец декември 2021 г., когато възникват уртикариални обриви. Подобни епизоди на уртикария получава периодично. В края на месец април 2022 г. се явява петнист конfluиращ обрив, прогресиращ до степен на генерализиран, локализиран по туловището и крайниците и съпроводен със силен сърбеж и еритем (Фигура 1). Паралелно се развива ангионевротичен оток по клепачите и устните.

Като придружаващо заболяване е документиран тиреоидит на Хашимото, за който лицето е на терапия с L-Тироксин в „самоволно“ редуцирана дневна доза от 50 µg.

Поради изразения кожно-лигавичен токсикоалергичен синдром, пациентката се хоспитализира за диагностично уточняване и активно лечение в Клиника по клинична токсикология на УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив. Случаят е обсъден на лекарски колегиум с участието на работещите в клиничните звена специалисти по вътрешни болести, клинична алергология, клинична токсикология, професионални болести, спешна медицина. При обсъждането са взети



**Фигура 1. Уртикариален обрив по ляв и десен голен крайник**

предвид мнението и гадените от консултанта – ендокринолог препоръки.

### **Общо физикално изследване с акцент алергологичен статус**

Пациентката е в задоволително общо състояние, адекватна, афебрилна. Обективно се наблюдава генерализиран макулопапулозен (уртикариален) обрив, конfluиращ на големи плаки, еритемен и сърбящ. Налице е и ангиоедем по меките тъкани на лицето – клепачи и устни. Периферните лимфни възли и щитовидната жлеза не се палпират увеличени. По отношение на дихателната и сърдечно-съдовата система не се регистрират патологични изменения при физикалния преглед. Обективно няма отклонения в коремния статус, липсват данни за хепатоспленомегалия, обследването на пикочо-отделителната система е в норма.

### **Лабораторни изследвания**

(Таблица 1., Таблица 2. )

### **Терапия, протичане на заболяването и изход от него**

Въз основа на данните от анамнезата, клиничната картина, физикалния преглед и параклиничните изследвания се стартира лечение със системен кортикостероид, H1-антихистаминово средство от първа и от втора генерация. В хода на пролежаването кожно-лигавичната симптоматика се повлиява благоприятно, без настъпили усложнения. Назначи се довършване на терапевтичния курс в домашни условия с H1- и H2-блокери. След извършена консултация с ендокринолог се коригира и повиши дозата на L-Тироксин, във връзка с имунната активност на тиреоидита на Хашимото. При контролния преглед на пациентката уртикарията и ангиоедемът бяха напълно копирани, претърпели обратно развитие. Не се установиха нововъзникнали обривни единици или новопоявил се оток. Дадоха се препоръки за амбулаторно проследяване от алерголог и ендокринолог, както и проконтролиране стойностите на тиреоидните хормони след 2 месеца.

**Таблица 1. Хематологични и биохимични изследвания**

<b>Пълна кръвна картина</b>	<b>Диференциална кръвна картина</b>	<b>Биохимични</b>
Хемоглобин (HGB): 144.0 g/l Еритроцити (RBC): 5.01 10 <sup>12</sup> /l Хематокрит (HCT): 0.451 l/l Среден обем на еритроцита (MCV): 90.0 fl Индекс MCH (средно съдържание на хемоглобин в един еритроцит): 28.7 pg Индекс MCHC (средна концентрация на хемоглобин в еритроцитите): 319.0 g/l Левкоцити (WBC): 7.52 10 <sup>9</sup> /l Тромбоцити (PLT): 262.0 10 <sup>9</sup> /l CUE (ESR): 18 mm/h	Неутрофилни гранулоцити (Sg): 54.6 % Еозинофили (EOS): 2.4 % Базофили (BASO): 0.3 % Моноцити (MONO): 7.5 % Лимфоцити (LYMPH): 35.2 %	Глюкоза (GLUC): 4.23 mmol/l

**Таблица 2. Имунологични и хормонални изследвания**

Имунологични	Хормонални
Общи IgE: 71.7 IU/ml	<b>Тиреостимулащ хормон (TSH): 18.656 mU/l</b> Свободен Т4 (FT4): 9.82 pmol/l Тиреоглобулинови антитела (TgAb): 1.13 IU/ml <b>Тиреопероксидазни антитела (TPO-Ab): &gt;1000 IU/ml</b>

### Обсъждане

За възможна връзка между хроничната уртикария и тиреоидния аутоимунитет се смятат повишените нива на IgG анти-тиреоидните аутоантитела (IgG-анти-тиреопероксидазни/MAT и IgG-анти-тиреоглобулинови/TAT). Продуктите на аутоимунния отговор на щитовидната жлеза, каквито са тиреоидните белтъчни имунни комплекси, стимулират класическия път на комплемента, което води до образуване на C3a и C5a. Крайният резултат е активиране на мастоцитите и базофилите при пациентите с хронична уртикария [16]. Едно от доказателствата в подкрепа на аутоимунната генеза на хроничната уртикария се базира на наблюдението, че при 45% и 55% от пациентите са налице съответно анти-IgE и анти-FcεRI антитела, които титър корелира с положителния резултат от аутоложния серумен кожен тест. Установено е, че и при хроничната уртикария, и при тиреоидита на Хашимото се откриват по-високи нива на IL-6 (асоцира се с броя на Th22 лимфоцитите, които от своя страна са свързани с титъра на анти-тиреопероксидазните антитела) [17].

Според едно проучване, повече от 1/3 от анализирания пациенти с хронична спонтанна уртикария се представят с нарушения във функцията на щитовидната жлеза, като най-честата находка е субклиничен хипотиреозидизъм [18]. При пациенти с хронична спонтанна уртикария, страдащи и от аутоимунни болести (напр. тиреоидит на Хашимото), антихистамините във високи дози, омализумаб и циклоспорин са ефективни в 45% от случаите. Няколко проучвания показват, че адекватната терапия с левотироксин в ранните етапи може да подпомогне постигането на ремисия при пациенти с ХСУ [19]. При пациентки с хронична уртикария и аутоимунен тиреоидит е докладвана силна редукция на уртикариалните симптоми след 12-седмично лечение с L-Тироксин [20].

Като цяло, при пациенти с хронична идиопатична уртикария е полезно осъществяването на скрининг за аутоимунна патология на щитовидната жлеза [21]. При пациенти с ангиоедем с неизвестна причина трябва да бъде обмислена евентуална дисфункция на щитовидната жлеза и да се проведе ранно изследване на нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH) [22]. Някои случаи на локализиран едем, например по лицето, могат да се асоциират с тиреоидни антитела и да отговорят на лечение с тироксин [23].

В описания от нас клиничен случай е налице асоциация между уртикария, ангиоедем и тиреоидит на Хашимото. Уточняването и доказването на взаимовръзката между тези състояния и съставянето на експертно заключение от специализирания лекарски колегиум се базира на:

- обективизирани чрез анамнезата и физикалния преглед уртикария и ангиоедем при пациентка с установен тиреоидит на Хашимото;
- параклиничните данни за повишени стойности на TSH и анти-TPO антитела, обективизиращи персистираща аутоимунна активност на тиреоидита на Хашимото с хормонална декомпенсация (субклиничен хипотиреозидизъм);
- съвпадението по време между интензивността на кожно-лигавичните прояви и тласъка на аутоимунното заболяване на щитовидната жлеза;
- ролята на редуцираната доза на L-Тироксин във внезапната поява на уртикарията и ангиоедема;
- липсата на обективни данни от анамнезата и физикалното изследване за нарушения по жизненоважните органи и системи, които бихме могли да обвържем етиопатогенетично с настоящите кожно-лигавични симптоми;
- липсата на еозинофилия и наднормени нива на общи IgE, които да насочват към строго алергичен патогенетичен механизъм на уртикарията и ангиоедема;
- отхвърлянето на инфекциозна етиология, обективизирано чрез нормалните стойности на възпалителните лабораторни показатели;
- оптималното повлияване и отшумяване на кожно-лигавичните изменения след увеличаване дозата на L-Тироксин, наред с прилагането на антихистаминова и кортикостероидна терапия.

### Заклучение

При неизвестна или неразпозната етиология на уртикария и ангиоедем, трябва да се има предвид възможността за участие на аутоимунитета като провокиращ или агравиращ фактор. При немалка част от пациентите с хронична уртикария може да съществува тиреоидит на Хашимото като коморбидно състояние. Наличието на анти-тиреоидни аутоантитела в повишени

количества, особено анти-тиреопероксидазни, при пациенти с уртикария и / или ангиоедем е доказателство за тясната взаимовръзка между тези кожно-лигавични прояви и аутоимунната патология на щитовидната жлеза. Открива се асоциация между хормоналната активност на тиреоидита на Хашимото, изразяваща се в субклиничен хипотиреоидизъм, и възникването и прогресирането на уртикарията и ангиоедема. Лечението с L-Тироксин (левотироксин), освен за третиране на аутоимунното тиреоидно заболяване, може да допринесе за обратното развитие на уртикарията и ангиоедема. При подобни клинични случаи е необходима целенасочена и оптимална колаборация между специалисти по алергология и ендокринология.

Аутоимунните отклонения при тиреоидита на Хашимото са от значение в етиологията и патогенезата на уртикарията и/или ангиоедема. Комплексният диагностично-терапевтичен подход в подобни случаи изисква физикално обективизиране на кожно-лигавичните изменения, детайлно имунологично и хормонално изследване за уточняване функционалната и имунна активност на тиреоидита, и комбинирано лечение, включително с L-Тироксин в необходимите дози. Интердисциплинарният подход е от ключово значение за съвременното диагностициране, правилно лечение и благоприятна прогноза при пациентите, страдащи от този тип патология.

## Библиография

1. Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanbul*. 2019 Feb 14;6(1):93-99.
2. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):734-766.
3. Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Front Immunol*. 2019 Mar 29;10:627.
4. Sánchez-Borges M, Ansoategui IJ, Baiardini I, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Organ J*. 2021 Jun 1;14(6):100533.
5. Najafipour M, Zareizadeh M, Najafipour F. Relationship between Chronic urticaria and autoimmune thyroid disease. *J Adv Pharm Technol Res*. 2018 Oct-Dec;9(4):158-161.
6. He L, Yi W, Huang X, et al. Chronic Urticaria: Advances in Understanding of the Disease and Clinical Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Dec;61(3):424-448.
7. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy*. 2022 Jan 10. Epub ahead of print.
8. Long BJ, Koyfman A, Gottlieb M. Evaluation and Management of Angioedema in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2019 Jul;20(4):587-600.
9. Nowicki RJ, Grubska-Suchanek E, Porębski G, et al. Angioedema. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society (PTD) and Polish Society of Allergology (PTA). *Postepy Dermatol Alergol*. 2020 Aug;37(4):445-451.
10. Missaka RF, Penatti HC, Silveiras MR, et al. Autoimmune thyroid disease

- as a risk factor for angioedema in patients with chronic idiopathic urticaria: a case-control study. *Sao Paulo Med J*. 2012;130(5):294-8.
11. Kirkpatrick CH. A mechanism for urticaria/angioedema in patients with thyroid disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct;130(4):988-90.
  12. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101367.
  13. Petnehazy E, Buchinger W. [Hashimoto thyroiditis, therapeutic options and extrathyroidal options – an up-to-date overview]. *Wien Med Wochenschr*. 2020 Feb;170(1-2):26-34. German.
  14. Ilnatowicz P, Drywień M, Wałtor P, et al. The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Ann Agric Environ Med*. 2020 Jun 19;27(2):184-193.
  15. Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, et al. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy*. 2017 Oct;72(10):1440-1460.
  16. Selvendran SS, Aggarwal N. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a perplexing association. *Oxf Med Case Reports*. 2018 Feb 22;2018(2):omx099.
  17. Tienforti D, Di Giulio F, Spagnolo L, et al. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a meta-analysis of case-control studies. *J Endocrinol Invest*. 2022 Feb 18. Epub ahead of print.
  18. O Farrill-Romanillos PM, Álvarez-Chávez FE, Xochihua-García JJ. [Thyroid disorders in spontaneous chronic urticaria]. *Rev Alerg Mex*. 2019 Oct-Dec;66(4):403-408. Spanish.
  19. Gonzalez-Diaz SN, Sanchez-Borges M, Rangel-Gonzalez DM, et al. Chronic urticaria and thyroid pathology. *World Allergy Organ J*. 2020 Mar 6;13(3):100101.
  20. 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 Apr;60(4):489-93.
  21. Bagnasco M, Minciullo PL, Saraceno GS, et al. Urticaria and thyroid autoimmunity. *Thyroid*. 2011 Apr;21(4):401-10.
  22. Greiner B, Pelton J, Baker D. Hypothyroidism-associated angioedema. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020 Feb 12;33(2):254-255.
  23. Miralles JC, Soriano J, Negro JM. Facial edema associated with thyroid autoimmunity. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002 Jan-Feb;30(1):47-50.