

Teste do soro autólogo na urticária crônica

Autologous serum skin testing in chronic urticaria

Andréa H. S. Pires¹, Solange O. R. Valle², Alfeu T. França³, José A.S. Papi⁴

Resumo

Objetivo: A associação entre urticária crônica e autoimunidade tem sido bem documentada. São encontrados autoanticorpos séricos contra receptores de IgE ou contra IgE aderidos a basófilos e mastócitos cutâneos. O teste do soro autólogo é recomendado nas urticárias idiopáticas, para detecção de tais anticorpos, apresentando cerca de 40% de positividade. A urticária crônica pode ter múltiplos fatores etiológicos. É provável que a autoimunidade atue concomitantemente a estímulos físicos e outras causas, diminuindo o limiar de degranulação de mastócitos. Isso poderia ocasionar doença de maior gravidade. Realizamos um estudo com o objetivo de verificar a frequência de positividade no teste do soro autólogo em um grupo de pacientes com urticária crônica.

Métodos: Estudo retrospectivo a partir da avaliação de prontuários de pacientes com urticária crônica, submetidos ao teste do soro autólogo, durante o período de 37 meses (junho de 2003 a junho de 2006).

Resultados: Foram avaliados 175 pacientes com urticária crônica. A frequência de positividade foi de 62,4% (111 pacientes), sendo 83 do sexo feminino e 28 do sexo masculino. Entre os pacientes com urticária idiopática, 50/72 (69,5%) apresentaram resultado positivo; entre as urticárias físicas (dermografismo, pressão tardia, calor, frio, colinérgica), 61/103 (59,3%) apresentaram positividade ao teste do soro autólogo.

Conclusão: A frequência de positividade ao teste do soro autólogo foi elevada, tanto entre os pacientes com urticária crônica idiopática, sugerindo uma etiologia autoimune, quanto entre aqueles com a etiologia definida, tais como nas urticárias físicas.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3): 102-105 Urticária Crônica; Autoanticorpos; Teste do Soro Autólogo; Urticária Física.

Abstract

Objective: The association between chronic urticaria and autoimmunity has been widely documented. Auto-antibodies have been found against IgE receptors or against IgE attached to basophils and skin mast cells. The autologous serum skin testing has been recommended in idiopathic urticaria for detection of those antibodies, with approximately 40% positive results. Chronic urticaria may have multiple etiologic factors. Autoimmunity is probably a concurrent factor to physical stimuli, among others causes, in triggering the disease by decreasing the degranulation threshold of mast cells, which could lead to more severe disease. In order to investigate the frequency of positivity in the autologous serum skin testing a trial was carried out in a group of outpatients with chronic urticaria.

Methods: Retrospective study based on medical records assessment of outpatients with chronic urticaria who underwent autologous serum skin testing in a 37-month trial span (June 2003 to June 2006).

Results: 175 outpatients with chronic urticaria were evaluated, with 62,4% (111 patients – 83 female and 28 male) positive to the autologous serum skin testing. Among patients with idiopathic urticaria, 50/72 (69.5%) showed positive results; among physical urticarias (dermographism, delayed pressure, heat, cold, cholinergic), 61/103 (59.3%) were positive to the autologous serum skin testing.

Conclusion: Positive rates to the autologous serum skin testing were high, among patients with chronic idiopathic urticaria, suggesting an autoimmune etiology, as those with well defined etiology, such as physical urticarias.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(3): 102-105 Chronic Urticaria; Autoantibodies; Autologous Serum Skin Testing, Physical Urticaria.

1. Mestranda em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).
2. Mestre em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da UFRJ. Médica do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (UFRJ). Médica da Gerência do Programa da Criança da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro.
3. Professor Livre-Docente - da Faculdade de Medicina da UFRJ. Chefe do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital São Zacharias, RJ.
4. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – Setor de Doenças Autoimunes.

Instituição ou Serviço ao qual o trabalho está vinculado: Programa de Urticária Crônica do Serviço de Imunologia Clínica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Artigo submetido em 25.03.2009, aceito em 15.09.2009.

Introdução

A associação entre urticária crônica e autoimunidade tem sido bem documentada. São encontrados autoanticorpos funcionais contra receptores de IgE ou contra IgE aderidas a basófilos e mastócitos cutâneos. A presença destes anticorpos pode ser avaliada *in vivo* através do teste cutâneo com soro autólogo, e *in vitro* por ensaios de liberação de histamina de basófilos. O teste do soro autólogo (TSA) tem sido recomendado como recurso válido nas urticárias idiopáticas, para detecção de tais anticorpos, apresentando cerca de 40% de positividade. Tal grupo é denominado como Urticária Crônica Autoimune¹. Entretanto, quando se utiliza o TSA como rotina na investigação de todos os tipos de urticária crônica, se observa que um número significativo de pacientes, mesmo aqueles com a etiologia bem definida, também os apresenta.

Na urticária, os autoanticorpos causam degranulação de mastócitos através de ligações diretas e cruzadas com a cadeia α do Fc ϵ RI (anti-Fc ϵ RI α) ou receptor adjacente ligado a IgE (anti-IgE)². A evidência de que estes autoanticorpos pertencem aos isotipos IgG1 e IgG3 que ativam o sistema do complemento sugere um mecanismo diferente na degranulação de mastócitos. Os autoanticorpos podem ativar diretamente os mastócitos liberando histamina por meio da combinação com seus receptores, mas a quantidade de histamina liberada é aumentada pela ativação do complemento, havendo grande variabilidade entre os pacientes³.

A ativação do sistema complemento libera produtos biologicamente ativos como o componente C5a que age diretamente nos mastócitos da pele promovendo a degranulação nos pacientes com urticária e autoanticorpos contra Fc ϵ RI. Os receptores de C5a são expressos pelos mastócitos da pele sendo o efeito seletivo⁴.

O TSA é capaz de identificar quais indivíduos possuem estes anticorpos. Trata-se de um teste intradérmico realizado com o soro do próprio paciente, sendo rápido, barato, de fácil execução, e tão sensível quanto o teste realizado *in vitro*^{1,5-7}.

Métodos

Foram avaliados os prontuários de pacientes com diagnóstico clínico de urticária crônica, matriculados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ, e que fizeram acompanhamento no ambulatório de Urticária Crônica do Serviço de Imunologia Clínica, no período de junho de 2003 a junho de 2006. Destes pacientes, foram selecionados para o estudo aqueles que realizaram o TSA neste período.

Como critérios de inclusão foram utilizados: (1) Diagnóstico de urticária crônica (período de doença igual ou maior a 6 semanas), de qualquer etiologia; (2) Adultos, maiores de 18 anos, de ambos os sexos; (3) Realização do TSA no período de junho de 2003 a junho de 2006.

Os critérios de exclusão foram: (1) Pacientes que fizeram uso de drogas que possam alterar a resposta do sistema imune, em até 7 dias antes da realização do TSA, tais como: glicocorticóides em dose equivalente a mais de 10mg de prednisona ao dia, por longo período ou por curto período quando sua suspensão tivesse sido feita há menos de 1 mês; imunossuppressores; anti-histamínicos H1 e H2; antidepressivos tricíclicos.

A técnica de realização e leitura do TSA seguiu o recomendado por Greaves e Sabroe^{1,5}, e consiste em coletar 5 ml de sangue venoso em tubo estéril e sem anticoagulante. Deixar em repouso durante 30 minutos em temperatura ambiente para retração do coágulo. Centrifugar o sangue durante 15 minutos a 500g para a separação do soro.

Após antisepsia da pele com álcool 70%, injetar por via intradérmica em área não comprometida, com seringa de insulina, 0,05 ml do soro na superfície volar do antebraço direito. O mesmo volume de solução salina estéril, como controle negativo, é aplicado com distância de 5 cm. No antebraço esquerdo, aplica-se 0,01 ml de histamina na concentração de 0,1 mg%, como controle positivo. Após 30 minutos medem-se os diâmetros (horizontal e vertical) das pápulas. O teste é considerado positivo quando a pápula do soro autólogo é no mínimo 1,5 mm maior que a da solução salina (média dos diâmetros), acompanhada por eritema no local do soro autólogo. Para aumentar a especificidade e sensibilidade desta técnica o sangue deve ser coletado na fase de exacerbação da doença.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, em sua Reunião Ordinária realizada em 28 de maio

de 2007, de acordo com o Protocolo de Pesquisa: 078/07 – CEP

Resultados

Foram avaliados 175 pacientes com urticária crônica, com idades entre 18 e 76 anos (média = 43,3 anos). Destes, 136 (77,72%) eram do sexo feminino, e 39 (22,28%) do sexo masculino. Em relação ao gênero, o TSA foi positivo em 83/136 mulheres e 28/39 homens (tabela 1).

Tabela 1 - Pacientes com teste do soro autólogo (TSA) positivo em relação ao gênero.

Gênero	TSA+	%
Feminino (n = 136)	83	74,8%
Masculino (n = 39)	28	25,2%
TOTAL (n = 175)	111	63,4%

A idade média de início da doença foi de 38,6 anos, havendo pacientes que iniciaram a doença aos 10 anos de idade e outros aos 72 anos. O tempo médio de evolução do quadro até a chegada ao serviço terciário foi de 4,5 anos, em pacientes com história entre 6 semanas a 30 anos de evolução da urticária crônica.

Dos 175 pacientes estudados, 72 (41,2%) não tinham causa aparente (infecção, alimento, drogas ou urticária física). Após realização do TSA, destes 72 pacientes com urticária crônica idiopática, 50 apresentaram positividade (69,4%), sugerindo uma etiologia autoimune. (tabela 2)

Tabela 2 – Positividade ao Teste do Soro Autólogo (TSA) na urticária crônica idiopática (UCI).

UCI (n = 72)	TSA	%
50	positivo	69,4%
22	negativo	30,6%

Sessenta e sete pacientes apresentavam angioedema, sendo 45 com soro autólogo positivo (67,2%) (tabela 3).

Tabela 3 – Positividade ao Teste do Soro Autólogo (TSA) e associação com angioedema.

Angioedema (n = 67)	TSA	%
45	Positivo	67,2%
22	Negativo	32,8%

Todos os pacientes foram testados com os agentes físicos apontados como os mais prevalentes na literatura: dermatografismo, pressão tardia, frio e calor local.⁸ Cento e três pacientes tinham ao menos um tipo de urticária física, e sessenta e um pacientes apresentaram associação com o TSA positivo (tabela 4).

Tabela 4 – Positividade ao Teste do Soro Autólogo (TSA) na urticária física.

Urticária física (n = 103)	TSA	%
61	Positivo	59,2%
42	Negativo	40,8%

Sessenta e sete pacientes apresentaram reação imediata ao dermatografismo (38,3%) e 35 a reação tardia (20%), havendo associação em 21 pacientes, perfazendo um total de 81 pacientes (46,3%) (tabela 5). Dentre os 67 pacien-

tes com dermatografismo imediato, 37 apresentaram positividade ao teste do soro autólogo (55,2%). Em dez pacientes com dermatografismo imediato, a pápula do soro autólogo aumentou juntamente com a da salina, sendo considerados como TSA indeterminado e incluídos no grupo dos negativos, visto que as duas pápulas aumentaram de maneira proporcional ou até mesmo a da salina aumentou mais que a do soro autólogo. Outros vinte pacientes com pesquisa de dermatografismo positiva não apresentaram reação ao TSA (29,8%).

Tabela 5 – Positividade ao Teste do Soro Autólogo (TSA) quanto ao tipo de urticária física.

Urticária Física	TSA +	%
Dermatografismo imediato (n = 67)	37	55,2%
Urticária de pressão tardia (n = 38)	19	50%
Urticária ao calor (n = 9)	5	55,6%
Urticária ao frio (n = 7)	5	71,4%

Com relação ao teste para urticária de pressão tardia, 38 (21,7%) apresentaram positividade à Técnica de Warin⁸⁻¹⁰ após 6 horas do estímulo. Destes, 19 também tinham TSA positivo (50%).

Quanto aos estímulos térmicos, 7 tiveram positividade ao frio (TSA positivo em 5) e 9 para o calor localizado (TSA positivo em 5).

Quatro pacientes: apresentavam história clínica e teste de provocação compatível com urticária colinérgica; uma paciente apresentava urticária solar com fototeste positivo.

Quanto à presença de comorbidades, foram observadas alterações em 16 (9,2%) pacientes. Três pacientes apresentavam lúpus eritematoso sistêmico; onze pacientes apresentavam alteração da função tireoidiana, com elevação do TSH, sendo o hipotireoidismo subclínico o achado mais frequente. Um paciente apresentava sorologia positiva para hepatites B e C com doença ativa, e outra paciente encontrava-se em tratamento para câncer de mama.

Discussão

No presente estudo, o TSA se apresentou com resultado positivo em 63,4%. A alta taxa de positividade provavelmente se deve ao fato do serviço se encontrar dentro de um hospital terciário, onde afluem pacientes mais graves com urticária crônica de etiologia indefinida, referenciados de outras instituições para investigação etiológica. Outra possibilidade é de que haja no soro outros fatores que provoquem a degranulação de mastócitos, tais como a trombina^{11,12}.

A presença de maior número de testes positivos entre as mulheres se deve provavelmente ao maior número de pacientes do sexo feminino atendidos no ambulatório, e a maior prevalência de urticária crônica entre elas. A variável de gênero parece não ter importância na positividade do teste¹³⁻¹⁵.

Foi encontrada elevada frequência de urticárias físicas neste grupo estudado (103/175 pacientes), ressaltando a necessidade de se realizar testes para as urticárias físicas em todos os pacientes. Muitos pacientes não conseguem estabelecer uma relação causal entre o estímulo físico e o surgimento da lesão^{8,16}. A positividade ao TSA entre os pacientes com urticárias físicas ficou em 59,3% (61/103 pacientes).

O TSA tem limitadores. Pacientes com dermatografismo podem apresentar aumento da pápula apenas pelo estímulo de pressão do próprio teste, e isto pode gerar resultados falso positivos. No presente estudo, observamos que o dermatografismo interferiu em 10 pacientes que apresentaram

aumento tanto da pápula do soro autólogo quanto da pápula da salina, sendo o resultado do TSA considerado inconclusivo. Sabroe recomenda realizar o TSA mesmo nos pacientes dermatográficos, sob risco de não se diagnosticar uma urticária autoimune associada nestes pacientes¹.

Em relação à interpretação do TSA como descrito na literatura, observamos algumas objeções. Apesar dos volumes do soro e do controle negativo serem exatamente idênticos, geralmente ao se realizar uma leitura imediatamente após a inoculação, o diâmetro das pápulas não o são, interferindo na leitura final. Mesmo sendo feito por um técnico treinado a aplicação pode atingir diferentes camadas na derme, interferindo nos diâmetros das pápulas^{1,3}.

Foi possível observar que os pacientes com TSA positivo apresentaram uma maior tendência ao angioedema (41,3%) quando comparados aos pacientes com teste autólogo negativo (33,3%). Esses achados sugerem que pacientes com TSA positivo apresentam doença mais grave e/ou persistente, conforme descrito na literatura^{5,12}.

Houve elevada positividade ao teste do soro autólogo nos pacientes com urticária crônica idiopática assim como nas urticárias físicas, sugerindo uma etiologia autoimune. Novos estudos serão necessários para se estabelecer a real prevalência de positividade ao TSA entre os pacientes com urticária crônica, assim como uma reavaliação crítica do significado do mesmo^{12,16,17}. É possível que outros fatores estejam envolvidos na positividade do teste.

Referências

- Sabroe R, Grattan C, Francis D, Barr R, Kobza B, Greaves M. The autologous skin test: a screening test for auto antibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999; 140:446-52.
- Kikuchi Y, Kaplan A. Mechanisms of autoimmune activation of basophils in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1056-62.
- França A, Valle S, Prioli R. Urticária auto-imune. In França A, Valle S. Urticária e Angioedema – diagnóstico e tratamento. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter LTDA; 2006. p. 60- 62.
- Fureder W, Agis H, Willheim M, Bankl HC, Maier U, Kishi K, et al. Differential expression of complement receptors on human basophils and mast cells. Evidence for mast cell heterogeneity and CD88/C5aR expression on skin mast cells. *J Immunol* 1995; 155: 3152-60.
- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 664-672.
- Malmros H. Auto serum test. *Nordisk Med* 1946; 29: 150-1.
- Kaplan A. Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 465-74.
- Levy S, Pires A. Diretrizes diagnósticas para as urticárias físicas. In França A, Valle S. Urticária e Angioedema – diagnóstico e tratamento. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter LTDA; 2006. p. 53-59.
- Warin R. A simple out-patient test for delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116: 742-43.
- Pires A, Valle S, Prioli R, França A. Urticária de pressão tardia. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2007; 30: 183-6.
- Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, Cugno M, Meroni P. Chronic urticaria: A disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev* 2007; 7: 71-76.
- Sabroe R, Greaves M. Chronic idiopathic urticaria with functional auto antibodies: 12 years on. *Brit J Dermatol* 2006; 154: 813-819.
- França A, Valle S. Introdução. In França A, Valle S. Urticária e Angioedema – diagnóstico e tratamento. 2ª ed. Rio de Janeiro: Livraria e Editora Revinter LTDA; 2006. p. 1-6.
- Soter N. Acute and Chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 146-154.
- Champion R, Roberts S, Carpenter R, Roger J. Urticaria e angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969; 81: 588-97.

16. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic L, Mitchel F. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. *Allergy* 1997; 52: 504-13.
17. Sheikh J. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in chronic urticaria: how important are they? *Curr Opin Allergy Immunol* 2005; 5: 403-407.

Correspondência:

Dr. Alfeu Tavares França
Rua Nilo Peçanha, 112 - Ingá.
24210-480 - Niterói - RJ.
Fone: 0XX-21-2717.6720
Fax: 0XX-21-2620.9023
E-mail: alfeu@hucff.ufrj.br