

# Recidiva de urticária crônica decorrente de reinfecção por *Helicobacter pylori*

Recurrence of chronic urticaria caused by reinfection by *Helicobacter pylori*

Dayanne Mota V. Bruscky<sup>1</sup>, Luiz Alexandre R. da Rocha<sup>1</sup>, Aldo José F. Costa<sup>2</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Descrever, em uma adolescente do sexo feminino, o caso clínico de urticária crônica associado à infecção por *Helicobacter pylori* confirmado em dois momentos distintos, com melhora após a terapêutica antibacteriana.

**Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, 13 anos, procurou atendimento médico com urticária crônica e dores epigástricas sem resposta ao tratamento medicamentoso. Os exames solicitados para investigação complementar apresentaram-se normais, exceto a endoscopia digestiva alta com biópsia, que evidenciou gastrite crônica ativa moderada associada ao *Helicobacter pylori*. Foi iniciado o tratamento adequado para a bactéria em questão e a paciente apresentou remissão dos sintomas. Nova endoscopia digestiva alta para controlar o tratamento após nove meses estava normal. Cinco anos depois, a paciente procurou novamente o ambulatório queixando-se de retorno do quadro de urticária e dores epigástricas. Ela se encontrava em uso de anti-histamínico, sem melhora. Foi novamente submetida a protocolo de exames para investigar urticária crônica, com resultados dentro da normalidade. Foi submetida à endoscopia digestiva alta, que apresentou teste da urease positivo. Iniciou-se então novo tratamento para *Helicobacter pylori* por sete dias, com desaparecimento da urticária crônica e das dores epigástricas.

**Comentários:** O caso relatado sugere relação causal entre o diagnóstico positivo para o *Helicobacter pylori* e a ocorrência do quadro de urticária crônica, com instituição de terapêutica eficaz para tal bactéria e remissão dos sintomas. A urticária crônica é uma doença de etiopatogenia complexa e, apesar das

controvérsias, as evidências do envolvimento do *Helicobacter pylori* com doenças extraintestinais vêm crescendo, entre elas a urticária crônica.

**Palavras-chave:** urticária; *Helicobacter pylori*; adolescente.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe a case of chronic urticaria in a female adolescent associated with *Helicobacter pylori* infection, confirmed in two different occasions, with improvement of urticaria after the antibacterial treatment.

**Case description:** A 13-year-old female patient sought medical care with chronic urticaria and epigastric pain unresponsive to medical treatment. Laboratorial tests for further investigation were normal except for the upper gastrointestinal endoscopy with biopsy showing moderate chronic active gastritis associated with *Helicobacter pylori*. After specific and appropriate treatment, the patient had remission of the symptoms. A new upper gastrointestinal endoscopy to control the treatment after nine months was normal. After five years, the patient returned with recurrence of urticaria and epigastric pain. She was taking antihistamines, without any improvement. It was again submitted to screening protocol for chronic urticaria with normal results. She was submitted to upper gastrointestinal endoscopy, which showed positive urease test. The patient started a new treatment for *Helicobacter pylori* with disappearance of chronic urticaria and epigastric pain within seven days.

Instituição: Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil  
<sup>1</sup>Residência em Alergia e Imunologia Clínica pelo Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE); Alergologista e Imunologista do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do HC-UFPE, Recife, PE, Brasil  
<sup>2</sup>Doutor em Nutrição pela UFPE; Alergologista e Imunologista do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do HC-UFPE, Recife, PE, Brasil

Endereço para correspondência:  
Aldo José Fernandes Costa  
Avenida Engenheiro Domingos Ferreira, 2842/1.002 – Edifício Torre Madrid  
Residence – Boa Viagem  
CEP 51020-030 – Recife/PE  
E-mail: aldojfcosta@gmail.com

Conflito de interesses: nada a declarar

Recebido em: 1/5/2012  
Aprovado em: 14/9/2012

**Comments:** The reported case suggests a causal relationship between the positive diagnosis of *Helicobacter pylori* and the occurrence of chronic urticaria, showing the remission of symptoms after the institution of effective therapy for this agent. Chronic urticaria is a disease of complex etiology, and although controversial, there is growing evidence of *Helicobacter pylori* involvement with extraintestinal diseases, including chronic urticaria.

**Key-words:** urticaria; *Helicobacter pylori*; adolescent.

## Introdução

A urticária é uma doença cutâneo-mucosa caracterizada por lesões eritematosas, edematosas e pruriginosas da derme e/ou hipoderme, resultante da degranulação de mastócitos e basófilos, além da liberação de mediadores inflamatórios, principalmente a histamina<sup>(1-4)</sup>. Acomete 15 a 25% da população em algum momento da vida, sendo classificada em aguda (lesões que duram menos de seis semanas) ou crônica (quando há lesões além desse período, diariamente ou na maioria dos dias da semana<sup>(1)</sup>). A urticária crônica (UC) é responsável por 1% dos casos de urticária<sup>(5)</sup>, principalmente em mulheres na terceira e quarta décadas de vida<sup>(6)</sup>. Na faixa etária pediátrica, estima-se que entre 0,1 a 3,0% das crianças sejam acometidas<sup>(6)</sup>. O diagnóstico etiológico, quando possível, é baseado na história clínica, no exame físico e em exames complementares direcionados para cada situação. Para tratar adequadamente, é importante definir a etiologia, identificar e evitar prováveis desencadeantes, além de utilizar medicamentos específicos que atuem na causa e/ou controlem os sintomas. Os medicamentos mais utilizados como primeira linha do tratamento são os anti-histamínicos H1 e, como segunda linha, os corticosteroides, antagonistas de leucotrieno, anti-histamínicos H2, imunossuppressores, anticorpo monoclonal (omalizumab) e imunoglobulina humana endovenosa<sup>(1-2)</sup>.

A UC possui uma ampla variedade de fatores etiológicos, dentre eles infecções e infestações crônicas<sup>(1,3,7)</sup>. A infecção por *Helicobacter pylori* vem sendo motivo de investigação como causa etiológica para a UC nos últimos anos<sup>(5,5,7-11)</sup>. O *Helicobacter pylori* infecta aproximadamente 50% da população mundial<sup>(12)</sup>. No Brasil, a prevalência do *Helicobacter pylori* tem sido relatada com taxas que variam de 34 a 80% em adultos e crianças<sup>(12)</sup>. Há maior incidência desta infecção na infância, principalmente em locais de menor nível socioeconômico<sup>(13)</sup>.

O diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori* é realizado por testes não endoscópicos e endoscópicos. Dentre os não

endoscópicos, menos invasivos, estão disponíveis a sorologia, o teste respiratório com ureia marcada e a pesquisa com o uso de anticorpos monoclonais de antígenos específicos do *Helicobacter pylori* nas fezes. Os testes endoscópicos, realizados por meio da endoscopia digestiva alta (EDA), utilizando material coletado por biópsia gástrica, são: urease, histopatologia e cultura<sup>(13)</sup>. O tratamento padrão para erradicá-la é feito com esquema tríplice de medicamentos (inibidor de bomba de prótons – IBP, amoxicilina e claritromicina entre 7 e 14 dias), com taxa de erradicação de 70 a 80%<sup>(14)</sup>. Após o tratamento é possível que a doença recorra, principalmente em países em desenvolvimento, quando comparados aos desenvolvidos, com taxas de 12% nos primeiros e 1,5% nos últimos<sup>(15)</sup>. Quando há recorrência após um ano do tratamento, esta aparenta estar mais relacionada a uma nova exposição do que à reativação da infecção<sup>(15)</sup>.

Vários mecanismos fisiopatológicos pretendem explicar a associação entre UC e *Helicobacter pylori*. Primeiramente, uma reação imunológica mediada por imunoglobulina E (IgE) relacionada à infecção pela bactéria, já que os pacientes com os valores maiores dessa imunoglobulina ao diagnóstico apresentam melhora mais evidente dos sintomas de UC após o tratamento<sup>(5)</sup>. Em segundo lugar, a formação de autoanticorpos induzida pelo envelope celular imunogênico da bactéria<sup>(1,2)</sup>, com similaridade molecular ao anticorpo antiperoxidase tireoidiano<sup>(16)</sup>. Por último, a presença de tal micro-organismo na mucosa gástrica estimula os eosinófilos ativados a secretarem proteínas citotóxicas envolvidas na fisiopatologia da urticária, além de interferir na produção de citocinas pró-inflamatórias e na expressão de epítomos de adesão a células endoteliais, levando a uma resposta imune sistêmica<sup>(5)</sup>. Há ainda produtos do *Helicobacter pylori*, como urease, protease, fosfolipase ou citocinas, que podem desencadear a ativação do sistema de complemento<sup>(3)</sup>.

O objetivo deste artigo foi descrever um caso clínico de UC em adolescente do sexo feminino com forte associação causal com a infecção por *Helicobacter pylori*, confirmada em dois momentos distintos, com melhora dos sintomas após o tratamento. A publicação da descrição deste caso foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

## Descrição do caso

A paciente do sexo feminino iniciou acompanhamento no setor de Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da UFPE (HC-UFPE) em 2006, aos 13 anos, por apresentar

urticária havia um mês. Tinha feito uso de desloratadina, 5mg/dia, durante sete dias, e estava em uso de prednisona, 40mg/dia, há mais de 15 dias, com melhora discreta do quadro clínico. No interrogatório sintomatológico, possuía história de rinite alérgica intermitente leve, além de dor epigástrica em queimação e sensação de plenitude gástrica há 2 meses, que melhorava com o uso de Omeprazol, 20mg/dia. A paciente relatou passado de asma na idade escolar. Na história familiar, a genitora relatou ter asma e hipersensibilidade à dipirona. Ao exame físico, apresentou lesões urticariformes no dorso do tronco. O hemograma mostrava-se normal e a IgE total era de 272UI/mL. Durante os quatro meses seguintes, a paciente foi sucessivamente tratada com hidroxizina, 50mg/dia, desloratadina, 5mg/dia, e ranitidina, 300mg/dia. Posteriormente, continuou com hidroxizina, 50mg/dia, desloratadina, 5mg/dia, e prednisona, 40mg/dia por 5 dias, sem melhora significativa. Em seguida, acrescentaram-se o montelucaste, 10mg/dia e, por último, a rupatadina, 10mg/dia, como monoterapia em substituição aos outros medicamentos, sem alteração do quadro.

Foi realizada extensa investigação etiológica por meio de exames diagnósticos complementares. Hemograma, testes bioquímicos, funções renal, hepática e da tireoide apresentaram-se normais; raios X de face, tórax e ultrassonografia de abdome também se encontravam dentro da normalidade; o sedimento urinário não tinha anormalidades e a cultura de urina não mostrava crescimento bacteriano. As culturas de orofaringe e vaginal demonstraram flora bacteriana habitual; os anticorpos antitreoglobulina e antiperoxidase não foram detectados; o teste antigênico não-treponêmico (VDRL) não era reagente; as sorologias para *Toxoplasma gondii*, rubéola e citomegalovírus mostravam imunoglobulina G (IgG) presente e imunoglobulina M (IgM) não detectada; as dosagens de imunoglobulinas séricas A, E, G e M e complementos também estavam normais. Foi realizada avaliação psicológica da paciente e da genitora no ambulatório de adolescência, não sendo evidenciadas alterações comportamentais ou de humor.

Como não foi verificada melhora significativa do quadro de urticária e por ter ocorrido piora progressiva dos sintomas gastrintestinais, solicitou-se uma EDA com pesquisa para o *Helicobacter pylori*. O resultado da EDA com biópsia evidenciou gastrite crônica ativa moderada associada ao *Helicobacter pylori*. Foi iniciado o tratamento com amoxicilina (2g/dia), claritromicina (1g/dia) e omeprazol (40mg/dia) durante sete dias. A paciente foi orientada a manter uso de rupatadina por mais sete dias. Após 25 dias, quando estava sem uso de anti-histamínico, sem queixas gastrintestinais

e o quadro urticariforme era discreto (as lesões surgiam de forma fugaz e ocasionalmente), foi submetida ao teste do soro autólogo, que se mostrou não reator. As lesões se tornaram ocasionais e, por fim, cessaram. Realizou nova EDA com biópsia para controlar o tratamento após nove meses, que demonstrou mucosa gástrica normal e ausência de *Helicobacter pylori*.

Em 2011, com 19 anos, a paciente procurou novamente o Ambulatório de Alergia e Imunologia do HC-UFPE, queixando-se de retorno do quadro de urticária havia dois meses, associado a dores epigástricas. Estava em uso de fexofenadina, 180mg/dia, sem melhora. Foi novamente submetida ao protocolo de exames para procurar UC: hemograma, bioquímica, funções renal, hepática e de tireoide normais; sedimento de urina normal; anticorpos antitreoglobulina e antiperoxidase não detectados; VDRL não reagente; sorologias para *Toxoplasma gondii* e citomegalovírus com IgG presente e IgM não detectada; dosagens séricas de imunoglobulinas A e M e complementos normais; fator antinúcleo (FAN) e reumatoide não detectados; parasitológico de fezes normal e sorologia para HIV não reagente. Decorrente da história progressiva e atual, também foi realizada EDA e, apesar de a mucosa mostrar-se normal macroscopicamente, o teste da urease foi positivo, corroborando o diagnóstico de reinfeção por *Helicobacter pylori*. Foi iniciado então novo tratamento com amoxicilina (2g/dia), claritromicina (1g/dia) e omeprazol (40mg/dia) por sete dias, com o desaparecimento da sintomatologia da UC e das dores epigástricas.

## Discussão

A UC possui etiopatogenia complexa, com diversos mecanismos imunológicos e/ou inflamatórios envolvidos, além de fatores desencadeantes e exacerbantes, apresentando as infecções com papel de destaque. O caso relatado sugere fortemente uma relação causal entre o diagnóstico de infecção pelo *Helicobacter pylori* e a ocorrência do quadro de UC, bem como a instituição de terapêutica eficaz para tal bactéria e a remissão dos sintomas de UC no primeiro episódio e na reinfeção.

Encontrar a etiologia para UC não é tarefa fácil e, segundo Ferrer<sup>(6)</sup>, até 75% dos pacientes submetidos à investigação detalhada terão a sua causa indefinida, recebendo assim a denominação de UC espontânea (UCE). Por ser uma doença comumente encontrada nos ambulatórios e em emergências, além de causar grande impacto na qualidade de vida do paciente, deve ser devidamente investigada a partir de anamnese e exame físico

detalhados, associados aos exames complementares dirigidos especificamente para a história relatada.

Nos últimos anos vêm crescendo as evidências do envolvimento do *Helicobacter pylori* em diversas doenças extraintestinais, entre elas a UC e, ao se considerar a alta prevalência em países em desenvolvimento, justifica-se a investigação diagnóstica para essa bactéria nos pacientes com UC, sem etiologia conhecida, mesmo sem sintomas gastrintestinais, como visto por Sackesen *et al*<sup>(17)</sup>. No caso relatado, devido à história clínica de epigastralgia, aos exames diagnósticos complementares que não demonstravam a etiologia do quadro de UC e à persistência da urticária, realizou-se a EDA, a qual evidenciou gastrite associada ao *Helicobacter Pylori*. Após a instituição de terapêutica específica, houve a remissão do quadro clínico apresentado.

A relação da infecção por *Helicobacter pylori* com a UC tem sido discutida há muitos anos, porém, com conclusões controversas. Em 2009, Wedi *et al*<sup>(3)</sup> relataram benefícios da erradicação da bactéria em pacientes com UC em 13 estudos (incluindo 322 pacientes), contra nove (164 pacientes) sem benefícios. Nos estudos que mostraram benefício com a instituição da terapêutica, 84% dos pacientes demonstraram melhora significativa ou completa remissão da UC após a erradicação da bactéria, em contraste com 45% dos infectados e não tratados e 29% dos não infectados e não tratados. Após agrupar os trabalhos (com e sem benefício), a taxa de remissão da urticária com a erradicação do *Helicobacter pylori*

foi de 61,5%, comparada com 33,6% quando a bactéria não foi erradicada e 29,7% naqueles não infectados e não tratados, com significância estatística ( $p < 0,001$ ).

Em 2010, Shakouri *et al*<sup>(10)</sup> avaliaram 19 estudos, 17 observacionais e 2 aleatorizados, duplo-cegos e controlados, sendo que dez mostraram benefício da erradicação da bactéria na resolução dos sintomas de UC. Como a maioria destes estudos é observacional, realizada com um número pequeno de pacientes e seguimento curto, a interpretação dos resultados foi prejudicada e o grau de recomendação para o tratamento foi baixo. Em investigação de fatores etiológicos para diversas formas de urticária, três dos 17 pacientes do grupo de UC, assintomáticos do ponto de vista gastrintestinal, mostraram pesquisa positiva para *Helicobacter pylori*. Um destes pacientes, um adolescente de 13 anos, apresentou resolução da UC após tratamento para erradicar a bactéria<sup>(17)</sup>.

Desta forma, apesar da controvérsia, a infecção por *Helicobacter pylori* deve ser lembrada na investigação de paciente com UC, principalmente naqueles com queixas gastrintestinais altas associadas, visto que o tratamento de erradicação da bactéria pode eliminar os sintomas e, conseqüentemente, promover uma melhora significativa na qualidade de vida de tais pacientes. Há, contudo, a necessidade de estudos duplo-cegos e controlados com um maior número de pacientes e acompanhamento em longo prazo para elucidar o real papel dessa bactéria na etiologia da UC.

## Referências bibliográficas

- Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 (Suppl 1):S9.
- Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT *et al*. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10.
- Zuberbier T. Chronic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:267-72.
- Castillo Reguera YM, Remón García C, Cabanillas Platero M, Cimbollek S, Díaz Flores I. *Helicobacter pylori* infection; a rarely suspected and treatable cause of chronic urticaria. *An Pediatr (Barc)* 2012;76:240-1.
- Ferrer M. Epidemiology, healthcare, resources, use and clinical features of different types of urticaria. *Alergológica* 2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19 (Suppl 2):21-6.
- Calamita Z, Da Silva LA, França AC, Dias SM, Payão SL, Sperança MA. Comparative clinical study of *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with chronic urticarial from Marília – São Paulo (Brazil). *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2003;26:146-51.
- Ben Mahmoud L, Ghozzi H, Hakim A, Sahnoun Z, Zeghal K. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria. *J Infect Dev Ctries* 2011;5:596-8.
- Tüzün Y, Keskin S, Kote E. The role of *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:478-82.
- Shakouri A, Compalati E, Lang DM, Khan DA. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:362-9.
- Sebekina OV, Trubitsyna IE, Masharova AA, D'iakova EN. Clinical variants of chronic urticaria associated with *Helicobacter pylori*. *Exsp Klin Gastroenterol* 2011;5:20-5.
- Muller LB, Fagundes RB, Moraes CC, Rampazzo A. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras do câncer gástrico em pacientes dispépticos. *Arq Gastroenterol* 2007;44:93-8.
- McColl KE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-604.
- Selgrad M, Malfertheiner P. Treatment of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27:565-70.
- Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: meta-analysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008;13:56-61.
- Kilic G, Guler N, Suleyman A, Tamay Z. Chronic urticaria and autoimmunity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:837-42.
- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, Kocabas CN, Tuncer A, Adalioglu G. The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-8.

## **Errata**

### **Rev Paul Pediatr 2013;31(2):272-5**

No artigo: BRUSCKY, Dayanne Melo V.; ROCHA, Luiz Alexandre R. da; COSTA, Aldo José F. Recurrence of chronic urticaria caused by reinfection by *Helicobacter pylori*. Rev. paul. pediatr. São Paulo , v. 31, n. 2, jun. 2013. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-05822013000200021&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822013000200021&lng=pt&nrm=iso)>. Acessos em: 20 mar. 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-05822013000200021>.

Onde se lê: Dayanne Melo V

Leia-se: Dayanne Mota V