


Remissão total da urticária crônica espontânea após o tratamento de infecção por *Helicobacter pylori*: relato de caso e revisão de literatura

Complete remission of spontaneous chronic urticaria after treatment of *Helicobacter pylori* infection: case report and literature review

Mariana da Silva Mello^{1,2} , Victor Akihiro Morishita Mantoku¹ ,
Enrico Manfredini¹ , Lucas de Carvalho Arena¹ ,
Patrícia Cristina Loureiro Dionigi² , Wilma Carvalho Neves Forte¹ 

RESUMO

Introdução: A urticária é um distúrbio de pele que atinge de 15 a 20% dos indivíduos em alguma fase da vida. É classificada como urticária crônica espontânea (UCE) quando as manifestações são diárias ou quase diárias e ultrapassam seis semanas. É de fundamental importância a pesquisa da causa da UCE para o tratamento correto. **Objetivo:** Relatar caso de uma paciente que apresentou remissão total da UCE após tratamento de infecção por *Helicobacter pylori* e com exclusão clínico-laboratorial das diferentes causas de urticária crônica. **Relato do caso:** Mulher de 46 anos apresentava UCE há 15 meses, refratária ao tratamento com anti-histamínicos. Foram excluídas clínica e laboratorialmente diferentes causas da urticária crônica, como neoplasias, doenças autoimunes e infecciosas. Durante o acompanhamento, revelou epigastria, quando foi solicitada endoscopia digestiva, que revelou pangastrite erosiva e presença de *H. pylori*. Recebeu então tratamento para infecção por *H. pylori* e apresentou remissão total da urticária. Estudos da literatura sugerem possível associação entre infecção por *H. pylori* e urticária crônica, e mais estudos são necessários. **Conclusão:** Os autores acreditam ser importante a investigação diagnóstica da infecção por *H. pylori* em pacientes com UCE e manifestações dispépticas, depois de excluir outras causas de urticária crônica, como neoplasias, doenças autoimunes e infecciosas. **Palavras-chave:** Urticária crônica, *Helicobacter pylori*, Dor abdominal

ABSTRACT

Introduction: Urticaria is a common skin disorder that affects 15 to 20% of individuals at some age, being more frequent in adults. It is classified as chronic spontaneous urticaria (CSU) when symptoms occur daily or almost daily and exceeds six weeks. It is fundamental to determine the cause of CSU for the appropriate treatment. **Objective:** The study reports a case of a patient who presented complete remission of CSU after treatment for *Helicobacter pylori* infection and with clinical and laboratory exclusion of the different causes of chronic urticaria. **Case report:** 46-year-old woman who presented with CSU for 15 months, refractory to treatment with antihistamines. The clinical presentation and laboratory exams excluded different causes of chronic urticaria, such as neoplasms, infections, and autoimmune diseases. During follow-up, the patient complained of epigastric pain, when digestive endoscopy was required, which revealed erosive gastritis and the presence of *H. pylori*. The patient received treatment for *H. pylori* infection and showed complete remission of urticaria. Literature studies suggest a possible association between *H. pylori* infection and chronic urticaria, and further studies are needed. **Conclusion:** The authors believe that the diagnostic investigation of *H. pylori* infection in patients with CSU and dyspeptic manifestations is important, after excluding other causes of chronic urticaria, such as neoplasms and autoimmune and infectious diseases. **Keywords:** Chronic urticaria, *Helicobacter pylori*, Abdominal pain

¹Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Ciências Patológicas, Disciplina de Imunologia - São Paulo (SP), Brasil.

²Irmãdade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, Departamento de Pediatria e Puericultura, Setor de Alergia e Imunodeficiências - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Wilma Carvalho Neves Forte. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Departamento de Ciências Patológicas, Disciplina de Imunologia. Rua Dr. Cesário Mota Jr., 61 - Vila Buarque, 01221-020 - São Paulo (SP), Brasil.

E-mail: wilmanevesforte@yahoo.com.br

Artigo recebido: 18/05/2022. Artigo aprovado: 30/08/2022. Artigo publicado: 11/11/2022.

Editor responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (editor-chefe)

INTRODUÇÃO

Urticária é definida pela presença de urticas, angioedema ou ambos. Urticas consistem em edema central de tamanho variável com eritema reflexo, acompanhado de prurido e(ou) sensação de queimação, que dura menos de 24 horas⁽¹⁻⁴⁾. Resulta da ativação de mastócitos, com liberação de histamina, citocinas e outros mediadores. Além disso, ocorre vasodilatação, extravasamento plasmático e recrutamento de células para o sítio da lesão^(1,2).

Fala-se em urticária aguda quando o quadro tem duração inferior a seis semanas e crônica, quando ocorre diariamente ou quase diariamente, com duração superior a seis semanas^(1,2,4,5). A urticária crônica é classificada em espontânea quando não há estímulo específico desencadeador e em urticária induzível quando as urticas são desencadeadas por estímulos específicos como frio, calor, pressão ou aumento de temperatura^(1,3-6).

A urticária crônica espontânea (UCE) afeta cerca de 15 a 20% da população geral. É mais frequente no sexo feminino (60%)⁽²⁾ e na faixa etária de 20 a 40 anos de idade^(3,6). Cerca de 50% dos pacientes com UCE apresentam episódios durante um ano após o primeiro episódio e 20% apresentam urticária nos 20 anos seguintes^(2,6). A UCE excepcionalmente tem etiologia alérgica. Entre as causas de UCE encontram-se infecções crônicas, doenças autoimunes, neoplasias, erros inatos da imunidade e sem causa definida (idiopática)⁽¹⁾. É de fundamental importância pesquisar as causas de UCE para proporcionar o tratamento correto ao paciente.

A bactéria Gram-negativa *Helicobacter pylori* está presente em 50 a 80% da população mundial^(7,8). Coloniza células epiteliais da mucosa gástrica, resultando em inflamação gastrointestinal, ativação de mastócitos, recrutamento de neutrófilos, linfócitos e liberação de mediadores imunológicos, especialmente histamina. A literatura sugere uma possível associação entre infecção por *H. pylori* e doenças extra gástricas, incluindo UCE^(7,9-11), sendo ainda escassos os estudos a esse respeito.

O presente estudo teve como objetivo relatar o caso de mulher com UC há 15 meses que apresentou total resolução da urticária após tratamento para *H. pylori*. Foi feita também revisão não sistemática da literatura, com pesquisa no banco de dados MEDLINE/PubMed.

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética, com aprovação da instituição (CAAE 47052221.8.0000.5479, aprovação 4.734.642). A paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

RELATO DE CASO

Mulher de 46 anos de idade procurou Setor de Alergia e Imunodeficiências de hospital universitário referindo placas

avermelhadas pruriginosas e difusas por todo o corpo há 15 meses. Referia que as lesões apareciam diariamente ou quase diariamente e regrediam em menos de 24 horas, não acompanhadas de angioedema. Negava febre, dores, mal-estar ou outras queixas. Usou por diversos períodos anti-histamínicos, sem alteração do quadro. Não havia associação com desencadeantes nem causas físicas, como calor, exercícios, suor ou outros fatores. Referia que, em apenas um episódio, a urticária foi mais grave, difusa e com acometimento facial, quando procurou serviço de emergência onde recebeu anti-histamínicos; as lesões regrediram após 5 dias, com posterior recorrência.

Ao exame físico, apresentava placas eritematosas e edematosas disseminadas por todo o corpo, sem angioedema, presença de dermatografismo vermelho, sem adenoesplenomegalia e sem hepatomegalia. A rinoscopia revelou mucosa de coloração normal com hipertrofia de cornetos direitos. Sem outros achados ao exame físico. Os exames laboratoriais mostraram-se normais: hemograma, parasitológico de fezes, urina I, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa, glicemia, hormônio tireoestimulante (TSH), T3 e T4 livres, anticorpos antitreoidianos e outros autoanticorpos. O complemento total foi de 335 U/mL, C3 121 mg/dL e C4 23 mg/dL, também de acordo com a normalidade.

Diante do quadro, foi estabelecido o diagnóstico de UCE e iniciada terapia diária com anti-histamínico de segunda geração, alternando-se os medicamentos (loratadina, cetirizina, ebastina, fexofenadina), porém sem melhora. Por dois meses, foi tentado anti-histamínico primeira geração, também sem melhora.

Durante o acompanhamento ambulatorial, a paciente queixou-se de epigastralgia há dois anos, com saciedade precoce após a alimentação. A dor havia iniciado nove meses antes do quadro de urticária. Foi, então, realizada endoscopia digestiva alta com biópsia, revelando pangastrite erosiva e presença de *H. pylori*. Recebeu tratamento para infecção por *H. pylori* (amoxicilina, 2 g/dia, claritromicina, 1 g/dia, e omeprazol, 40 mg/dia, por 14 dias). Após o tratamento, a paciente apresentou melhora da urticária, com remissão total do quadro de urticária 40 dias após o tratamento da infecção. Dois meses após a antibioticoterapia foi suspenso o anti-histamínico de segunda geração, com posterior segmento da paciente por dois anos, sem recorrência da urticária. A paciente referiu melhora significativa da qualidade de vida após resolução da urticária.

DISCUSSÃO

Diante do quadro de urticária de ocorrência quase diária, com duração superior a seis semanas e ausência de desencadeantes, foi estabelecido o diagnóstico de urticária crônica. É necessário sempre procurar as causas de UCE, como foi feito

no presente estudo: exame físico sem alterações, acompanhamento ambulatorial sem intercorrências, além de diversos exames laboratoriais excluindo doenças infecciosas sistêmicas, doenças autoimunes e neoplasias. Também foi excluída urticária crônica induzível pela ausência de desencadeantes. Assim, após a exclusão de diferentes causas de urticária crônica, foi estabelecido o diagnóstico de UCE.

O acompanhamento ambulatorial contínuo permitiu que a paciente lembrasse de referir epigastralgia nove meses antes do aparecimento da urticária, o que levou à endoscopia digestiva alta com biópsia, mostrando a importância do acompanhamento de pacientes com UCE.

Após o diagnóstico de pangastrite erosiva e presença de *H. pylori*, recebeu tratamento para infecção por *H. pylori*. Apresentou melhora da urticária após tal terapia, com remissão total da UCE após 40 dias e sem retorno nos dois anos seguintes. Tal fato sugere, no presente caso, uma relação entre UCE e infecção por *H. pylori*. A paciente referiu ainda melhora importante da qualidade de vida, dado semelhante ao descrito em pacientes com UCE, em relação ao sono, atividades diárias, distúrbios emocionais e até isolamento social^(1,6,12,13).

A revisão da literatura utilizando GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*)⁽¹⁴⁾ mostrou 19 estudos sobre urticária crônica e *H. pylori*: 17 observacionais e 2 ensaios clínicos randomizados controlados duplos-cegos. Dez dessas pesquisas relatam remissão da urticária após a erradicação de infecção por *H. pylori*. As demais pesquisas não concluíram tal associação; entretanto, entre esses estudos, pode-se observar que utilizaram amostras pequenas, curto tempo de segmento ou segmento impreciso, especialmente por altas taxas de desistência⁽¹⁴⁾.

Um estudo recente com 522 pacientes infectados por *H. pylori* revelou melhora na UCE após duas semanas de antibioticoterapia para *H. pylori*⁽⁸⁾. Investigadores brasileiros observaram ainda que 70% dos pacientes com UCE e *H. pylori* apresentaram melhora significativa da urticária após erradicação da bactéria⁽⁹⁾. Outro estudo brasileiro relatou caso de adolescente de 13 anos com UCE, epigastralgia e gastrite ativa moderada associada à infecção por *H. pylori*; o tratamento da bactéria culminou com o desaparecimento da urticária⁽¹⁴⁾. O mesmo trabalho descreve que, após cinco anos, a paciente voltou a apresentar urticária associada a epigastralgia, quando foi repetida endoscopia, constatando infecção por *H. pylori*. Após repetir a antibioticoterapia, novamente houve desaparecimento da urticária, sugerindo relação causal entre a infecção por *H. pylori* e UCE⁽¹⁴⁾. Segundo a literatura, a taxa de reinfeção por *H. pylori* após o tratamento varia de 1,5 a 12%, aparecendo geralmente um ano após o tratamento e aparentemente mais relacionada à nova exposição do que à reativação da infecção⁽⁹⁾.

Diversos estudos revelaram que sintomas dispépticos estão presentes em pacientes com UCE^(9,14-17). Uma meta-análise com 16 estudos observou que a infecção por *H. pylori* é mais presente em pacientes com UCE, sugerindo que a infecção possa representar fator de risco para o desenvolvimento de UCE e que os pacientes apresentam melhora da urticária após o tratamento da infecção⁽¹¹⁾. Outro estudo observou que 85,7% dos pacientes com UCE tratados para a infecção por *H. pylori* apresentaram remissão da urticária, também sugerindo que a infecção por *H. pylori* esteja relacionada ao desenvolvimento e à persistência da UCE⁽⁷⁾. Outros relatos mostraram que 70% dos pacientes com UCE responderam à terapia da infecção por *H. pylori*, com melhora das lesões cutâneas, indicando uma relação causal⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

O papel imunomodulador da infecção por *H. pylori* na UCE é um assunto de intenso debate⁽⁹⁾. Estudos demonstraram que proteínas do *H. pylori*, como a citotoxina vacuolizante A (VacA) e a proteína ativadora de neutrófilos (HP-NAP), podem ativar mastócitos⁽²¹⁾. Ainda é descrito que um componente da proteína mista extraída do *H. pylori* estimula a produção de histamina e de outros mediadores como TNF- α , IL-1, IL-3, INF- γ , LTC-4, LTB-4 e PAF, assim como maior secreção de citocinas do perfil Th2, com maior síntese de IgE e ativação de mastócitos^(8,10,11). Portanto vários mediadores inflamatórios liberados durante a infecção por *H. pylori* poderiam desempenhar papel na patogênese da urticária, resultando no aumento da permeabilidade vascular cutânea⁽⁸⁾. Estudos também observaram infiltrados de eosinófilos na mucosa gástrica de pacientes com infecção por *H. pylori* e UCE, o que poderia contribuir para a piora das lesões cutâneas⁽⁹⁻¹¹⁾.

No presente relato, observou-se que o tratamento específico da infecção por *H. pylori* resultou na remissão completa da UCE, que persistia por quase um ano e meio, após exclusão de diferentes causas de UCE, como doenças autoimunes, infecciosas e neoplásicas.

CONCLUSÃO

Concluiu-se que o tratamento para infecção por *H. pylori* em uma paciente com sintomas dispépticos, infecção por *H. pylori* e UCE há 15 meses levou à remissão total da urticária, sem recorrência nos dois anos seguintes, sugerindo uma relação entre infecção por *H. pylori* e urticária crônica. Acredita-se ser importante a investigação de infecção por *H. pylori* em pacientes com UCE e sintomas dispépticos. Além disso, é necessário excluir outras causas de UCE, como doenças autoimunes, infecciosas e neoplásicas. A investigação de *H. pylori* em pacientes com UCE e epigastralgia pode mudar a evolução da urticária, promovendo melhora na qualidade de vida, como referido no presente caso.

Financiamento: nenhum.

Conflito de interesses: nenhum.

Contribuição dos autores: Todos os autores são responsáveis pelas etapas do presente estudo.

REFERÊNCIAS

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018; 73(7):1393-414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>
- Forte WCN. Reações IgE-mediadas. In: Forte WCN. *Rimunologia do básico ao aplicado*. 3ª ed. São Paulo: Atheneu; 2015. p.131-80.
- Cherrez Ojeda I, Vanegas E, Felix M, Mata V, Cherrez S, Simancas-Racines D, et al. Etiology of chronic urticaria: the Ecuadorian experience. *World Allergy Organ J*. 2018; 11(1):1. <https://doi.org/10.1186%2Fs40413-017-0181-0>
- Dionigi PCL, Menezes MCS, Forte WCN. A prospective ten-year follow-up of patients with chronic urticaria. *Allergol Immunopathol*. 2016; 44(4):286-91. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.10.004>
- Ensina L, Valle S, Campos R, Agondi R, Criado P, Bedrikow R, et al. Guia prático da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia para o diagnóstico e tratamento das urticárias baseado em diretrizes internacionais. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019; 3(4):382-92. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20190052>
- Valle SOR, Motta AA, Amaral CSF, Ensina LFC, Mallozi MC, Spengler MGMT, et al. O que há de novo na urticária crônica espontânea?. *Braz J Allergy Immunol*. 2016; 4(1):9-25. <https://doi.org/10.5935/2318-5015.20160002>
- Elhendawy M, Hagra MM, Soliman SS, Shaker ESE. Positive effect of *Helicobacter pylori* treatment on outcome of patients with chronic spontaneous urticaria. *Am J Clin Pathol*. 2021; 155(3):405-11. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa134>
- Guo Y, Li H-M, Zhu W-Q, Li Z. Role of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: a propensity score matching analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021; 14:129-36. <https://doi.org/10.2147/ccid.s293737>
- Mamede LQ, Gomes LA, Pereira GF, Araújo AMFS, Souza AB, Perez IL, et al. A influência do tratamento do *Helicobacter pylori* no paciente com urticária crônica espontânea. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019; 3(4):459-64. <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20190061>
- Rasooly MM, Moye NA, Kirshenbaum AS. *Helicobacter pylori*: a significant and treatable cause of chronic urticaria and angioedema. *Nurse Pract*. 2015; 40(10):1-6. <https://doi.org/10.1097/01.npr.0000471366.32982.f2>
- Gu H, Li L, Gu M, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* Infection and chronic urticaria: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015:486974. <https://doi.org/10.1155/2015/486974>
- Sugrañes-Montalván A, Barreto-Suárez E, Nicolau-Pestana E, Quesada-Leyva L. Relación entre infección por *Helicobacter pylori* y urticaria crónica. *Rev Alerg Mex*. 2017; 64(4):396-402. <https://doi.org/10.29262/ram.v64i4.283>
- Vezirović S, Kaya F, Vezirović E, Karaosmanoğlu N, Adiloğlu AK. Evaluation of intestinal parasites in patients with chronic spontaneous urticaria in a territory hospital in Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2019; 13(10):927-32. <https://doi.org/10.3855/jidc.11552>
- 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(4):362-9. <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e32833c79d7>
- Bruscky DMV, da Rocha LAR, Costa AJF. Recurrence of chronic urticaria caused by reinfection by *Helicobacter pylori*. *Rev Paul Pediatr*. 2013; 31(2):272-5. <https://doi.org/10.1590/s0103-05822013000200021>
- 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(1):56-61. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00571.x>
- Kim HJ, Kim Y-J, Lee HJ, Hong JY, Park AY, Chung EH, et al. Systematic review and meta-analysis: Effect of *Helicobacter pylori* eradication on chronic spontaneous urticaria. *Helicobacter*. 2019; 24(6):e12661. <https://doi.org/10.1111/hel.12661>
- Yadav MK, Rishi JP, Nijawan S. Chronic urticaria and *Helicobacter pylori*. *Indian J Med Sci*. 2008; 62(4):157-62.
- Muñoz-López F. *Helicobacter pylori* and allergic disease. *Allergol Immunopathol*. 2003; 31(5):253-8. [https://doi.org/10.1016/s0301-0546\(03\)79191-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0546(03)79191-5)
- Ferrer M, Luquin E, Sanchez-Ibarrola A, Moreno C, Sanz ML, Kaplan AP. Secretion of cytokines, histamine and leukotrienes in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002; 129(3):254-60. <https://doi.org/10.1159/000066772>
- Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Gastroenterology*. 2016; 151(1):51-69.e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.006>

