

Estudo sobre a associação entre *Helicobacter pylori* e urticária crônica idiopática

R.R. BONAMIGO, C.S.M. LEITE, L. BAKOS

Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

RESUMO - OBJETIVO. Analisar a possível associação denexo causal entre o Hp e a Urticária Crônica Idiopática (UCI).

MATERIAL E MÉTODOS. Estudo de casos e controles. Foram estudados 18 pacientes, maiores de 18 anos, com quadro clínico e laboratorial de UCI. A exposição prévia ao Hp foi avaliada pela realização de sorologia por radioimunoensaio (*IgG para Helicobacter pylori*). O grupo-controle, composto por 18 integrantes, foi emparelhado para idade, sexo, raça e condições sócio-econômicas. Nos pacientes soro-reagentes, instituiu-se tratamento para a erradicação do Hp, com doses orais de amoxicilina, metronidazol e omeprazol sendo o seguimento realizado por dois meses.

RESULTADOS. Entre os pacientes com UCI, 12

foram soro-reagentes para Hp (66,7%) e entre os controles 6 foram soro-reagentes (33,3%). Dos casos tratados para a erradicação do Hp 6 obtiveram remissão completa, 4 obtiveram remissão parcial e 2 não obtiveram melhora alguma.

CONCLUSÕES. As evidências de que o Hp constitui-se em um dos fatores etiológicos dos quadros urticarianos vêm se fortalecendo e, em nosso trabalho, a diferença de quase 30% na exposição prévia ao Hp entre casos e controles, somada com os resultados na terapêutica e no seguimento, corroboram as expectativas da existência deste nexo causal.

UNITERMOS: *Helicobacter pylori*. Urticária crônica idiopática.

INTRODUÇÃO

Em 1983, Warren e Marshall descreveram a presença de bacilos curvos e espiralados em íntima relação com o epitélio gástrico em quadros de gastrite crônica ativa, com características morfológicas e bioquímicas aparentemente diferenciadas das apresentadas pelo já conhecido *Campylobacter jejuni*^{1,2}. Ao final da década de 80, vários experimentos comprovaram a tese de que a bactéria isolada não era uma nova espécie de *Campylobacter*, mas realmente uma bactéria até então desconhecida. Cunhou-se o nome de *Helicobacter pylori* (HP)³⁻⁸. Atualmente, admite-se a existência de sete diferentes espécies de *Helicobacter*, porém apenas o Hp possui grande importância para o homem⁹.

Características Gerais

É um bacilo gram-negativo, com múltiplos flagelos, de crescimento lento, microaerófilo, que possui como característica bioquímica fundamental a produção de grandes quantidades de urease (enzima degradadora de uréia, com conseqüente formação de amônia e CO₂)^{10,11}. Seu habitat natural é a mucosa gástrica, particularmente o antro^{12,13}. É muito sensível ao pH baixo, porém devido a sua capacidade de criar um invólucro

protetor a base de amônia, pode sobreviver à acidez e colonizar a mucosa gástrica¹⁰⁻¹³. Há duas cepas de Hp: Cepa I e Cepa II. Esta distinção é de importância clínica, já que a Cepa I é muito mais patogênica e, desta forma, com maior potencial de produzir doença¹³.

Epidemiologia

A transmissão da infecção por Hp é inter-humana, não havendo participação de animais. As rotas para a transmissão são a fecal-oral e a oral-oral¹⁴⁻¹⁹. A prevalência da infecção é alta na população geral e depende basicamente dos seguintes fatores: a) sócio-econômico: a prevalência é inversamente proporcional às condições econômicas e ao nível social de uma determinada população ou comunidade. Assim, em países desenvolvidos a média da colonização pelo Hp está em torno de 40%, podendo elevar-se para 80% em regiões pobres destes países e nos países de economia periférica^{13,20-26}. b) idade: há um aumento de prevalência com o aumento da faixa etária, sendo que nas regiões pobres a crianças tendem a contagiarem-se precocemente²⁶⁻³¹. c) étnico/genético: há evidências de que indivíduos não-caucasianos sejam mais predispostos à colonização (mesmo controlando-se o fator sócio-econômico) e de que gêmeos monozióticos sejam mais predispostos à colonização

quando comparados a gêmeos dizigóticos^{32,33}.

Patogenia

Uma vez que o bacilo, ao degradar a uréia, alcaliniza o meio e consegue resistir à acidez gástrica, fixa-se à superfície celular e migra para a junção intercelular. Inicia-se, então, seu crescimento e reprodução, o que provoca danos à parede epitelial por diversos mecanismos: - interrupção dos mecanismos de transporte e bombeamento celular; - elaboração de citotoxinas que causam vacuolização celular; - produção de amônia, que danifica diretamente a célula; - elaboração de quimiotaxinas e interleucina-8, que atraem polimorfonucleares; - indução do aumento da secreção de pepsinogênio, prostaglandinas, gastrina e pentagastrina e - indução da formação de anticorpos específicos contra o antígeno Cag A (produzido pela cepa I)^{13,34-37}.

Diagnóstico

São diversas as técnicas diagnósticas para a detecção do bacilo:^{13,38-40}

Testes Invasivos (através de Endoscopia Digestiva Alta):

1) Histopatologia: as melhores áreas para biópsias são o antro e o corpo gástricos. Método considerado financeiramente custoso. Sensibilidade entre 93-99% e especialidade entre 95-99%.

2) Cultura: o espécime da biópsia é inoculado em placas de agar em microaerofilia por 3-5 dias. Método considerado tecnicamente complicado. Sensibilidade entre 77-92 % e especialidade de 100%.

3) Teste rápido da urease: o espécime da biópsia é colocado em meio contendo uréia e um indicador colorimétrico de pH. A formação de amônia e o aumento do pH são traduzidos por alteração da cor do meio. Método rápido e barato. Sensibilidade entre 89-98 % e especialidade entre 93-98 %.

4) Reação em cadeia da polimerase (PCR): detecção e ampliação do DNA da bactéria localizada em espécime de biópsia gástrica, suco gástrico, saliva ou sangue. Método com a mais alta sensibilidade (quase 100%) e especialidade de 100%, porém com custos financeiros elevados.

Testes Não-invasivos:

1) Teste respiratório da uréia: o paciente ingere uréia marcada com os isótopos ¹⁴C ou ¹³C. Como a urease degrada a uréia, há formação de amônia e CO₂. Mensura-se, então, a quantidade de CO₂ exalada pela respiração. Possui restrições para o uso em crianças e mulheres em idade fértil. Método acessível, com facilidade de execução e muito útil para o seguimento ("follow up"), após trata-

mento. Tanto a sensibilidade como a especificidade são maiores que 90%.

2) Sorologia: a) detecção de anticorpos: IgG é o mais utilizado, podendo ser utilizado IgA. IgM não se mostrou válido para o diagnóstico. O material analisado de rotina é o soro, sendo que a saliva também é descrita como fonte de análise. Os métodos mais usados são o ELISA e o radioimunoensaio. É considerado prático, acessível e de fácil execução, muito útil para estudos epidemiológicos. Não servem para o seguimento pós-tratamento, pois as taxas de imunoglobina decrescem lentamente (aproximadamente 6 meses para uma queda de 50% dos títulos iniciais). Sensibilidade entre 88-99% e especificidade entre 86-95%. b) testes rápidos de consultório: mesmas imunoglobinas, por ELISA ou hemoaglutinação. A grande vantagem é que pode ser realizado com quantidades pequenas de sangue, permitindo seu uso em consultórios médicos. O tempo para o resultado é de 10 minutos. Possui as mesmas características que o anterior, porém com sensibilidade mais baixa que o método sorológico convencional.

Como todos os métodos possuem sensibilidade e especificidade altas e semelhantes, a escolha dependerá da disponibilidade e acessibilidade do teste, devendo-se considerar também o objetivo da sua realização (diagnóstico, epidemiologia, seguimento).

Urticária

A urticária é uma doença cutânea-mucosa caracterizada por apresentar-se como lesões erupativas transitórias, eritemato-edematosas, pruriginosas, originalmente de derme e/ou hipoderme⁴¹. Até 20% das pessoas irão desenvolver pelo menos um episódio de urticária, em algum momento de suas vidas; ocorrendo em qualquer idade (mais comumente em adultos jovens), sexo ou raça⁴². Esta doença tão comum, pode desenvolver-se após reação imunológica tipo imediata (hipersensibilidade IgE-dependente), pode ocorrer após degranulação mastocitária e pode estar associada à anormalidades do complemento ou do metabolismo do ácido araquidônico^{41,42}. As infecções bacterianas ocasionam urticária provavelmente através da ação de endotoxinas que ativam a via alternativa do sistema de complemento⁴². Portanto, o Hp poderia causar a doença desta forma. Os agentes desencadeantes mais comuns são: agentes físicos, drogas, alimentos e aditivos, inalantes, infecções bacterianas, virais, fúngicas e parasitoses, fatores psicológicos e doenças variadas^{41,42}. Urticárias são classificadas em aguda (maioria dos casos) e crônicas (duração do quadro por mais de 6

semanas). A causa da urticária crônica pode ser determinada em até 20% dos casos, no máximo. A urticária crônica sem causa definida é chamada de idiopática^{41,42}.

Quadro Teórico e Justificativa

O *Helicobacter pylori* está definitivamente implicado na patogênese da gastrite e úlcera péptica, sendo provavelmente de grande importância como co-fator no desenvolvimento do adenocarcinoma e linfoma gástricos. Quanto à dispepsia funcional, ainda há controvérsias sobre a sua relação com o Hp⁴³⁻⁴⁵. As dermatoses estudadas quanto a presença do Hp na sua etiopatogênese são: rosácea, urticária, síndrome de Sjogren, psoríase e púrpura de Henoch-Scholein.⁴⁶⁻⁵⁴ Quanto à urticária, episódios agudos já foram descritos como consequência da infecção por *Campylobacter jejuni*: em 1982, Hoswins descreveu uma série de 12 casos infantis; em 1984, Lopes-Brea *et al.* relataram o caso de uma criança de dois anos, e no mesmo ano, Bretag relatou um caso de urticária circadiana em paciente de 40 anos^{55,56}. Apesar destes relatos prévios, a infecção por Hp tem sido implicada somente no desencadeamento de urticária crônica. Em 1995, Rebora *et al.* publicam um relato sobre 7 pacientes com urticária crônica quanto à pesquisa da Hp por sorologia. Os autores observaram quatro pacientes reagentes e, destes, três responderam clinicamente à instituição da terapêutica específica para Hp⁴⁸. Tebbe *et al.* publicaram estudo com 25 pacientes apresentando UCI, os quais foram submetidos ao teste respiratório da uréia e à sorologia para Hp⁵⁰. Houve positividade em ambos os testes para a presença de Hp em 17 pacientes. Destes, 12 realizaram endoscopia digestiva alta com biópsia gástrica e todos foram positivos à histopatologia. Sintomas gastrointestinais estavam presente em 10 pacientes (todos com histopatologia positiva para a presença de Hp). Após o tratamento para Hp e seguimento de 10 semanas, 14 pacientes obtiveram remissão do quadro. Mais recentemente, Bohmeeyer J *et al.* realizaram estudo com 10 pacientes com urticária crônica sem causa, através de endoscopia digestiva alta e biópsia da mucosa gástrica. Em oito pacientes foi encontrado o Hp e, após tratamento específico com amoxicilina e omeprazol, as lesões desapareceram⁵⁷. Em 1996, um estudo de prevalência da infecção pelo Hp em pacientes com urticária crônica (realizaram-se sorologia IgG e biópsia gástrica) não comprovou a relação, pois a frequência da presença do Hp não foi significativa e os resultados terapêuticos (tratamento realizado com amoxicilina, bismuto e metronidazol) foram pobres⁵⁸.

Estes estudos sobre urticária possuem o mérito de levantar uma hipótese, já que a urticária é uma erupção cutânea que pode ser provocada por múltiplos agentes (entre os quais, processos infecciosos). Porém, nenhum estudo é controlado, o que impossibilita epidemiologicamente um conclusão sobre nexos causais. O objetivo deste trabalho é analisar a associação entre a exposição ao bacilo *Helicobacter pylori* e o desenvolvimento da Urticária Crônica Idiopática.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo de caso-controle, com casos prevalentes. A população em estudo constou de pacientes que consultaram no ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período entre 08/04/96 e 08/02/97 com quadro clínico-laboratorial de UCI. Foram incluídos todos pacientes maiores de 18 anos com quadro clínico de urticária com duração maior do que 6 semanas e que na investigação clínica-laboratorial básica não evidenciou-se a(s) provável(is) causa(s) da doença. Foram excluídos, pacientes que apresentavam história de ingestão de medicamentos como ácido acetil salicílico, outros antiinflamatórios / antitérmicos e drogas reconhecidamente causadoras de urticária, pacientes com história de exposição à inalantes químicos, pacientes com alguma forma de urticária física (colinérgica / dermatografismo / de pressão/ solar / aquagênica / por exercício físico / calor), pacientes com doença já estabelecida no momento da consulta, potencialmente provocadora de quadros de urticária (colagenoses, doença do soro, vasculite urticariana, tireoideopatias, hepatites virais, quadros infecciosos em geral) e pacientes que, após realizarem os exames laboratoriais básicos (hemograma, ASLO, IgE, exame parasitológico de fezes e exame comum de urina), apresentaram anormalidades indicativas do provável processo causador subjacente. Os pacientes controles foram pareados quanto à idade, sexo, raça e situação sócio-econômica (renda familiar mensal), sendo originados do próprio ambulatório de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e tendo as mais diversas queixas e doenças dermatológicas.

Os pacientes com UCI e seus controles realizaram exame sorológico (plasma) por radioimunoensaio para *Helicobacter pylori* (IgG), com resultados considerados positivos ou reagentes quando os títulos possuíam valores iguais ou maiores que 20 U/ml (kit "ImmunoComb II" (R)). Os dois grupos de pacientes foram questionados sobre sintomatologia gastrointestinal e/ou história de doença

péptica. Todos os 12 casos soro-reagentes receberam o tratamento específico com metronidazol 250mg de 8/8 horas, amoxicilina 500mg de 8/8 horas e omeprazol 20mg de 12/12 horas, via oral, por 21 dias.

RESULTADOS

No período entre 02/04/96 e 18/04/97 um total de 19 pacientes preencheu os critérios estabelecidos e, portanto, foram incluídos no trabalho (população delineada). Houve uma perda (um paciente, após ter entrado no trabalho não realizou a sorologia para *Helicobacter pylori*). Assim, a população efetivamente pesquisada foi de 18 pacientes. Entre os 18 pacientes com UCI, 12 foram soro-reagentes para Hp (66,7%); já entre os 18 controles, seis pacientes foram soro-reagentes (33,3%). A idade média foi de 47 anos para os casos e 45,5 anos para os controles. O sexo feminino predominou: 15/18. Todos pacientes eram brancos. A renda familiar mensal média encontrou-se na faixa entre 05-10 salários mínimos (R\$ 600/1200), em ambos os grupos. Sintomas de distúrbios gastrointestinais ou história de doença péptica estiveram presentes em oito dos 18 pacientes com UCI; destes, quatro eram soro-reagentes para Hp. Entre os controles, sete dos 18 pacientes possuíam sintomas de distúrbios gastrointestinais ou história de doença péptica, sendo que três eram soro-reagentes para Hp. Quanto ao tratamento dos pacientes com UCI soro-reagentes, em seis pacientes houve desaparecimento do quadro clínico, em quatro pacientes houve diminuição da frequência e intensidade da sintomatologia, porém sem obtenção da cura e em dois pacientes não houve resposta terapêutica positiva ao tratamento. O seguimento dos pacientes foi realizado por dois meses.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Os achados deste trabalho orientam-se na direção do aceite da hipótese conceitual formulada, ainda que a pesquisa e a coleta dos dados devam persistir por mais um ano, aproximadamente.

Ao analisarmos a literatura, devemos reconhecer que o tema é ainda controverso, espelhando com fidelidade a natureza complexa dos quadros de urticária crônica.

Para compreendermos melhor a questão, parece-nos que duas abordagens como princípio de análise devem ser feitas: 1) a urticária crônica possui base polietiopatogênica, onde as infecções bacterianas possuem um papel determinado. Além disto, as "provas terapêuticas" neste trabalho, assim

como em outros da literatura, obtiveram relativo sucesso. Portanto, como exercício de lógica e de raciocínio estritamente clínicos, seria bastante aceitável descobrir-se novos agentes infecciosos identificados como desencadeadores da dermatose. Neste sentido, criar a hipótese da associação denexo causal entre o Hp e quadros urticarianos, foi a meritória contribuição que a maioria dos trabalhos publicados fornece.

Neste momento, entra a necessidade da abordagem epidemiológica: 2) para comprovarmos a hipótese conceitual, obrigatoriamente deveremos utilizar um estudo com maior força do que relatos de caso ou de prevalência. Isto porque a prevalência da bactéria pode ser elevada em determinados grupos de pessoas (ex., adultos de baixa condição sócio-econômica) e o encontro da soro-reagência em pacientes com Urticária Crônica Idiopática pode não ser estatisticamente diferente de pessoas sem a doença.

Assim, a busca por controles e a realização de cuidados metodológicos na pesquisa são importantes para realmente atestarmos a relação de nexocausal entre o fator e desfecho clínico.

Nossa pesquisa encontrou quase 30% de diferença entre os grupos, quanto à exposição ao Hp. Pareamos os grupos para as principais variáveis e os analisamos quanto as possíveis diferenças de frequência de sintomas ou doenças pépticas (não houve diferenças significativas). Assim, acreditamos que possa haver a relação aventada e que, na atualidade, a decisão clínica de pesquisar a existência da exposição ao Hp em quadros de urticária crônica considerados como idiopáticos, já possui suficiente substrato epidemiológico. Convém, todavia, atentar para novos estudos. Continuaremos esta pesquisa, para aumentarmos a amostra e fornecer resultados ainda mais representativos.

SUMMARY

Study about the association of *Helicobacter pylori* and idiopathic chronic urticaria

OBJECTIVES. To analyse the etiological association of Hp and Idiopathic Chronic Urticaria (UCI).

MATERIAL AND METHODS. Case control study. Eighteen patients over 18 years with clinical and laboratory evidences of ICU have been studied. Previous exposure to Hp was evaluated by serum IgG for Hp. The control group, with 18 patients were paired to age, sex, race and social economic conditions. In the patients positive to Hp oral doses of amoxicilin, metronidazole and omeprazole were given in order to eradicate the agent.

RESULTS. Twelve patients with UCI were positive

to Hp (66,7%) and 6 were positive in the control group (33,3%). In the cases treated to eradicate Hp 6 had complete remission, 4 parcial remission and 2 had no improve.

CONCLUSION. There are strong evidences that Hp is an etiological factor of Urticaria. In our study the diference of 33,4% in the previous exposure to Hp between cases and controls and the positive results with the therapeutics confirm the existence of this etiological association. [Rev Ass Med Bras 1999; 45(1): 9-14.]

KEY WORDS: Helicobacter pylori. Idiopathic chronic urticaria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-5.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patient with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;2:1311-5.
3. Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985;142:439-44.
4. Dent JC, McNulty CAM, Uff JC, et al. Spiral organisms in the gastric antrum. *Lancet* 1987;2:96.
5. Dye KR, Marshall BJ, Frierson HF, Guerrant RL, McCallum RW. Ultrastructure of another spiral organism associated with human gastritis. *Dig Dis Sci* 1989;34:1787-91.
6. Fischer R, Samish W. "Gastropirillum hominis": another four cases. *Lancet* 1990;1:59.
7. Morris A, Ali MR, Thomsen L, Hollis B. Tightly spiral shaped bacteria in the human stomach: another cause of active chronic gastritis? *Gut* 1990;31:139-43.
8. Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than Helicobacter pylori: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* 1991;32:137-40.
9. Solnick JV, Rourke J, Lee A, et al. An uncultured gastritis spiral organism is a newly identified Helicobacter in humans. *J Inf Dis* 1993;168:379-85.
10. Megraud F, Bonnet F, Garnier M, Lamouliatte H. Characterization of "Campylobacter pyloridis" by culture, enzymatic profile, and protein content. *J Clin Microbiol* 1985;22:1007-10.
11. Figura N, Guglielmetti P, Barberi A, et al. Cytotoxin production by Campylobacter pylori strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989;27:225-6.
12. Chan WY, Hui PK, Leung KM, Thomas TMM. Modes of Helicobacter colonization and gastric epithelial damage. *Histopathol* 1992;21:521-8.
13. Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1996;31 (Suppl.):3-10.
14. Vicent P, Gottrand F, Pernes P, et al. High prevalence of Helicobacter pylori infestation in cohabiting children. Epidemiology of a cluster, with special emphasis on molecular typing. *Gut* 1994;35:313-6.
15. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Sherman PM. Intra-familial clustering of Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 1990;322:359-63.
16. Malaty HM, Graham DY, Evans DG, et al. Transmission of Helicobacter pylori infection. Studies in families of healthy individuals. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:927-32.
17. Bamford KB, Biczley J, Collins JSA, et al. Helicobacter pylori: comparison of DNA fingerprints provides evidence of intrafamilial infection. *Gut* 1993;334:1348-50.
18. Perez-Perez GI, Witkin SS, Decker MD, Blaser MJ. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in couples. *J Clin Microbiol* 1991;29:642-4.
19. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. *Lancet* 1992;340:1194-5.
20. Sitas F, Forman D, Yarnell JWG, et al. Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. *Gut* 1991;32:25-8.
21. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Childhood living conditions and Helicobacter pylori seropositivity in adult life. *Lancet* 1992;339:896-7.
22. Whitaker CJ, Dubiel AJ, Galpin OP. Social and geographical risk factors in Helicobacter pylori infection. *Epidemiol Infect* 1993;111:63-70.
23. Malaty HM, Graham DY. Effect of childhood socioeconomic status on prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1993;104:A139 (abstract).
24. Forman D. Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects on 17 populatios. *Gut* 1993;34:1672-6.
25. Haruma K, Kawaguchi H, Kohmoto K, et al. Reduced incidence of Helicobacter pylori infection in Japan during the last 10 years. *Gastroenterology* 1994;106:A91.
26. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, et al. Syntoms and risk factors of Helicobacter pylori infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992;102:41-6.
27. Podolsky I, Lee E, Cohen R, Peterson WL. Prevalence of C. pylori (CP) in healthy subjects and patients with peptic diseases. *Gastroenterology* 1989;96:A 394.
28. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989;321:1562-6.
29. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991;100:1495-01.
30. Megraud F. Epidemiology of H. pylori infection. *Gastroenterology* 1993;22:73-88.
31. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr., Graham D. Helicobacter pylori in hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology* 1992;103:813-6.
32. Blecker U, Lanciers S, Mehta DI, et al. The prevalence of Helicobacter pylori positivity in asymptomatic children of different ethnic background living in the same country. *Gastroenterology* 1994;106:A54.
33. Malaty Hm, Engstrand L, Pedersen NI, Graham DY. Helicobacter pylori infection: genetic and envirolnmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994;120:982-6.
34. Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric Campylobacter in non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 1986;39:863-70.
35. Fox JG, DVM, Correa P, et al. High prevalence and persistence of cytotoxin-positive Helicobacter pylori strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1554-60.
36. Ando T, Kusugami K, Ohsuga M, et al. Interleukin-8 activity correlates with histological severity in Helicobacter pylori-associated antral gastritis. *Am J Gastroenterol* 1996;1150-6.
37. Harris PR, Mobley HLT, Perez-Perez GI, et al. Helicobacter pylori urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology* 1996;111:419-25.
38. Brown KE, Peura A. Diagnosis of Helicobacter pylori infection.

- In: Dooley CP, Cohen H, eds. *Gastro Clinics N Am*. WB Saunders Company, 1993;22:105-15.
39. Graham DY, Evans DG, Evans DJ. Better, accurate, more rapid and convenient physician-office serologic test for detection of *H. pylori* infection. *Gastroenterology* 1994;106:A83.
 40. Roosendaal R, Kuipers EJ, Van Den Brule AJC, et al. Detection of *Helicobacter pylori* DNA by PCR in gastrointestinal equipment. *Lancet* 1993;341:900.
 41. Soter NA. Cutaneous Changes in Disorders of Altered Reactivity. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF eds. *Dermatology in General Medicine*, 4th ed. 1993;vol I:1483-93.
 42. Habif TP. Urticaria. In: Habif TP. *Clinical Dermatology - a color guide to diagnosis and therapy*- 3th ed. 1996;ch 6:122-47.
 43. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994;272:65-9.
 44. Hansson L-E, Engstrand L, Nyren O, et al. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993;105:1098-03.
 45. Isaacson PG. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1994;330:1310-1.
 46. Schneider MA, Skinner Jr RB, Rosenberg EW, et al. Serologic determination of *Helicobacter pylori* in Rosacea patients and controls. *Clin Res* 1992;40:831A.
 47. Rebora A, Drago F, Piccioletto A. *Helicobacter pylori* in patients with rosacea. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1603-4.
 48. Rebora A, Drago F, Parodi A. May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Dermatology* 1995;191:6-8.
 49. Kolibásová K, Cervenková D, Hegyi E, et al. *Helicobacter pylori*: ein möglicher ätiologischer faktor der chronischen urticaria. *Dermatosen* 1994;42:235-6.
 50. Tebbe B, Geilen CC, Schulzke J-D, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J Am Ac Dermatol* 1996;34:685-6.
 51. Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB. Microorganisms and psoriasis. *J Natl Med Ass* 1994;86:305-10.
 52. Halasz CLG. *Helicobacter pylori* antibodies in patient with psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132:97-8.
 53. Figura N, Giordano N, Burrioni D, et al. *Sjögren's syndrome* and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:321-2.
 54. Reinauer S, Megahed M, Goerz G, et al. Schönlein-Henoch purpura associated with gastric *Helicobacter pylori* infection. *J Am Ac Dermatol* 1995;33:876-9.
 55. Conrad AH, Kenamore BD, Loneragan WM. Results of gastroscopic examinations in patient with acne rosacea. *South Med J* 1950;43:631-3.
 56. Marks R, Clark ML, Beard RJ, et al. Gastrointestinal observations in rosacea. *Lancet* 1967,1:739-42.
 57. Bohmeyer J, Heller A, Hartig c, et al. Assoziation der chronischen Urtikaria mit *Helicobacter pylori*-induzierter Antrum-Gastritis. *Hautarzt* 1996;47:106-8.
 58. Kalas D, Pronai L, Ferenczi K, Palos G, Daroczy J. A *Helicobacter pylori* fertozes es a gastrointestinalis kronicus urticaria osszenfuggesenek vizsgalata. *Orv-Hetil* 1996;137:1969-72.
 59. Powell FC, Daw Ma, Duguid C. Positive *Helicobacter pylori* serology in rosacea patients. 5th Workshop on Gastroduodenal Pathology and *Helicobacter pylori*. *Dublin* 1992, PD 12.
 60. Wilkin JK. Why is flushing limited to a mostly faacial cutaneous distribution? *J Am Ac Dermatol* 1988,19:309-13.
 61. Frolich JC, Bloomgarden ZT, Oates JA, et al. *N Engl J Med* 1978;299:1055-7.
 62. Hoskins TS. Campylobacter enteritis and eritema nodosum. *Br Med J* 1982;285:1661.
 63. Lopez-Brea M, Fontelos PM, Baquero M, Aragon L. *Lancet* 1984;16:1354.
 64. Bretag AH, Archer RS, Atkinson HM, Woods WH. Circadian urticaria: another Campylobacter association. *Lancet April* 1997; 28:954.