

Variantes genéticas del *TNF-α* y *PTPN22* y su relación con tiroiditis de Hashimoto en pacientes con urticaria crónica espontánea del Caribe Colombiano

Genetic variants of *TNF-α* and *PTPN22* and their association with Hashimoto's thyroiditis in patients with chronic spontaneous urticaria from the Colombian Caribbean

Carlos Octavio Arroyo Movilla,¹  Alex Domínguez-Vargas,^{1,2}  Luis Fang,¹  Ana Moreno Woo,¹  Gloria Garavito De Egea,^{1,2}  Eduardo Egea Bermejo¹ 

¹Universidad del Norte, División Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia

²Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla, Colombia

Recepción: 07/01/2026

Aceptación: 10/04/2026

Publicación: 30/06/2026

*Correspondencia: Eduardo Egea Bermejo, MD, PhD. eegea@uninorte.edu.co.

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la asociación de los polimorfismos del promotor del *TNF-α* (rs361525, rs1800629) y la variante *PTPN22* rs2476601 con la coexistencia de urticaria crónica espontánea (UCE) y tiroiditis de Hashimoto (TH) en una población mixta caribeña colombiana.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo de casos y controles, llevado a cabo en 86 pacientes con UCE confirmada (45 con UCE sola y 41 con UCE+TH). Se realizó la genotipificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) mediante ensayos TaqMan®. El equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), los genotipos y las frecuencias alélicas se analizaron mediante pruebas de chi-cuadrado y modelos de regresión logística.

RESULTADOS: El alelo G de *PTPN22* mostró una asociación protectora en el grupo UCE+TH (OR: 0,02; IC del 95%: 0,00–0,49; p = 0,015). Si bien los SNP de *TNF-α* se ajustaron al equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), el *PTPN22* presentó desviaciones en el grupo CSU+HT debido a la ausencia total de heterocigotos AG. No se encontró asociación significativa entre los polimorfismos de *TNF-α* y la HT, aunque el alelo G del *TNF-α* rs361525 mostró una tendencia casi significativa (p = 0.061). El genotipo GG fue predominante en todos los SNP evaluados.

CONCLUSIONES: En este estudio con población mixta caribeña colombiana se encontró una asociación que genera hipótesis entre el alelo G del *PTPN22* rs2476601 y una menor probabilidad de HT concomitante en pacientes con CSU. Se requieren estudios más amplios y con suficiente potencia estadística, que incorporen un ajuste riguroso de la ascendencia, para confirmar este hallazgo.

PALABRAS CLAVE: Caribe Colombiano; Urticaria espontánea crónica; TNF-α; PTPN22; Polimorfismos del promotor; Tiroiditis de Hashimoto; Alelo.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the association of *TNF-α* promoter polymorphisms (rs361525, rs1800629) and the *PTPN22* rs2476601 variant with the coexistence of CSU and HT in an admixed Caribbean Colombian population.

METHODS: A retrospective case-control study was conducted in 86 patients with confirmed CSU (45 with CSU-alone and 41 with CSU+HT). Single-nucleotide polymorphism (SNP) genotyping was performed using TaqMan® assays. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE), genotype, and allele frequencies were analyzed using chi-square tests and logistic regression models.

RESULTS: The *PTPN22* G allele showed a protective association in the CSU+HT group (OR: 0.02, 95% CI: 0.00–0.49; p = 0.015). While *TNF-α* SNPs conformed to HWE, *PTPN22* deviated in the CSU+HT group due to the complete absence of AG heterozygotes. No significant associations were found between *TNF-α* polymorphisms and HT, though the *TNF-α* rs361525 G allele exhibited a near-significant trend (p = 0.061). The GG genotype was predominant across all evaluated SNPs.

CONCLUSIONS: In this admixed Caribbean Colombian study, we observed a hypothesis-generating association between the *PTPN22* rs2476601 G allele and lower odds of concomitant HT in CSU patients. Larger, adequately powered studies incorporating rigorous ancestry adjustment are required to confirm this finding.

KEYWORDS: Caribbean Colombian; Chronic spontaneous urticaria; TNF-α; PTPN22; Promoter polymorphisms; Hashimoto's thyroiditis; Allele.

INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica espontánea (UCE) es un trastorno inflamatorio persistente de la piel caracterizado por habones recurrentes y/o angioedema que duran más de seis semanas sin un desencadenante identificable. Afecta predominantemente a mujeres de mediana edad e impone una carga psicológica, social y económica significativa en la calidad de vida de los pacientes.¹⁻³

Más allá de la piel, la UCE se reconoce cada vez más como una enfermedad sistémica mediada por el sistema inmunitario, frecuentemente asociada con comorbilidades autoinmunes, especialmente la enfermedad tiroidea autoinmune (ETA), el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide (AR).⁴⁻⁷ La evidencia actual indica que la UCE no es una única condición homogénea, sino un espectro de endotipos impulsados por distintos mecanismos inmunopatogénicos. Se han propuesto dos subtipos principales: la variante autoalérgica (tipo I), mediada por autoanticuerpos IgE, y la variante autoinmune (tipo IIb), caracterizada por autoanticuerpos IgG dirigidos contra la IgE o su receptor de alta afinidad FcεRI, fuertemente vinculada a la ETA.⁸⁻¹⁰

Varios estudios y metanálisis han confirmado una mayor prevalencia de ETA entre los pacientes con UCE en comparación con la población general.^{6,11-15} La positividad para los anticuerpos anti-tiroperoxidasa (anti-TPO) y anti-tiroglobulina (anti-TG), así como la evidencia ecográfica de autoinmunidad tiroidea, respaldan las vías inmunológicas compartidas que subyacen a ambas condiciones.^{11,13,16,17} Además, la autoinmunidad tiroidea se ha asociado con fenotipos de UCE más graves y refractarios al tratamiento.^{17,18}

La susceptibilidad genética parece desempeñar un papel crítico en la configuración de estos fenotipos. Los estudios de asociación de genoma completo y de genes candidatos han identificado múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes reguladores de la inmunidad que pueden predisponer a los individuos tanto a la UCE como a la ETA.¹⁹⁻²² Entre ellos, el factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) ha surgido como una citoquina proinflamatoria clave implicada en la activación endotelial, la degranulación de los mastocitos y el reclutamiento de leucocitos, procesos fundamentales para la respuesta inflamatoria crónica observada en la UCE. A pesar de su papel establecido en la autoinmunidad, la evidencia que vincula directamente las variantes del promotor de *TNF-α* con la coexistencia de UCE y ETA sigue siendo limitada y a menudo inconsistente en las distintas poblaciones.^{20,23-25}

Los polimorfismos de *TNF-α* más estudiados son -308 G/A (rs1800629) y -238 G/A (rs361525), ambos situados en la región del promotor y conocidos por modular la actividad transcripcional.^{23,24,26-28} El alelo -308A se ha asociado con una mayor expresión de *TNF-α* y una mayor susceptibilidad a enfermedades inflamatorias y autoinmunes, mientras que la variante -238A se ha vinculado a una reducción de la actividad transcripcional y a posibles efectos protectores.^{19,21} Estudios en poblaciones europeas y asiáticas han arrojado resultados contradictorios respecto a la relación entre estos SNP y la susceptibilidad a la UCE, lo que sugiere que la heterogeneidad genética étnica y la mezcla de poblaciones pueden influir en sus efectos.²⁸⁻³¹

Además del *TNF-α*, la proteína tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (*PTPN22*) es otro candidato relevante en la red inmunogenética que subyace a la autoinmunidad y la UCE. El *PTPN22* codifica la tirosina fosfatasa linfocítica (Lyp), un regulador negativo clave de la señalización del receptor de células T (TCR) que ayuda a mantener la tolerancia inmunitaria. Las variantes en este gen —particularmente la rs2476601— se han asociado con la diabetes tipo 1, la AR y el LED, y se dan con mayor frecuencia en las poblaciones del norte de Europa (por ejemplo, los países nórdicos y el Reino Unido).^{32,33} En cohortes latinoamericanas, esta misma variante también se ha vinculado a la nefritis lúpica en niños, lo que sugiere diferencias específicas de cada población en la frecuencia alélica y el impacto patogénico.³⁴

En el contexto de la UCE, se han investigado otros polimorfismos de *PTPN22*, incluidos rs2488457 C, rs1310182 T y rs3811021 T, por su posible contribución a la desregulación autoinmune y a las vías de señalización de los mastocitos, lo que implica que el *PTPN22* puede influir en el endotipo autoinmune de la enfermedad.³⁵⁻³⁷ Dada la falta de datos genéticos de poblaciones latinoamericanas, especialmente aquellas con alta mezcla como el Caribe colombiano, donde convergen ancestros africanos, indígenas y europeos, la investigación de las variantes de *TNF-α* y *PTPN22* en este contexto puede ayudar a esclarecer las influencias genéticas específicas de la población sobre la UCE asociada a la TH. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo evaluar de forma exploratoria la asociación entre *TNF-α* y *PTPN22* con la coexistencia de UCE y TH en una cohorte del Caribe colombiano.

MÉTODOS

Población de estudio

Se incluyeron retrospectivamente un total de 86 pacientes diagnosticados con urticaria crónica espontánea (UCE) de una clínica de alergología especializada en Barranquilla, Caribe colombiano. De ellos, 45 tenían UCE sin comorbilidades autoinmunes (UCE sola) y 41 presentaban tiroiditis de Hashimoto (TH) concomitante (UCE + TH).

El diagnóstico de UCE siguió la guía internacional EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI.³⁸ La TH se confirmó en base a la presencia de al menos dos de los siguientes criterios: 1) características clínicas o ecográficas compatibles con tiroiditis linfocítica crónica (p. ej., aumento difuso de la glándula, parénquima heterogéneo o hipoecoico), 2) anti-TPO elevados (>35 UI/mL), y/o 3) disfunción tiroidea bioquímica (TSH elevada con o sin T4 libre baja).³⁹ Dado el diseño retrospectivo y la variabilidad en la documentación, no todos los componentes diagnósticos estaban disponibles para cada paciente. Como resultado, el grupo de UCE + TH puede incluir individuos con diferentes combinaciones de hallazgos serológicos, de imagen y bioquímicos. Esta definición compuesta pretendía reflejar la práctica clínica del mundo real.

Se excluyeron los pacientes con urticaria inducible, vasculitis urticarial, trastornos linfoproliferativos activos o neoplasias. De las historias clínicas se extrajeron datos demográficos, características clínicas, comorbilidades, IgE total sérica, niveles de anti-TPO y regímenes de tratamiento. Todos los participantes dieron su consentimiento

informado por escrito antes de la inscripción. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia (Aprobación #00062, 15 de octubre de 2021), y se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normativas nacionales de ética en investigación.

Análisis genético

El ADN genómico se aisló de muestras de sangre periférica utilizando un protocolo modificado de salting-out. La concentración y pureza del ADN se determinaron espectrofotométricamente (NanoDrop 2000, Thermo Scientific, Waltham, MA, EE. UU.), definiéndose una pureza aceptable como A260/A280 entre 1,7 y 2,0. La integridad del ADN se verificó mediante electroforesis en geles de agarosa al 0,8%. Estas variantes se seleccionaron por su relevancia funcional reportada en la regulación inmunitaria y asociaciones previas con fenotipos autoinmunes/inflamatorios. Se analizaron tres SNP: dos variantes del promotor de *TNF-α* –rs361525 (–238 G/A) y rs1800629 (–308 G/A)— y la variante reguladora de *PTPN22* rs2476601.

La genotipificación se realizó mediante ensayos de genotipificación de SNP TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) en un sistema de PCR en tiempo real ABI Prism 7300. La discriminación alélica se realizó con el software de Applied Biosystems. Solo se incluyeron en el análisis final las muestras que alcanzaron el umbral de tasa de llamada predefinido (≥90%). El equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) se evaluó por separado en cada grupo mediante una prueba exacta basada en un enfoque de Monte Carlo por cadenas de Markov. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, no se preestablecieron procedimientos adicionales de control de calidad de laboratorio —como la genotipificación por duplicado o la revisión manual de los gráficos de conglomerados de discriminación alélica—; por lo tanto, aunque se aplicaron métricas de calidad estándar, no puede descartarse por completo la posibilidad de artefactos técnicos.

Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de las variables continuas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se presentan como mediana (rango). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes. Las frecuencias alélicas y genotípicas de cada SNP se compararon entre los grupos de UCE sola y UCE + TH mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. El EHW se evaluó como se describió anteriormente. Las razones de probabilidades (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon mediante modelos de regresión logística para cada SNP (*TNF-α* rs361525, *TNF-α* rs1800629 y *PTPN22* rs2476601), ajustando por posibles factores de confusión, incluidos la edad y el sexo. La significación estadística se definió como $p < 0,05$. Para tener en cuenta las comparaciones múltiples entre los tres SNP evaluados, aplicamos una corrección de Bonferroni, estableciendo un umbral de significación de $p < 0,0167$ ($0,05/3$). Además, se realizó un cálculo de potencia post hoc para cuantificar la fuerza estadística de las asociaciones observadas. Los análisis se realizaron utilizando R Studio (versión 2025; R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria).⁴⁰

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas

Se analizaron un total de 86 pacientes: 45 con UCE sola y 41 con UCE + TH. La mediana de edad fue de 64,6 años (rango 25,2–73,6) en el grupo de UCE y 50,6 años (rango 22,7–90,4) en el grupo de UCE + TH ($p = 0,5$). Las mujeres representaron el 83% de la cohorte, con proporciones similares entre los grupos (80% frente al 85%; $p = 0,4$). No se observaron diferencias significativas en la prevalencia de asma, rinitis alérgica u otras condiciones atópicas entre los grupos. Sin embargo, la positividad para anti-TPO fue notablemente mayor en el grupo de UCE + TH (43 frente al 4,5%; $p < 0,001$). Las características clínicas y los tratamientos se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características clínicas de los sujetos de estudio.

Variables	Total	UCE sola	UCE + TH	p
	n = 86	n = 45	n = 41	
Demografía				
Edad, años	53 (22,7, 90,4)	64,6 (25,2, 73,6)	50,6 (22,7, 90,4)	0,5 ²
Sexo				0,4 ³
Femenino	71 (83%)	36 (80%)	35 (85%)	
Masculino	15 (17%)	9 (20%)	6 (15%)	

...continuación de la tabla 1.

Variables	Total	UCE sola	UCE + TH	p
	n = 86	n = 45	n = 41	
Características de la enfermedad				
Angioedema	59 (78%)	40 (89%)	19 (61%)	0,005 ³
Rinitis alérgica	21 (24%)	9 (20%)	12 (29%)	0,3 ³
Conjuntivitis	4 (4,7%)	3 (6,7%)	1 (2,4%)	0,6 ⁴
Asma	4 (4,7%)	1 (2,2%)	3 (7,3%)	0,3 ⁴
Comorbilidades				
Diabetes mellitus	2 (2,3%)	1 (2,2%)	1 (2,4%)	>0,9 ⁴
Hipertensión	4 (4,7%)	2 (4,4%)	2 (4,9%)	>0,9 ⁴
Marcadores inmunológicos				
Anti-TPO positivo	17 (22%)	2 (4,5%)	15 (43%)	<0,001 ³
IgE sérica total >100 UI/ml	17 (26%)	11 (30%)	6 (21%)	0,4 ³
Tratamiento				
Bloqueadores H1	8 (11%)	4 (9,1%)	4 (13%)	0,7 ²
Bloqueadores H2	63 (85%)	38 (86%)	25 (83%)	0,7 ²
Bloqueadores H3	17 (23%)	13 (30%)	4 (13%)	0,10 ³
Montelukast	61 (82%)	39 (89%)	22 (73%)	0,089 ³
Glucocorticoides	48 (65%)	29 (66%)	19 (63%)	0,8 ³
Hidroxicloroquina	26 (35%)	14 (32%)	12 (40%)	0,5 ³
Ciclosporina	9 (12%)	7 (16%)	2 (6,7%)	0,3 ²
Omalizumab	5 (6,8%)	3 (6,8%)	2 (6,7%)	>0,9 ²

UCE: Urticaria Crónica Espontánea; TH: Tiroiditis de Hashimoto; TPO: anti-tiroperoxidasa.

¹Mediana (Mín, Máx); n (%).²Prueba de suma de rangos de Wilcoxon.³Prueba de Chi-cuadrado de Pearson.⁴Prueba exacta de Fisher.

Polimorfismos de *TNF-α* y *PTPN22*

Se genotiparon con éxito dos SNP en el promotor de *TNF-α*, rs361525 (-238 G/A) y rs1800629 (-308 G/A). En el grupo de UCE + TH, 11 muestras no alcanzaron el umbral de tasa de llamada $\geq 90\%$ y fueron excluidas, dejando 30 muestras genotipadas con éxito para el análisis final. Ambos polimorfismos se ajustaron al EHW en ambos grupos ($p > 0,05$). Por el contrario, *PTPN22* rs2476601 no se ajustó al EHW en el grupo de UCE + TH; notablemente, no se observaron heterocigotos AG en este subgrupo.

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos de *TNF-α* y la presencia de TH ($p > 0,05$). Se observó una asociación inversa exploratoria

para el alelo G de *PTPN22* rs2476601 en el grupo de UCE + TH (OR: 0,02; IC del 95%: 0,00–0,49; $p = 0,015$). Esta asociación se mantuvo por debajo del umbral corregido por Bonferroni ($p < 0,0167$). En ambos grupos de estudio, el genotipo GG fue predominante, mientras que los genotipos heterocigotos y homocigotos de alelos menores fueron raros. El alelo G de *TNF-α* rs361525 mostró una tendencia hacia la significación estadística en asociación con la TH ($p = 0,061$). En general, estos hallazgos sugieren que las variantes del promotor de *TNF-α* evaluadas no se asociaron significativamente con la comorbilidad autoinmune en la UCE en esta cohorte; sin embargo, las señales observadas para *PTPN22* rs2476601 y *TNF-α* rs361525 justifican su confirmación en estudios más amplios (**Tabla 2**).

Tabla 2. Análisis de asociación entre polimorfismos de un solo nucleótido de *TNF* y *PTPN22*, Urticaria Crónica Espontánea y Tiroiditis de Hashimoto.

Genotipo	UCE sola n = 45	EHW	UCE + TH n = 41†	EHW	p	OR IC 95%	p
<i>TNF-α</i> (rs361525)		1		1	>0,9 ²		
AG	2 (4,4%)		1 (3,3%)				
GG	43 (96%)		29 (97%)			0,84 (0,09-7,54)	0,9
A	2 (2,2%)		1 (1,7%)			1,14 (0,13-10,0)	>0,9
G	88 (97,8%)		59 (98,3%)			0,04 (0,00-1,23)	0,061
<i>TNF-α</i> (rs1800629)		0,35		0,22	0,4 ²		
AA	1 (2,2%)		2 (6,7%)				
AG	7 (16%)		7 (23%)			0,85 (0,12-6,05)	0,9
GG	37 (82%)		21 (70%)			0,45 (0,07-2,86)	0,4
A	9 (10%)		11 (18,3%)			1,66 (0,54-5,10)	0,4
G	81 (90%)		49 (81,7%)			0,44 (0,05-3,82)	0,5
<i>PTPN22</i> (rs2476601)		1	0,079 ²	1			
AG	5 (11%)		0 (0%)				
GG	40 (89%)		30 (100%)			10,2 (0,52-198)	0,12
A	5 (5,6%)		0 (0%)			0,10 (0,00-1,88)	0,12
G	40 (94,4%)		30 (100%)			0,02 (0,00-0,49)	0,015

UCE: Urticaria Crónica Espontánea; TH: Tiroiditis de Hashimoto; EHW: prueba exacta del equilibrio de Hardy–Weinberg; OR: Razón de probabilidades estimada a partir de regresión logística ajustada por sexo.

†n (%).

²Prueba exacta de diferenciación poblacional mediante 100.000 pasos de cadena de Markov y 1000 pasos de desmemorización.

* $P < 0.05$.

¹El análisis genético se realizó en n = 30. Se excluyeron once muestras debido a genotipos faltantes (fallo en cumplir con el umbral de control de calidad de tasa de llamada $\geq 90\%$). Los porcentajes se calculan en base a las muestras genotipadas con éxito.

DISCUSIÓN

Investigamos la asociación potencial entre los polimorfismos del promotor del gen *TNF-α*, rs361525 (-238 G/A) y rs1800629 (-308 G/A), así como la variante reguladora *PTPN22* rs2476601, y la coexistencia de UCE con TH en una población del Caribe colombiano con mezcla genética.

Aunque no se identificaron asociaciones estadísticamente significativas para los polimorfismos de *TNF-α*, una tendencia cercana a la significación para el alelo G de rs361525 sugiere un papel modulador potencial en la autoinmunidad tiroidea entre los pacientes con UCE. Este hallazgo respalda la hipótesis de que variaciones sutiles en la regulación transcripcional de *TNF-α* pueden influir en las vías inflamatorias relevantes para la heterogeneidad de la enfermedad, dado el papel central de la citoquina en la activación endotelial, la degranulación de los mastocitos y la amplificación de las respuestas inflamatorias.²⁸⁻³⁰

La relevancia de *TNF-α* en la patogénesis de la UCE se ha demostrado en estudios que reportan niveles séricos elevados de *TNF-α* correlacionados con la actividad de la enfermedad.^{29,30} Los polimorfismos del promotor -308 G/A y -238 G/A alteran la expresión génica y se han relacionado con enfermedades autoinmunes como la AR, el LES y la enfermedad celíaca.^{19,21} Sin embargo, los hallazgos en las poblaciones han sido inconsistentes: mientras que una cohorte iraní mostró que el alelo G y el genotipo GG en ambos loci eran más frecuentes en pacientes con UCE²⁸ un estudio polaco no encontró ninguna asociación significativa.³¹ Tales discrepancias reflejan probablemente la heterogeneidad étnica, la variación del tamaño de la muestra y los patrones de mezcla genética, lo que subraya la importancia de analizar los datos específicos de la población.^{31,41}

Por esta razón, un metanálisis a gran escala de todo el genoma en urticaria (que incluyó fenotipos de urticaria más amplios más allá de la UCE) identificó variantes de susceptibilidad que implican la biología de los mastocitos y las vías inmunitarias de tipo 2 (incluidos los loci relacionados con la señalización de FCER1A y STAT6), destacando la relevancia de la activación de las células efectoras y las redes de señalización inmunitaria.⁴² El estudio también reportó asociaciones robustas en loci como 1q44 (*GCSAML*) y 1q23.2 (*FCER1A*).⁴² Además, los análisis integradores en ese metanálisis respaldaron los vínculos funcionales entre los alelos de riesgo y la regulación génica en tejidos relevantes para la enfermedad, lo que es consistente con una contribución de los mecanismos asociados a los mastocitos a la susceptibilidad a la urticaria.⁴²

Además, un GWAS centrado específicamente en la UCE identificó señales fuertes en la región HLA (incluido HLA-DQA1) y asociaciones adicionales como *ITPKB*, lo que respalda un papel para la presentación de antígenos y la regulación inmunitaria adaptativa en el riesgo y la heterogeneidad de la UCE.⁴³ Un GWAS reciente de Zhang et al⁴⁴ en una población china Han identificó cinco loci significativos en todo el genoma para la UCE, incluida una variante en el gen *PTPN22* (rs3789612). Notablemente, el alelo de riesgo *PTPN22* en ese estudio se asoció significativamente con fenotipos de UCE relacionados con la autoinmunidad, inclu-

idos los autoanticuerpos anti-TPO y anti-FcεR1a positivos.⁴³ Esta sólida evidencia de todo el genoma se alinea directamente con nuestra observación de genes candidatos, reforzando el concepto de que las variantes de *PTPN22* pueden contribuir fundamentalmente al endotipo autoinmune de la UCE en diversas poblaciones étnicas.⁴⁴

En este marco, nuestros hallazgos de genes candidatos que involucran variantes del promotor de *TNF-α* y *PTPN22* rs2476601 deben considerarse complementarios y generadores de hipótesis más que definitivos. Esto es particularmente relevante dadas las diferencias en el diseño del estudio (enfoques de genes candidatos frente a GWAS), la heterogeneidad fenotípica y el impacto potencial de los patrones de desequilibrio de ligamiento específicos de la población en las cohortes latinoamericanas mezcladas.

Con respecto a la variante *PTPN22* rs2476601, este estudio encontró que el alelo G mostró una asociación inversa exploratoria con la comorbilidad UCE + TH, lo que parece contrastar con los hallazgos de otras cohortes internacionales.^{35,36} En estudios internacionales, particularmente europeos, el alelo A se ha asociado generalmente con un mayor riesgo de diversas enfermedades autoinmunes, incluida la tiroiditis de Hashimoto, LES, REIs y otras.^{35,36} Esta observación podría ser particularmente relevante en el contexto genético latinoamericano, donde la mezcla entre ascendencias europea, africana e indígena podría influir en la frecuencia alélica y el impacto funcional de los SNP inmunorreguladores. Por ejemplo, un estudio de Escamilla-Tilch et al⁴⁵ en una población mexicana con lepra encontró una ausencia del genotipo homocigoto menor, reportado como TT en la cadena directa, correspondiente al genotipo AA en nuestra nomenclatura de cadena inversa, y ninguna asociación con el polimorfismo *PTPN22* rs2476601. Estos hallazgos son consistentes con nuestros propios resultados, específicamente, la ausencia completa del genotipo AA y una frecuencia notablemente baja tanto del genotipo AG como del alelo A, que fueron observados exclusivamente en el grupo de UCE sin compromiso tiroideo.⁴⁵

Estos resultados sugieren que, en las poblaciones latinoamericanas, el riesgo posiblemente conferido por *PTPN22* (rs2476601) puede diferir del observado en poblaciones genéticamente más homogéneas. *PTPN22* codifica la tirosina fosfatasa linfoide, que funciona como un regulador negativo clave de la señalización del TCR. Las variaciones en este gen pueden influir en la activación de las células T autorreactivas y contribuir potencialmente a la pérdida de tolerancia inmunitaria, un mecanismo que podría ser relevante tanto para la UCE como para la TH.^{40,47} Los hallazgos combinados para *TNF-α* y *PTPN22* pueden respaldar el concepto de que las comorbilidades autoinmunes en la UCE podrían resultar de interacciones complejas entre citoquinas proinflamatorias y reguladores de señalización adaptativa, en lugar de la acción aislada de un solo gen.^{19,21,30,31,48}

Sin embargo, las interpretaciones clínicas y genéticas están limitadas por varias limitaciones. Clínicamente, el diseño retrospectivo carecía de instrumentos estandarizados consistentemente disponibles para evaluar la grave-

dad de la UCE o la respuesta al tratamiento (p. ej., reducción de UAS7 después de la exposición a omalizumab), así como marcadores validados para diferenciar los endotipos autoalérgicos de los autoinmunes (p. ej., ASST/BAT o IgG anti-FcεRI/IgE).³⁸ Además, la determinación de la TH se basó en una definición compuesta, lo que potencialmente introdujo heterogeneidad fenotípica. Genéticamente, debido a que este estudio deriva de una población mezclada sin marcadores informativos de ascendencia, no se puede excluir la confusión residual por estratificación poblacional. Además, el tamaño modesto de la muestra (n = 86) y la frecuencia alélica menor muy baja de *PTPN22* rs2476601 limitaron sustancialmente el poder estadístico, produciendo un poder post hoc estimado de ~55%, lo que reduce la precisión y aumenta el riesgo de tamaños de efecto inflados.

CONCLUSIONES

En conjunto, nuestros hallazgos proporcionan evidencia exploratoria de que *TNF-α* rs361525 y *PTPN22* rs2476601 podrían estar involucrados en las vías inmunitarias relevantes para la coexistencia de UCE y TH en esta población mixta. Aunque la asociación de *PTPN22* rs2476601 cumplió con el umbral de comparaciones múltiples, estas observaciones son estrictamente generadoras de hipótesis. Requieren confirmación en cohortes multiétnicas más grandes y con suficiente potencia estadística, utilizando evaluaciones estandarizadas de la gravedad clínica, un control de calidad genético robusto y estrategias integrales de ajuste por ascendencia.

DECLARACIONES

Aprobación ética y consentimiento para participar

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Norte, Barranquilla, Atlántico, Colombia (Aprobación n.º 00062, 15 de octubre de 2021). La investigación se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normativas colombianas para la investigación médica con participantes humanos. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el presente estudio están disponibles a través del autor de correspondencia previa solicitud razonable.

Intereses en conflicto

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Financiamiento

Este estudio fue financiado con fondos internos de la Universidad del Norte, y parcialmente por Minciencias

(Colombia) y la Universidad Simón Bolívar. Los organismos financiadores no tuvieron ninguna función en el diseño del estudio, la recolección y el análisis de datos, la preparación del manuscrito ni la decisión de enviar el artículo para su publicación.

Contribuciones de los autores

E.E-B, A.D.V y C.A-M conceptualizaron y diseñaron el estudio. A.M-W y L.F realizaron la recolección de datos clínicos. A.D.V, L.F y C.A-M analizaron e interpretaron los datos. A.D.V, C.A-M y L.F redactaron la versión inicial del manuscrito. G.G-D.E y E.E-B revisaron y editaron críticamente el manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final.

REFERENCIAS

- Weller K, Zuberbier T, Maurer M. Chronic urticaria: Tools to aid the diagnosis and assessment of disease status in daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (S3): 38-44. doi:10.1111/jdv.13200 PubMed PMID: 26053294.
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, Aquilina S, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77 (3): 734-66. doi:10.1111/all.15090 PubMed PMID: 34536239.
- Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein J, et al. The challenges of chronic urticaria part 1: Epidemiology, immunopathogenesis, comorbidities, quality of life, and management. *World Allergy Org J* 2021; 14 (6): 100533. doi:10.1016/j.waojou.2021.100533
- Kolkhir P, Borzova E, Grattan C, Asero R, et al. Autoimmune comorbidity in chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Autoimmun Rev* 2017; 1196-208. doi:10.1016/j.autrev.2017.10.003
- Papapostolou N, Xepapadaki P, Katoulis A, Makris M. Comorbidities of Chronic Urticaria: A glimpse into a complex relationship. *Front Allergy* 2022; 3. doi:10.3389/falgy.2022.1008145
- Kolkhir P, Metz M, Altrichter S, Maurer M. Comorbidity of chronic spontaneous urticaria and autoimmune thyroid diseases: A systematic review. *Allergy* 2017; 1440-60. doi:10.1111/all.13182 PubMed PMID: 28407273.
- Junior RMB, Junior SDD, Fernandes ACMCF, Azizi GG, et al. Comorbidities in patients with chronic urticaria: A cross sectional study from an Urticaria Center of Reference and Excellence. *Indian J Skin Allergy* 2024; 10: 1-5. doi:10.25259/ijisa_26_2023
- Sella JA, Ferriani MPL, Melo JML, Trevisan Neto O, et al. Type I and type IIb autoimmune chronic spontaneous urticaria: Using common clinical tools for endotyping patients with CSU. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 2 (4). doi:10.1016/j.jacig.2023.100159
- Wong D, Wasserman S, Sussman GL. Endotypes of chronic spontaneous urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2025. doi:10.1016/j.jaci.2025.04.004 PubMed PMID: 40220911.
- Murdaca G, Paladin F, Borro M, Ricciardi L, et al. Prevalence of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases in Chronic Urticaria: Pathogenetic, Diagnostic and Therapeutic Implications. *Biomedicines* 2023. doi:10.3390/biomedicines11020410
- Golušin Z, Maletin N, Denda N, Nišavić M, et al. Autoimmune Thyroid Diseases in Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Hormones, Anti-Thyroid Antibodies, and Ultrasound. *Diagnostics* 2025; 15 (5). doi:10.3390/diagnostics15050608
- Singh P, Sardesai VR. A Cross-Sectional Study to Determine the Prevalence of Thyroid Autoimmunity in Patients with Chronic Spontaneous Urticaria. *Clin Dermatol Rev* 2023; 7 (4): 347-51. doi:10.4103/cdr.cdr_55_22

- Pendam M, Madke B. Estimating the Correlation between Autoimmune Thyroid Disorders and Chronic Spontaneous Urticaria: A Study Protocol. *J Pharm Res Int* 2021; 145-52. doi:10.9734/jpri/2021/v33i63b35264
- Kim YS, Han K, Lee JH, Kim NI, et al. Increased risk of chronic spontaneous urticaria in patients with autoimmune thyroid diseases: A nationwide, population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9 (4): 373-7. doi:10.4168/air.2017.9.4.373
- Eun SJ, Lee JY, Kim DY, Yoon HS. Natural course of new-onset urticaria: Results of a 10-year follow-up, nationwide, population-based study. *Allergol Int* 2019; 68 (1): 52-8. doi:10.1016/j.alit.2018.05.011
- Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Causal relationship between Anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11 (1): 29-42. doi:10.4168/air.2019.11.1.29
- Jang JH, Xiang YK, Yang EM, Kim JH, et al. Distinct Clinical Profiles of IgE and IgG Autoantibodies to Thyroid Peroxidase in Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2024; 16 (6): 626-39. doi:10.4168/air.2024.16.6.626
- Chanprapaph K, Iamsamang W, Wattanakrai P, Vachiramon V. Thyroid autoimmunity and autoimmunity in chronic spontaneous urticaria linked to disease severity, therapeutic response, and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *Biomed Res Int* 2018; 2018. doi:10.1155/2018/9856843
- Bayley JP, Ottenhoff THM, Verweij CL. Is there a future for TNF promoter polymorphisms? *Genes Immun* 2004; 315-29. doi:10.1038/sj.gene.6364055
- Tomolonis JA, Xu X, Dholakia KH, Zhang C, et al. Interaction between tumor cell TNFR2 and monocyte membrane-bound TNF-α triggers tumorigenic inflammation in neuroblastoma. *J Immunother Cancer* 2023; 11 (3). doi:10.1136/jitc-2022-005478
- Elahi MM, Asotra K, Matata BM, Mastana SS. Tumor necrosis factor alpha - 308 gene locus promoter polymorphism: An analysis of association with health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2009; 163-72. doi:10.1016/j.bbdis.2009.01.007
- Chang D, Hammer C, Holweg CTJ, Selvaraj S, et al. A genome-wide association study of chronic spontaneous urticaria risk and heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151 (5): 1351-6. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.019
- Gómez Flores-Ramos L, Escoto-De Dios A, Puebla-Pérez AM, Figueroa-Villanueva LE, et al. Association of the tumor necrosis factor-α -308G>A polymorphism with breast cancer in Mexican women. *Gen Moll Res* 2013; 12 (4): 5680-93. doi:10.4238/2013.November.18.17
- Salazar-Camarena DC, Palafox-Sánchez CA, Espinoza-García N, Guareña-Casillas JA, et al. Association of TNF-α Promoter Polymorphisms with Disease Susceptibility, mRNA Expression, and Lupus Nephritis in Mexican Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med* 2025; 14 (11). doi:10.3390/jcm14113693
- Helvacı N, Oguz SH, Kabacam S, Karabulut E, et al. Clock gene PERIOD3 polymorphism is associated with susceptibility to Graves' disease but not to Hashimoto's thyroiditis. *Chronobiol Int* 2019; 36 (10): 1343-50. doi:10.1080/07420528.2019.1642909
- Choi JH, Kim SH, Cho BY, Lee SK, et al. Association of TNF-α promoter polymorphisms with aspirin-induced urticaria. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34 (2): 231-8. doi:10.1111/j.1365-2710.2008.00979.x
- Parra-Rojas I, Ruiz-Madrugal B, Martínez-López E, Panduro A. Influence of the -308 TNF-α and -174 IL-6 polymorphisms on lipid profile in Mexican subjects. *Hereditas* 2006; 143 (2006): 167-72. doi:10.1111/j.2006.0018-0661.01936.x
- Tavakol M, Amirzargar AA, Movahedi M, Aryan Z, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-α gene polymorphisms in chronic idiopathic urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014; 42 (6): 533-8. doi:10.1016/j.aller.2013.06.004
- Le TVT, Mach KH, Vuong TBT, Tran TT. Chronic Spontaneous Urticaria Severity Relating to TNF-Alpha Serum Concentration. *Dermatol Res Pract* 2025; 2025 (1). doi:10.1155/drpr/8853778
- Su W, Tian Y, Wei Y, Hao F, et al. Key genes and immune infiltration in chronic spontaneous urticaria: a study of bioinformatics and systems biology. *Front Immunol* 2023; 14. doi:10.3389/fimmu.2023.1279139
- Vargas-Alarcon G, Ramirez-Bello J, Juárez-Cedillo T, Ramirez-Fuentes S, et al. Distribution of the IL-1RN, IL-6, IL-10, INF-γ, and TNF-α gene polymorphisms in the Mexican population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16 (10): 1246-53. doi:10.1089/gtmb.2012.0100
- Armitage LH, Wallet MA, Mathews CE. Influence of PTPN22 Allotypes on Innate and Adaptive Immune Function in Health and Disease. *Front Immunol* 2021. doi:10.3389/fimmu.2021.636618
- Díaz Martín D, Barcenilla Rodríguez H, Úbeda Cantera M, Muñoz Zamarrón L. Autorreactividad y autoinmunidad. *Medicine (Spain)*. 2017; 12 (24): 1418-27. doi:10.1016/j.med.2016.12.011
- Garavito G, Egea E, Fang L, Malagón C, et al. Asociación de variantes polimórficas de los genes PTPN22, TNF y VDR en niños con nefritis lúpica: Un estudio de tríos en familias colombianas. *Biomedica* 2017; 37 (2): 260-6. doi:10.7705/Biomedica.V37I3.3247
- Brzoza Z, Grzeszczak W, Rogala B, Trautsohl W, et al. PTPN22 polymorphism presumably plays a role in the genetic background of chronic spontaneous autoimmune urticaria. *Dermatology* 2012; 224 (4): 340-5. doi:10.1159/000339332
- Sadr M, Khalili N, Mohebbi B, Mosharmovahed B, et al. Association of PTPN22 single nucleotide polymorphisms with chronic spontaneous urticaria. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021; 49 (2): 40-5. doi:10.15586/aei.v49i2.53
- Palikhe S, Kim SH, Pham LD, Ye YM, et al. Association between PTPN22 polymorphisms and IgE responses to staphylococcal superantigens in chronic urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7 (3): 290-4. doi:10.4168/air.2015.7.3.290
- Zuberbier T, Latiff AHA, Abuzakouk M, Aquilina S, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022; 77 (3): 734-66. doi:10.1111/all.15090
- Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish Arch Int Med* 2022. doi:10.20452/pamw.16222
- Posit team. RStudio: Integrated Development Environment for R. 2025. <http://www.posit.co>
- Kasperska-Zajac A, Sztylec J, Machura E, Jop G. Plasma IL-6 concentration correlates with clinical disease activity and serum C-reactive protein concentration in chronic urticaria patients. *Clin Exp Allergy* 2011; 41 (10): 1386-91. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03789.x
- McSweeney SM, Saklatvala J, Rispoli R, Ganier C, et al. Genome-wide meta-analysis implicates variation affecting mast cell biology in urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2024; 153 (2): 521-526.e11. doi:10.1016/j.jaci.2023.08.033
- Chang D, Hammer C, Holweg CTJ, Selvaraj S, et al. A genome-wide association study of chronic spontaneous urticaria risk and heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151 (5): 1351-6. doi:10.1016/j.jaci.2022.10.019
- Zhang L, Qiu L, Wu J, Qi Y, et al. GWAS of Chronic Spontaneous Urticaria Reveals Genetic Overlap with Autoimmune Diseases, Not Atopic Diseases. *J Invest Dermatol* 2023; 143 (1): 67-77.e15. doi:10.1016/j.jid.2022.07.012
- Escamilla-Tilch M, Pérez-Suárez TG, Torres-Carrillo NM, Rodríguez-Guillén R, et al. Analysis of the rs2476601 polymorphism of PTPN22 in Mexican mestizo patients with leprosy. *Biomed Rep* 2019; 10 (2): 12-732. doi:10.3892/br.2019.1184

Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN22: Multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. *Ann Rev Immunol* 2014; 83-119. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120249 PubMed PMID: 24364806.

Wu H, Wan S, Qu M, Ren B, et al. The Relationship between PTPN22 R620W Polymorphisms and the Susceptibility to Autoimmune

Thyroid Diseases: An Updated Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2022; 51 (2): 438-51. doi:10.1080/08820139.2020.1837154

Kaplan A, Lebowitz M, Giménez-Arnau AM, Hide M, et al. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy* 2023; 389-401. doi:10.1111/all.15603