



# Teste do soro autólogo em urticária crônica espontânea na criança

*Autologous serum skin test in children with chronic spontaneous urticaria*

Déborá Toassa Gomes Geschwandtner, MD<sup>1</sup>; Herberto José Chong Neto, MD, PhD<sup>1</sup>; Carlos Antônio Riedi, MD, PhD<sup>1</sup>; Nelson Augusto Rosário Filho, MD, PhD<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivos:** Verificar a reatividade ao teste do soro autólogo em crianças com urticária crônica espontânea e analisar a relação entre o teste do soro autólogo, as características clínicas e o tratamento utilizado nesses pacientes. **Método:** Este estudo transversal analisou resultados de testes cutâneos com soro autólogo dos pacientes. Foram incluídas crianças com urticária crônica espontânea nos últimos 12 meses, submetidas ao teste do soro autólogo entre agosto/2001 a junho/2012. Soro autólogo (0,05 mL) foi injetado via intradérmica e reações interpretadas após 30 minutos. Medicamentos que pudessem suprimir a resposta cutânea foram suspensos por 7 dias antes da realização do teste cutâneo. Todos os pacientes foram investigados detalhadamente para urticária crônica e outras doenças. As crianças foram consideradas não responsivas ao tratamento se submetidas ao uso oral de anti-histamínicos em doses habituais, com persistência dos sintomas por no mínimo 3 meses. **Resultados:** Foram incluídos 57 pacientes (61,4% meninos), com mediana de 10,6 anos (3,7-17,1 anos). Trinta pacientes (53%) apresentaram teste do soro autólogo positivo e 21 destes (70%) não responderam ao tratamento habitual ( $p < 0,001$ ). Pacientes com teste do soro autólogo positivo apresentaram maior frequência de sintomas, com 1,5 episódios/mês ( $p = 0,04$ ). Quatorze por cento das crianças apresentaram níveis altos de anticorpo antiperoxidase e 16,6% níveis altos de anticorpo antitireoglobulina. Houve relação significativa entre os altos títulos de anticorpo antiperoxidase com a positividade ao teste do soro autólogo ( $p = 0,02$ ). **Conclusões:** A frequência de reatividade ao teste do soro autólogo foi alta, sugerindo que o teste deve ser realizado rotineiramente em crianças com urticária crônica espontânea. Pacientes com teste do soro autólogo positivo apresentaram maior chance de não responder ao tratamento habitual.

**Descritores:** Criança, teste do soro autólogo, urticária crônica.

<sup>1</sup> Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR.

**Correspondência para:**  
Nelson Augusto Rosário Filho  
E-mail: nelson.rosario@ufpr.br

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

## ABSTRACT

**Objectives:** To investigate reactivity to the autologous serum skin test in children with chronic spontaneous urticaria and to analyze the relationship between test results and clinical characteristics and treatment response in these patients. **Method:** This cross-sectional study analyzed the results of skin tests performed with autologous serum obtained from the patients. Children showing chronic spontaneous urticaria in the past 12 months and subjected to autologous serum skin testing between August 2001 and June 2012 were included. Autologous serum (0.05 mL) was injected intradermally and reactions interpreted after 30 minutes. Medications that could suppress skin response were withheld for 7 days prior to skin testing. All patients underwent a thorough workup for chronic urticaria and other illnesses. Children were considered non-responsive if chronic spontaneous urticaria persisted for at least 3 months under regular doses of oral anti-histamines. **Results:** Fifty seven children were included (61.4% males), with a median age of 10.6 years (3.7-17.1 years). Thirty patients (53%) had positive autologous serum skin tests; of these, 21 (70%) did not respond to treatment ( $p < 0.001$ ). Patients with a positive autologous serum skin test showed

Submetido em 2/10/2013,  
aceito em 20/05/2014.

more frequent symptoms, with 1.5 episodes/month ( $p = 0.04$ ). Fourteen per cent of the children showed high levels of antiperoxidase antibody, and 16.6% had high levels of antithyroglobulin antibody. There was a significant correlation between high titers of antiperoxidase antibody and positivity to the autologous serum skin test ( $p = 0.02$ ). **Conclusions:** The frequency of reactivity to the autologous serum skin test was high, suggesting that the test should be routinely performed in children with chronic spontaneous urticaria. Patients with a positive autologous serum skin test were more likely not to respond to treatment with anti-histamines.

**Keywords:** Children, autologous serum skin test, chronic urticaria.

## INTRODUÇÃO

A urticária crônica é definida pela presença de pápulas eritematosas espontâneas ou induzidas, fugazes e pruriginosas, com duração superior a seis semanas. As lesões podem estar presentes de forma contínua ou intermitente, associadas ou não à angioedema. Ocorre em aproximadamente 0,1 a 5% da população, podendo ser grave e de difícil controle<sup>1</sup>. É uma doença rara na infância, sendo que menos de 5% dos casos de urticária crônica ocorrem em menores de 16 anos. A urticária crônica acarreta danos à qualidade de vida, comparáveis aos pacientes portadores de coronariopatias e asma grave<sup>2</sup>.

De acordo com sua etiopatogenia, a urticária crônica pode ser decorrente do contato com substâncias alergênicas, estímulos físicos específicos, estímulos hormonais, e distúrbios psicossomáticos<sup>3</sup>. Porém, a etiologia da maioria dos casos de urticária crônica é desconhecida, inclusive na infância<sup>2,4</sup>.

Nas últimas décadas, tem sido descrito um subtipo de urticária crônica denominada urticária crônica autoimune ou autorreativa, devido à associação de urticária crônica com doenças autoimunes, particularmente tireoidite autoimune, e com a presença de autoanticorpos anti-IgE e/ou antirreceptores de alta afinidade para IgE, circulantes no soro dos pacientes<sup>4-7</sup>.

O teste do soro autólogo é um teste intradérmico realizado com o soro do próprio paciente e serve de triagem para a detecção de fatores sorológicos liberadores de histamina, dentre estes, os autoanticorpos antirreceptores de IgE e/ou anti-IgE<sup>4,8</sup>.

Crianças com urticária crônica, da mesma forma que adultos, têm a capacidade de produzir autoanticorpos funcionalmente ativos dirigidos para receptores de alta afinidade para IgE ou contra a própria IgE. Esse tipo de urticária tende a não responder satisfatoriamente à utilização das doses usuais dos anti-histamínicos<sup>2</sup>. A associação com antagonistas dos receptores de leucotrienos pode ter efeito adicional, assim como o uso

de imunossuppressores, como: ciclosporina, dapsona, metotrexate, colchicina, micofenolato, tacrolimus, corticoides sistêmicos e até omalizumabe<sup>2,4,9-13</sup>.

Considerando a escassez de estudos na população pediátrica com urticária crônica espontânea, há interesse de verificar se a positividade do teste do soro autólogo se relaciona à maior gravidade da doença, na tentativa de, mais precocemente, diferenciar pacientes que possam responder melhor à terapêutica convencional ou alternativa.

Os objetivos do presente estudo foram verificar a reatividade ao teste do soro autólogo em pacientes pediátricos com urticária crônica espontânea, acompanhados no ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná, Universidade Federal do Paraná, assim como analisar a relação do teste do soro autólogo com as características clínicas desses pacientes, incluindo manifestações clínicas, doenças associadas, tratamento utilizado e exames complementares realizados.

## MÉTODOS

O estudo foi transversal, baseado na análise de dados dos pacientes. Os dados coletados incluíram idade, gênero, peso, estatura, resultados do teste do soro autólogo, do teste cutâneo alérgico para aeroalérgenos e de exames laboratoriais (hemograma, IgE total, VHS, PCR, FAN, ASO, anticorpo antitireoglobulina (AATG), anticorpo antiperoxidase (ATPO), parasitológico de fezes, TSH, T4 livre, C4, C3, anticorpo antiendomísi, presença de comorbidades, presença ou não de angioedema, tempo de duração da doença, tempo de duração das crises de urticária, remissão ou não dos sintomas há mais de 1 ano, piora com *stress* ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), e terapêutica utilizada ao longo do acompanhamento.

Foram incluídos todos portadores de urticária crônica idiopática e que realizaram o teste do soro autólogo,

acompanhados no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital de Clínicas do Paraná, no período de agosto de 2001 a junho de 2012.

O teste foi realizado coletando-se 5 mL de sangue venoso em tubo estéril e sem anticoagulante, preferencialmente em vigência de exacerbação da doença e sem uso de anti-histamínico por pelo menos 1 semana antes do teste. Após a coleta, o sangue foi centrifugado por 10 a 15 minutos para a separação do soro. Realizou-se, então, a antisepsia da pele com álcool 70% e foi injetado por via intradérmica, em área não comprometida, primeiramente 0,05 mL de solução salina estéril na superfície volar do antebraço direito, a qual constituiu o controle negativo do teste. A uma distância de 3 a 5 cm, foi aplicado 0,05 mL de soro autólogo. No antebraço direito, foi realizada punção com histamina a 10 mg/mL, a qual constituiu o controle positivo do teste. Após cerca de 30 minutos, foi realizada a leitura do teste, verificando-se a reatividade à histamina e medindo os maiores diâmetros vertical e horizontal das pápulas. O teste foi considerado positivo quando a média dos diâmetros da pápula do soro autólogo foi no mínimo 1,5 mm maior que a da solução salina, acompanhada por eritema no local do soro autólogo<sup>14</sup>.

Para análise das variáveis, foram considerados os grupos com teste do soro autólogo positivo e negativo e os grupos de resposta e não resposta ao tratamento, sendo considerado não responsivo aquele paciente que se submeteu ao tratamento habitual e não obteve o controle das urticárias por no mínimo 3 meses. O tratamento habitual consistiu na utilização de anti-histamínico anti-H1. Todos os pacientes que necessitaram dobrar a quadruplicar a dose de anti-histamínico, que fizeram associação de 2 anti-histamínicos ou mais, ou associação de anti-histamínicos com antagonista de leucotrieno, corticoide sistêmico ou mesmo imunomoduladores, foram considerados não responsivos ao tratamento<sup>11</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos do Hospital de Clínicas do Paraná/UFPR.

Os dados foram arquivados em planilha Excel. Para análise estatística, foram utilizados os testes de Fisher (para avaliação de associação de variáveis qualitativas) e os testes *t* de Student e não-paramétrico de Mann-Whitney (para comparação dos pacientes dos grupos do teste do soro autólogo positivo e negativo, assim como responsivo e não responsivo ao tratamento, em relação às variáveis quantitativas). Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significantes.

## RESULTADOS

Foram incluídos 57 pacientes, com mediana de idade de 10,6 anos (3,7-17,1), com peso de 40 kg (15-68,5)

e de estatura de 138,8 cm (98-173), sendo 35 (61,4%) meninos.

Trinta pacientes (53%) apresentaram positividade ao teste do soro autólogo (TSA), e 28 pacientes (49,1%) não responderam ao tratamento habitual.

Quando foram avaliadas as características clínicas nos grupos TSA+ e TSA-, em relação ao gênero, presença concomitante de angioedema recorrente, duração das crises de urticária por mais de 24 horas, piora das lesões com *stress* e com anti-inflamatórios não esteroides (AINES), presença de doença autoimune e idade do início dos sintomas, não houve diferença significativa entre os grupos. Por outro lado, pacientes com TSA positivo apresentaram maior frequência de sintomas, menor taxa de remissão dos sintomas há mais de um ano, e maior chance de não responder ao tratamento habitual (Tabela 1).

Para avaliação de atopia nos pacientes, foram analisadas as variáveis: presença de dermatite atópica, rinite, asma, eosinofilia, níveis de IgE total  $> 300$  UI/mL, teste cutâneo alérgico para aeroalérgenos (TCA) positivo. Nenhuma variável de atopia foi associada ao TSA positivo (Tabela 2).

Na amostra estudada, um paciente apresentou tireoidite autoimune (com FAN reagente e níveis de anticorpo antiperoxidase  $> 1000$ ), e um paciente recebeu o diagnóstico de doença celíaca durante o acompanhamento ambulatorial (2 dosagens de anticorpo antiendomíseo positivas). Esses 2 pacientes apresentaram TSA negativo e responderam ao tratamento habitual.

Em relação aos exames complementares realizados durante o acompanhamento ambulatorial, observou-se que 14% dos pacientes apresentaram níveis altos de ATPO, e aproximadamente 16% apresentaram níveis elevados de AATG. Houve relação significativa entre a presença de ATPO e positividade ao TSA ( $p = 0,02$ ), mas não houve associação significativa com presença de AATG ( $p = 0,06$ ). O exame parasitológico de fezes (EPF) apresentou positividade, mas não significativa, naqueles com TSA+ (3 *Endolimax nana*, 3 *Giardia lamblia*, 1 *Taenia saginata*), sendo que todos foram adequadamente tratados. Não houve alteração na dosagem sérica de C4, e um paciente apresentou positividade ao anticorpo antiendomíseo e TSH (TSA-), bem como C3 e T4 livre foram positivos em um paciente decada grupo.

Todos os pacientes foram tratados com anti-histamínico anti-H1 ( $n = 57$ ), e metade do grupo utilizou associação de 2 tipos diferentes ou mais de anti-histamínicos na tentativa de controle das urticárias ( $n = 27$ ). Aproximadamente 20% da amostra usou dose dobrada a quadruplicada de anti-histamínico ( $n = 11$ ). Em menor frequência, foram utilizados anti-histamínico anti-H2 ( $n = 5$ ), montelucaste ( $n = 5$ ), colchicina ( $n = 2$ ) e prednisona ( $n = 2$ ). Um paciente, além de todas as medicações

já citadas, utilizou também dapsona, hidroxiclороquina e metotrexate. Obteve o controle das urticas somente

com dapsona, porém evoluiu com anemia hemolítica, sendo necessário suspender a medicação.

**Tabela 1 -** Positividade ao teste do soro autólogo (TSA) e características clínicas

	<b>TSA + n = 30 (%)</b>	<b>TSA - n = 27 (%)</b>	<b>p</b>
Gênero masculino	16 (53,3)	19 (70,4)	0,15
Angioedema recorrente	24 (80)	18 (66,7)	0,2
Duração das crises > 24 horas	10 (33,3)	10 (37)	0,49
Piora com stress	3 (10)	2 (7,4)	0,77
Piora com AINES	1 (3,3)	1 (3,7)	0,51
Doença autoimune	0	2 (7,4)	0,22
Início dos sintomas (anos±DP)	6,1 ± 3,7	5,8 ± 3,9	0,74 <sup>(a)</sup>
Número de episódios/mês nos últimos 6 meses	1,5	0,2	0,04 <sup>(b)</sup>
Remissão há ≥ 1 ano	1 (3,3)	7 (25,9)	0,02 <sup>(c)</sup>
Resposta ao tratamento	9 (30)	20 (74)	0,001 <sup>(c)</sup>

(a) Teste *t* de Student para amostras independentes.

(b) Teste não paramétrico de Mann-Whitney.

(c) Teste Exato de Fisher.

**Tabela 2 -** Positividade ao teste do soro autólogo (TSA), atopia e autoimunidade

	<b>TSA + n = 30 (%)</b>	<b>TSA - n = 27 (%)</b>	<b>p*</b>
Dermatite atópica	1 (3,3)	2 (7,4)	0,36
Rinite	18 (60)	19 (70,4)	0,29
Asma	10 (33,3)	8 (29,6)	0,72
ATPO +	4 (13,3)	3 (11,1)	0,02
AATG +	4 (13,3)	4 (14,8)	0,06
FAN +	1 (3,3)	2 (7,4)	0,36
EPF +	6 (20)	1 (3,7)	0,06
Eosinofilia > 500	6 (20)	5 (18,5)	0,68
IgE total > 300	6 (20)	11 (40,7)	0,08
TCA +	11 (36,7)	14 (51,9)	0,19

\*Teste Exato de Fisher.

## DISCUSSÃO

O TSA é um teste de triagem para a detecção de fatores sorológicos liberadores de histamina, dentre estes os autoanticorpos anti-IgE e antirreceptor de alta afinidade para IgE. A positividade ao teste sugere a presença de urticária crônica autoimune, quando excluídas outras etiologias<sup>5</sup>.

Urticária e/ou angioedema podem preceder, ocorrer junto ou aparecer após o diagnóstico de doenças autoimunes como: tireoidite autoimune, artrite reumatoide juvenil, lúpus eritematoso sistêmico, *diabetes mellitus* tipo 1, e doença celíaca<sup>2</sup>. Até o momento não há relação causal bem estabelecida entre essas doenças, nem tampouco evidência consistente de que o tratamento dessas doenças mude o curso da urticária. Pode haver uma predisposição genética para ocorrência de doenças autoimunes em pacientes com urticária crônica espontânea<sup>2</sup>. Por isso, alguns autores sugerem a repetição periódica de exames de triagem para doenças autoimunes em portadores de urticária crônica espontânea de longa evolução<sup>2,5,6</sup>. No presente estudo, um paciente apresentou tireoidite autoimune e um doença celíaca, diagnóstico este devido à realização de anticorpo antiendomísio durante a investigação da urticária crônica espontânea. Assim, é importante a monitorização de doenças autoimunes em pacientes pediátricos portadores de urticária crônica, principalmente naqueles com sintomas persistentes por período prolongado. Verificou-se que 14% dos pacientes apresentaram níveis elevados de anticorpo antiperoxidase, e aproximadamente 16% apresentaram níveis elevados de anticorpo antitireoglobulina, percentuais estes maiores que a prevalência estimada desses autoanticorpos na população geral<sup>2</sup>.

Os estudos são heterogêneos em relação à definição da refratariedade ao tratamento na urticária crônica espontânea. O critério utilizado no estudo é passível de questionamentos. Partiu-se do princípio que o pilar do tratamento é a utilização de anti-histamínicos anti-H1 em doses habituais<sup>1</sup>.

Outra questão é o fato de que 5 pacientes realizaram duas vezes o TSA, em momentos diferentes. Em 3 pacientes, os resultados foram concordantes (ambos positivos), ao passo que em 2 os resultados foram discordantes, o que deixou algumas perguntas a serem respondidas: o TSA se torna negativo/positivo ao longo da história natural da urticária crônica? Qual a periodicidade ideal para a realização do TSA? Qual o comportamento dos autoanticorpos anti-IgE ou contra receptor de IgE?

O TSA deve ser realizado em pacientes com urticária espontânea crônica, visto que a frequência de positividade ao teste foi significativa (53%). Como não há disponibilidade de testes *in vitro* de liberação de histamina dos basófilos, nem tampouco determinação

sérica de autoanticorpos contra IgE ou receptores de IgE, o TSA deve ser realizado como um instrumento indireto para detectar esses autoanticorpos. Pacientes com TSA positivo apresentaram maior chance de não responder ao tratamento habitual. Nesses casos em que não há boa resposta aos anti-histamínicos, pode-se optar pelo tratamento com imunomoduladores mais precocemente, visto que provavelmente esses pacientes com TSA positivo sejam portadores de urticária crônica autoimune e possam responder melhor a esse tipo de terapêutica.

Estudos prospectivos, randomizados e duplo-cegos são necessários para verificar a efetividade da terapêutica com imunomoduladores em pacientes refratários ao tratamento e com TSA positivo. Além disso, estudos adicionais são importantes para definir de maneira mais confiável a resposta ao tratamento da urticária crônica em pacientes pediátricos com TSA positivo, e a variação dos resultados deste teste ao longo da história natural da urticária crônica espontânea. No grupo de pacientes que participaram do presente estudo, a urticária crônica não teve relação com atopia.

## REFERÊNCIAS

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica WG, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for definition, classification, diagnosis and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014 Apr 30. doi: 10.1111/all.12313. [Epub ahead of print].
2. Miyahara, CIS. Urticária e Autoimunidade [dissertação]. Ribeirão Preto: Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo; 2006.
3. Ring J, Grosber M. Urticaria: attempts at classification. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug;12(4):263-6.
4. Valle SOR, França AT. Urticária e angioedema. In: Solé D, Bernd LAG, Filho NAR, ed. *Tratado de Alergia e Imunologia Clínica*. 1a ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 319-36.
5. Leznoff A, Joner Denburg J, Dolovich J. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol*. 1983; 119:636-40.
6. Leznoff A, Sussman G. Syndrome of with autoimmunity: a study of 90 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:66-71.
7. Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, Maurer D, Seed PT, Grattan CE, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:492-9.
8. Viswanathan RK, Biagtan MJ, Mathur SK. The role of autoimmune testing in chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:337-41.
9. Shahar E, Bergman R, Guttman-Yassky E, Pollack S. Treatment of severe chronic idiopathic urticaria with oral mycophenolate mofetil in patients not responding to antihistamines and/or corticosteroids. *Int J Dermatol*. 2006;45:1224-7.
10. Kessel A, Toubi E. Cyclosporine-A in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. *Allergy*. 2010;65:1478-82.

11. Kessel A, Bamberger E, Toubi E. Tacrolimus in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria: an open-label prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:145-8.
12. Magerl M, Staubach P, Altrichter S, Ardelean E, Krause K, Metz M, et al. Effective treatment of therapy resistant chronic spontaneous urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:665-6.
13. Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:569-73.
14. Castro, FFM. Diagnóstico Clínico e Laboratorial em Alergia. Barueri, SP: Manole; 2012. p. 95-108.