

Acute and Chronic Urticaria: Prevalence, Etiologies, Diagnosis, and Treatment

Javad Ghaffari¹,
Negar Ghaffari²

¹ Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 3, 2019 ; Accepted June 14, 2020)

Abstract

Urticaria is a pruritic skin lesion characterized by rapid onset of blanchable central wheals and marginal flare. Urticaria diseases are categorized on the basis of their duration, etiology, and causes. In this review, a thorough search was conducted in electronic databases such as Scopus, Pubmed, and Google Scholar using the following keywords: urticaria, acute urticaria, chronic urticaria, etiology of urticaria, diagnosis of urticaria, and treatment of urticaria. Search was limited to the articles published in January 2006 to December 2019. Urticaria is a highly prevalent disease that is experienced by 10-20% of general population during their lifetime. Acute urticarial is more common and affects about 1-5% of the population. Patients with urticaria, especially chronic urticaria are prone to stress, excitement, or obsession and have low quality of life. The etiology of urticaria is still unknown in most cases and usually a complete history and physical examination helps in making diagnosis. Antihistamines are the first-line treatment of both acute and chronic urticaria. This study aimed to review the latest etiologies of urticaria and its diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: acute urticaria, chronic urticaria, antihistamines

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (187): 179-195 (Persian).

* **Corresponding Author: Javad Ghaffari** - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
(E-mail: javadneg@yahoo.com, Jghaffari94@gmail.com)

کهیر حاد و مزمن: شیوع، علل، تشخیص و درمان

جواد غفاری^۱

نگار غفاری^۲

چکیده

کهیر یک ضایعه پوستی خارش دار با بروز سریع تورم در مرکز و قرمزی اطراف آن است که با فشار کم رنگ می‌شود. طبقه‌بندی کهیر براساس مدت بیماری، علت و عوامل محرک انجام می‌شود. در این مطالعه مروری، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف چون PubMed، scopus، Google scholar با استفاده از کلید واژه‌هایی نظیر، کهیر، کهیر حاد، کهیر مزمن، علل کهیر، تشخیص کهیر و درمان کهیر، از اول ژانویه ۲۰۰۶ تا آخر دسامبر ۲۰۱۹ انجام شد. کهیر از شیوع بالایی برخوردار است و ۱۰ تا ۲۰ درصد افراد در طول زندگی خود به آن مبتلا می‌شوند. کهیر حاد بسیار شایع‌تر بوده و کهیر مزمن حدود ۱ تا ۵ درصد افراد جامعه را درگیر می‌کند. بیماران کهیری به خصوص نوع مزمن آن به استرس، هیجان و وسواس حساس‌تر هستند و کیفیت زندگی پایین‌تری دارند. علت اکثر کهیرهای مزمن هنوز ناشناخته می‌باشد و در اکثر موارد شرح حال و معاینه بالینی برای تشخیص کفایت می‌کند. همچنین آنتی هیستامین‌ها خط اول درمانی در کهیرهای حاد و مزمن می‌باشند. این مطالعه با هدف، مروری ساده بر آخرین یافته‌های پژوهشی در علل، تشخیص و درمان کهیر انجام پذیرفت.

واژه‌های کلیدی: کهیر حاد، کهیر مزمن، آنتی هیستامین‌ها

مقدمه

نقطه‌ای به یک نقطه دیگر جابجا می‌گردد (۱،۲). بیماران کهیری به خصوص نوع مزمن آن به استرس، هیجان و وسواس حساس‌تر هستند و کیفیت زندگی پایین‌تری دارند (۳-۵). شیوع کهیر در کودکان مذکر و مونث تفاوتی ندارد اما در بزرگسالان در خانم‌ها شایع‌تر از آقایان می‌باشند و بیشتر در دهه‌های سوم تا پنجم دیده می‌شود (۴،۶). کهیر به طور متوسط ۳ تا ۵ سال ادامه پیدا می‌کند و اغلب موارد خودبخود بهبود می‌یابد (۶). کهیر حاد به مواردی گفته می‌شود که طول مدت آن کم‌تر از ۶ هفته باشد. این نوع کهیر از شیوع بالاتری

کهیر یک ضایعه پوستی خارش دار با بروز سریع تورم در مرکز و قرمزی اطراف آن است که با فشار کم رنگ می‌شود و گاهی با آنژیوادم که به علت تورم عمیق درم و زیر پوستی است همراه می‌باشد. آنژیوادم معمولاً با درد و سوزش همراه است و چند روز دوام پیدا می‌کند. آنژیوادم حنجره می‌تواند مخاطره‌آمیز باشد. ضایعه کهیری معمولاً با خارش و گاهی اوقات با سوزش و درد (به خصوص وقتی کف دست و پا را مبتلا می‌کند) همراه است. معمولاً ضایعه بین ۱ تا ۲۴ ساعت دوام دارد، بنابراین ضایعات کهیری معمولاً زود گذر هستند و اغلب از یک

E-mail: javadneg@yahoo.com, Jghaffari94@gmail.com

مؤلف مسئول: جواد غفاری - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۱. استاد، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ تصویب: ۱۳۹۹/۳/۲۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۸/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۸/۱۰/۹

برخوردار است که ۱۰ تا ۲۰ درصد افراد در طول زندگی دچار آن می‌شوند و کهیر مزمن حدود ۱ تا ۵ درصد افراد جامعه را درگیر می‌کند (۷). کهیر مزمن به مواردی گفته می‌شود که فرد در اکثر روزهای هفته درگیر آن است و بیش از ۶ هفته طول می‌کشد. اما در کودکان کهیر مزمن حدود ۰/۱ تا ۰/۳ درصد شیوع دارد (۴، ۱۰، ۸). به هر حال شیوع و بروز کهیر در نقاط مختلف دنیا متفاوت می‌باشد. کهیر در خانم‌ها بیش‌تر است که یکی از دلایل آن وجود بالاتر بیماری‌های اتوایمون در آن‌ها است (۱۱، ۱۰). کهیر به تنهایی در ۴۰ درصد موارد، کهیر همراه آنژیوادم در ۴۰ درصد موارد و آنژیوادم به تنهایی در ۲۰ درصد موارد روی می‌دهند (۴). کهیر در تمام نژادها و ملیت‌ها روی می‌دهد. در بچه‌ها کهیر حاد و در بالغین کهیر مزمن بیش‌تر شایع است و از آن‌جایی که هیستامین ماده اصلی در ایجاد کهیر و آنژیوادم می‌باشد، آنتی‌هیستامین‌ها درمان اصلی دارویی را تشکیل می‌دهند (۱۱، ۲). در موارد آنژیوادم بدون کهیر، باید به آنژیوادم ارثی که معمولاً توارث اتوزوم غالب دارد و به علت کاهش و یا اختلال عملکرد مهارکننده C1 روی می‌دهد یا نوع اکتسابی به دنبال مصرف داروهایی مثل مهارکننده‌های آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و یا بدون علت شناخته شده (ایدیوپاتیک) ایجاد می‌شود را در نظر داشت. تورم در صورت، حنجره، اندام‌ها و با درد شکم همراه است. اغلب به دنبال تروما، جراحی، دستکاری دندان، تصادفات بروز پیدا می‌کند. ضایعه آن‌ها اغلب غیر خارش دار و یا با خارش کم همراه است. این مورد که با کهیر همراه نیست و به درمان با آنتی‌هیستامین و اپی‌نفرین پاسخ نمی‌دهند و درمان خاص آن شامل آندروژن و کانستره مهارکننده C1 می‌باشد (۲).

پاتوژنز

موتاسیون‌های متفاوتی در بیماران دارای کهیر شناسایی شده‌اند که در پاتوژنز آن نقش دارند (۱۲). علت ایجاد ورم و قرمزی به علت رها شدن بعضی از ترکیبات

از سلول‌هایی مثل ماست سل و بازوفیل در بدن به دنبال عوامل مختلف می‌باشند. این ترکیبات شامل هیستامین که عامل عمده و اصلی در بین این واسطه‌ها می‌باشد سبب اتساع عروق (قرمزی) افزایش نشت ترشح از عروق به خارج آن (تورم) و تحریک اکسون عصبی که ادم و به خصوص قرمزی را گسترش می‌دهد می‌شوند. ماده P از انتهای عصب آزاد شده که سبب اتساع عروق و آزاد شدن بیش‌تر هیستامین می‌شود. پروستاگلاندین D₂ سبب اتساع عروق، لوکوترین‌ها C و D باعث افزایش نشست عروق می‌گردند. فاکتور فعال‌کننده پلاکت (PAP)، باعث افزایش نفوذپذیری عروق و ادم می‌شود. این ماده به خصوص در کهیر ناشی از سرما اثبات شده است. ایمونوگلوبولین‌های ام-جی و ای به همراه کمپلمان در آزاد شدن واسطه‌ها از ماست سل نقش اساسی دارند. کمپلمان‌ها مثل C3a و C4a و C5a که به خصوص نوع آخر نقش مهم‌تر و بیش‌تری در ایجاد و آزادسازی هیستامین از ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها دارند (۲، ۱۳). این ترکیبات به عنوان آنافیلاتوکسین نامیده می‌شوند. عوامل التهابی به خصوص در روی پوست با تحریک فاکتورهای مثل فاکتور هاگمن (فاکتور ۱۲) سبب تحریک و فعال‌سازی فاکتور ۱۱ و سپس فیبرینولیز و تبدیل پره کالکترین به کالکترین می‌شود و این ماده سبب تولید فاکتور ۱۲ فعال و تبدیل کینونوژن به برادی کینین می‌شود که در ایجاد حساسیت به خصوص آنژیوادم نقش دارد. عوامل دیگری که در این زمینه نقش دارند شامل اینترلوکین ۵ و ۳ و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت-میلوسیت (GM-CSF) هستند که در تولید و تحریک ائوزینوفیل و در نتیجه در ایجاد کهیر نقش دارند. لوکوترین‌ها از واسطه‌های آزاد شده توسط ماست سل‌ها هستند که در پاتوژنز کهیر نقش دارند و ۱۰۰۰ برابر از هیستامین قوی‌تر هستند. در کهیر مزمن ارتشاح غیر نکروروزان سلول‌های مختلف مثل لنفوسیت، مونوسیت، نوتروفیل و ائوزینوفیل و بازوفیل اطراف عروق وجود دارد. مکانیسم کلیدی و اصلی آزاد شدن هیستامین و سایر واسطه‌ها

هستند. براساس عامل محرک کهییر به دو دسته کهییر خودبخودی (بدون عامل آشکار) و کهییر ناشی از محرک (عامل آشکار) تقسیم می‌شود. حدود ۶۰ درصد کهییرهای مزمن را کهییر مزمن خودبخودی تشکیل می‌دهد (۱، ۱۰).

بنابراین انواع کهییرها شامل موارد زیر می‌باشند (۱، ۱۶).

- ۱- کهییر حاد
- ۲- کهییر مزمن
- ۳- کهییر تماسی
- ۴- کهییر فیزیکی، شامل: درموگرافیسیم، کولینرژیک، ارتعاشی، فعالیت و ورزش، فشاری تاخیری، آفتاب، آب، سرما
- ۵- سندرم‌های خاص: سندرم شینتزر، مکل-ولس، پمفیگوئید بولوزای کهییری، واسکولیت کهییری، پاپول‌ها و پلاک‌های کهییری ناشی از حاملگی

کهییر حاد

در حدود ۵۰ درصد علل کهییر حاد نامشخص است و اغلب علت آن داروها، مواد غذایی، آلرژن‌ها یا عوامل حساسیت‌زا و عفونت‌ها هستند (۱۷). داروهای مثل گروه پنی‌سیلین‌ها، بعد از مصرف ممکن است چند دقیقه تا بعد از ۱۰ روز فرد دچار کهییر شود. همچنین آسپرین و سایر NSAIDs نیز سبب کهییر می‌گردند و در بعضی از موارد عفونت تنفسی و ویروسی و حتی باکتریایی به خصوص در بچه‌ها نیز سبب کهییر شده و مصرف داروهای فوق نیز آن را تشدید می‌کند. خوشبختانه اغلب کهییرهای حاد فوق سیر خودبخود محدود شونده دارند. گاهی اوقات کهییرهای حاد فصلی هستند که به علت آلرژن‌های فصلی از طریق استنشاقی، خوراکی و یا تماس روی می‌دهند. البته این افراد ممکن است حساسیت‌های دیگر مثل آسم و رینیت آلرژیک را داشته باشند (۱، ۱۱، ۲، ۱۳). از علل دیگر کهییر حاد می‌توان به گزش حشرات، تماس با یک عامل خارجی و حتی انگل‌ها نیز اشاره کرد. مواد مخدر، شل‌کننده‌های عضلات، مواد حاجب به اشعه و داروی وانکومایسین از طریق تحریک مستقیم سلول‌های

ترکیب آلرژن با آنتی‌بادی IgE در سطح سلول‌های ماست سل و بازوفیل می‌باشند. گاهی اوقات ترومین نیز باعث افزایش نفوذپذیری عروق و آزادسازی واسطه‌هایی از ماست سل‌ها و در نتیجه سبب کهییر می‌گردد. ترکیباتی همانند مواد مخدر و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی به طور مستقیم (بدون واسطه IgE) سبب آزاد شدن واسطه‌ها از ماست سل می‌شوند. اصولاً کهییر با ادم و ورم در لایه سطحی پوست همراه است ولی در آنژیوادم در قسمت‌های عمقی تر پوست یعنی درم و حتی زیرپوست اتفاق می‌افتد (۴، ۱۳). سطح سرمی آمیلوئید آ در موارد کهییر حاد بالاتر است و در موارد کهییر مزمن با شدت بیش‌تری همراه است. حتی سطح سرمی آمیلوئید آ ممکن است تشخیص‌زودتر کهییر را به همراه داشته باشد (۱۴).

شدت کهییر

شدت کهییر را براساس تعداد و شدت خارش طبقه‌بندی شده و نمره‌دهی می‌گردد. معمولاً نمره از ۰ تا ۶ متفاوت است و نمره هفتگی آن می‌تواند بین ۰ تا ۴۲ باشد. طبقه‌بندی‌های دیگری همانند طبقه‌بندی که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است، به شکل روزانه یا دوبار در روز ارزیابی می‌شوند که نتایج تقریباً مشابه‌ای دارند (۱۵).

جدول شماره ۱: میزان نمره دهی براساس تعداد و شدت خارش

نمره	تعداد کهییر	خارش
۰	هیچ	هیچ
۱	کمتر از ۲۰ کهییر در بدن	خفیف
۲	تعداد ۲۱ تا ۵۰ کهییر در بدن	متوسط
۳	بیش از ۵۰ کهییر در بدن	شدید

طبقه‌بندی کهییرها

طبقه‌بندی کهییر براساس مدت بیماری، علت و عوامل محرک انجام می‌شود. براساس مدت بیماری، اگر کهییر در اغلب و یا هر روز هفته روی دهد و بیش از ۶ هفته طول بکشد کهییر مزمن می‌گویند. کهییر حاد زمانی است که کم‌تر از ۶ هفته طول بکشد. در ۱۰ تا ۲۰ موارد آنژیوادم اولین و یا تنها علامت کهییر می‌باشد. حدود ۶۰ درصد کهییرهای خودبخودی مزمن همراه با آنژیوادم

بدن سبب کھیر می‌شوند. کھیر حاد با واسطه کمپلمان به علت بیماری سرم (درگیری مفصل به شکل درد و تورم) و تزریق فراورده‌های خون نیز ایجاد می‌شوند (۱۷).

کھیر مزمن

حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد کھیرهای حاد به سمت کھیر مزمن یا مکرر می‌روند. کھیر در چاقی، استرس، اختلالات سوماتوفرم و بدخیمی بیش‌تر دیده می‌شود و دو سوم کھیرهای خودبخودی مزمن ناشی از کھیرهای فیزیکی هستند. عفونت، غذا، دارو و اتوایمونیتی در کھیرهای خودبخودی مزمن نقش دارند و همچنین، هم واکنش تیپ یک ایمونولوژیک با واسطه IgE و هم تیپ دو ایمونولوژیک با واسطه IgG و IgM در پاتوژنز و ایجاد کھیرهای خودبخودی مزمن نقش دارند (۲۰). این ضایعات معمولاً به مدت ۴ تا ۲۴ ساعت دوام دارند و این ضایعات گاهی آنقدر شدید هستند که بر روی سلامتی و کیفیت زندگی فرد اثر بدی می‌گذارد. حدود ۴۵ درصد آن‌ها را بیماری‌های اتوایمون تشکیل می‌دهند و بیماری‌های تیروئید می‌توانند با کھیر مزمن ارتباط داشته باشند. احتمال ارتباط هلیکوباکتر پیلوری و کھیر مزمن نیز مطرح می‌باشد (۱۹، ۱۸، ۱۳، ۲، ۱). درصد اندکی از علل کھیر مزمن را عفونت‌ها و یا آلرژن‌های کاذب تشکیل داده و بسیاری از علل آن ناشناخته هستند. کھیر مزمن در خانم‌ها بیش‌تر است و به نسبت ۲ به ۱ وجود دارد. واکنش‌های آلرژیک تیپ یک نقش اندکی در علت کھیر مزمن دارد. علل غذایی کمتر مطرح است ولی مواد غذایی و افزودنی‌های آن در حدود ۲۰ درصد بیماران مطرح می‌گردد. آنتی‌بادی‌های تیروئید با کھیر مزمن ارتباط دارند که البته مکانیسم دقیق آن نامشخص است. عفونت‌هایی که با کھیر مزمن ارتباط دارند مثل هپاتیت A، B و میکروب هلیکوباکتر پیلوری دستگاه گوارش و انگل‌ها که از علل کم‌تر شایع کھیر مزمن هستند. التهاب مزمن غیر عفونی که سبب کھیر مزمن می‌شوند شامل، گاستریت یا التهاب معده، ازوفازیت یا

التهاب مری ناشی از برگشت ترشحات از معده به مری، التهاب کیسه صفرا یا مجرای صفراوی و ندرتا اختلالات اتوایمون دیگر مثل لوپوس اریتماتو سیستمیک و بدخیمی‌ها می‌باشد. به هر حال ۵۰ درصد بیماران دارای کھیر مزمن علائم شان بیش از ۶ ماه و ۲۰ درصد آن‌ها به بیش از ۱۰ سال طول می‌کشد. کھیر در حدود ۵۰ تا ۸۰ درصد موارد همراه با آنژیوادم می‌باشند (۲، ۱۱، ۱۳).

کھیر فیزیکی

کھیر فیزیکی دارای انواع مختلفی بوده و گاهی آنقدر شدید است که روی کیفیت زندگی اثر بسیار بدی دارد. اغلب در جاهایی که تحریک می‌شود ایجاد می‌شود. در عرض ۲ ساعت بهبود می‌یابد مگر در نوع فشاری تاخیری و در موگرافسم تاخیری که بیشتر طول می‌کشند. در اغلب کھیرهایی که کم‌تر از یک ساعت دوام دارند، باید به فکر کھیر فیزیکی بود. در کھیرهای فیزیکی عوامل واسطه‌ای کمپلمان، هیستامین و نوروپتید نقش دارند. کھیر فیزیکی حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد کھیر مزمن را شامل می‌شود و ۵ درصد آن را کھیر واسکولیتی تشکیل می‌دهد (۲، ۱۱، ۱۳، ۲۰).

کھیر تماسی

این نوع کھیر در محل تماس پوست یا مخاط با عوامل خارجی ایجاد می‌گردد. این نوع کھیر به دو شکل آلرژیک با واسطه IgE و غیر آلرژیک تقسیم‌بندی می‌شود. نوع آلرژیک آن زمانی است که فرد به آلرژن‌های محیطی مثل چمن، حیوانات، غذاها و یا آلرژن‌های شغلی مثل لاتکس که به عنوان نمونه در دستکش جراحی به کار می‌رود حساسیت دارند، ایجاد می‌شود. نوع غیر آلرژیک آن زمانی است که عوامل به طور مستقیم روی عروق خون اثر دارد مثل اسید سوربیک در محلول‌های چشمی، آلدئید سینامیک در مواد آرایشی و مواد شیمیایی موجود در گزنه که شامل هیستامین، استیل کولین و سرتونین هستند (۲، ۱۱، ۱۳).

کھیر درموگرافیس

شایع ترین نوع کھیر فیزیکی بوده و معمولاً با بیماری سیستمیک همراه نیست. همچنین با آتوپئی، آلرژی غذایی و اتوایمنیتی همراه نمی‌باشند و این مورد کھیر به دنبال یک فشار کم بر روی پوست روی می‌دهد. کھیر سریع ایجاد می‌شود و خارش آن نسبتاً شدید است. بیش تر بالغین جوان را درگیر می‌کند و متوسط طول دوره بیماری ۶ سال می‌باشند. ۵-۲ درصد از افراد جامعه به این نوع کھیر مبتلا هستند (۱۳،۱۱،۲۰۱).

کھیر ناشی از سرما

کھیر سرمای اکتسابی دومین نوع شایع کھیرهای فیزیکی می‌باشد. این نوع کھیر به دنبال تماس با مواد مختلف مثل مایعات و جامدات و به دنبال تغییرات سریع درجه حرارت که افت ناگهانی دما را به دنبال دارد ایجاد می‌شود. کھیر سرمای اکتسابی دارای انواع مختلفی چون، واکنش فوری یا تاخیری، کھیر سرمای موضعی و کھیر سرمای ژنرالیزه می‌باشد. این کھیر بیش تر در خانم‌ها روی می‌دهد و بیش تر بالغین جوان را مبتلا می‌کند. متوسط دوره بیماری حدود چهار و نیم سال طول می‌کشد. علت آن اغلب ناشناخته است، ولی عواملی مثل عفونت، بدخیمی و اتوایمون در آن ممکن است نقش داشته باشند. گاهی اوقات علائم آشکاری از عفونت ندارند ولی ۵۰ درصد آن‌ها به درمان آنتی‌بیوتیک پاسخ می‌دهند. به دنبال تماس با سرما دچار علائم خارش، ادم و قرمزی می‌شوند. تورم معمولاً محدود به بخشی از بدن است که در تماس با سرما قرار دارند می‌باشد. به علت وجود حرارت بالاتر در داخل دهان تورم زبان و حلق کمتر روی می‌دهد. ادم حنجره و مشکلات گوارشی نادر است و تماس بدن در شنا کردن ممکن است سبب واکنش شدید و حتی باعث مرگ و میر گردد. پس از تماس با سرما وقتی که آن ناحیه شروع به گرم شدن می‌کند کھیر ظاهر می‌گردد. این بیماران نباید به تنهایی شنا کنند و اساساً شنا کردن در

آب سرد خطرناک است. کھیر سرما گاهی اوقات با کرایوگلوبولینمی همراه می‌باشند. تست تشخیصی آن گذاشتن یک قالب یخ روی ساعد برای ۵ دقیقه است که به دنبال آن تورم و قرمزی ایجاد می‌شود. کھیر بعد از ۱۰ دقیقه اتفاق می‌افتد (۱۳،۱۱،۲۰۱).

کھیر ناشی از گرما

کھیر گرما از کھیر کولینرژیک مجزا است. در این نوع کھیر افزایش درجه حرارت بر خلاف کھیر کولینرژیک نداریم. در این مورد گرم شدن مستقیم پوست با یک وسیله گرم و یا هوای گرم می‌باشد. دمای بین ۳۰ تا ۵۰ درجه سانتی‌گراد مسئول ایجاد کھیر می‌باشد. معمولاً لوکالیزه می‌باشد. گاهی به تنهایی روی می‌دهد و یا با انواع دیگر کھیرهای فیزیکی مانند کھیر سرما اتفاق می‌افتد. پاتوژن کھیر گرما نامشخص است و تست تشخیصی آن گرم کردن یک محل از پوست می‌باشد که بعد از آن کھیر روی می‌دهد (۱۳،۱۱،۲).

کھیر کولینرژیک

ویژگی این کھیر تورم کوچک با قرمزی وسیع آن است و اغلب به دنبال فعالیت‌های شدید و ورزش، دوش گرم، تب و تعریق و هیجان و استرس و غذای گرم و تند ایجاد می‌شود. ضایعات ممکن است کل بدن را درگیر کند که البته کف دست و پاها و زیر بغل کم تر درگیر می‌شود. اغلب این کھیرها در مدت چند سال بر طرف می‌شوند ولی گاهی اوقات حتی ۲۰ تا ۳۰ سال طول می‌کشد. در این نوع افزایش درجه حرارت بدن اتفاق می‌افتد. تست ساده تشخیصی با فعالیت، حمام کردن و یا با آب گرم می‌باشد. ندرتا غذای گرم و ادویه دار و یا نوشابه‌های الکلی باعث این کھیر می‌شوند. اغلب در بالغین جوان روی می‌دهد. علائم اغلب خفیف هست و گاهی اوقات بعد از یک قدم زدن کوتاه نیز ممکن است روی دهد. گاهی اوقات علائم شدید مثل سرگیجه، تهوع و سر درد روی می‌دهد. مطالعات اخیر نشان

کپیر آفتاب

این نوع کپیر به علت اشعه آفتاب و یا هر نوع امواج نوری بین ۲۸۰ تا ۷۶۰ نانو متر باشد، ایجاد می‌شود. عمدتاً ناشی از اشعه ماورا بنفش آ (UV-A) روی می‌دهد، اگر چه با UV-B نیز با شیوع کم‌تر روی می‌دهد. شیوع آن ۰/۰۸ درصد کل کپیر را شامل می‌شود. به هر حال اغلب اشعه آفتاب عامل ایجاد این نوع کپیر است. زنان بیش‌تر از مردان مبتلا می‌شوند و شروع بیماری اغلب در بالغین جوان اتفاق می‌افتد. علت آن فتوآلرژن یا نور حساسیت زا با واسطه IgE می‌باشد. معمولاً آن قسمت از بدن که در معرض تماس با اشعه آفتاب است دچار مشکل می‌شود ولی گاهی اوقات این ضایعات ممکن است در تمام بدن اتفاق بیافتد. بعد از تماس در مدت یک تا ۳ دقیقه ایجاد سوزش، قرمزی و تورم می‌گردد. اومالیزوماب در درمان این نوع کپیر ممکن است موثر باشد (۱۳،۱۱،۲،۱).

کپیر ارتعاشی

بیماری نادری است که به علت فشار ناشی از ارتعاش و لرزش بدن توسط وسایل محرک و ایجاد کننده ارتعاش اتفاق می‌افتد. به عنوان مثال، کسانی که با دریل و مته‌ای که برای کندن آسفالت یا مکان‌های سخت استفاده می‌کنند. در این موارد احتمال ایجاد آثریوادم بیش‌تر است (۱۳،۱۱،۲).

آنافیلاکسی

آنافیلاکسی یا واکنش شدید بدن که با علائم پوستی، تنفسی مثل تنگی نفس، خس خس سینه و مشکلات قلبی با افت فشارخون، کاهش سطح هوشیاری و گاهی علائم دیگر مثل گوارشی که با درد شکم، تهوع و استفراغ و اسهال همراه می‌باشد، دلایل متعدد دارد. یکی از این علت‌ها فعالیت یا ورزش می‌باشد که گاهی اوقات به تنهایی و یا در بعضی از موارد همراه با غذا خوردن اتفاق می‌افتد به عنوان مثال فعالیت در مدت ۲ ساعت از صرف غذا به دلایل متعدد می‌تواند واکنش

دادند که عدم وجود آنزیم استیل کولین استراز در سلول‌های اپیتلیال غدد اکراین و کاهش رسپتور M3 کولینرژیک (احتمالاً به دلیل اتوایمون) باعث افزایش استیل کولین و آن هم باعث دگرانوله شدن ماست سل‌ها می‌گردد (۱۳،۱۱،۲،۱).

کپیر فشاری تاخیری

کپیر این بیماران در عمق پوست روی داده و دردناک می‌باشد. به دنبال فشار بعد از ۸-۴ ساعت روی می‌دهد و بین ۸ تا ۴۸ ساعت دوام پیدا می‌کند و این بیش‌تر در کف دست و پا صادق است. در این بیماران، علائم سیستمیک مثل کسالت و علائم شبیه آنفوانزا و آرترالژی یا درد مفصل وجود دارد. این کپیر در محل‌هایی از بدن که لباس تنگ باشد و یا فشار روی پوست باشد مانند محل جوراب ایجاد می‌شود. بسیاری از این افراد دارای کپیر مزمن ایدیوپاتیک هستند و مردان دو برابر زنان گرفتار می‌شوند. متوسط سن بیماران ۲۰ سال است و متوسط طول مدت بیماری ۹-۶ سال است. کپیر فشاری تاخیری در روی پوست با پوشیدن لباس تنگ، در دست‌ها بعد از چکش کاری زیاد، در پاها بعد از قدم زدن و در باسن بعد از نشستن طولانی روی می‌دهد و به‌طور کلی هر نوع فشاری که قابل ملاحظه باشد می‌تواند سبب کپیر فشاری گردد. تست تشخیصی این نوع کپیر با آویزان کردن یک وزنه ۸ کیلویی در ران فرد است که بعد از چند دقیقه سبب کپیر می‌شود، بهترین اقدام در این نوع کپیر اجتناب از فشار بر روی بدن می‌باشد (۱۳،۱۱،۲).

کپیر ناشی از آب

این نوع کپیر نادر است. هر نوع آبی با هر درجه حرارت وقتی با بدن تماس پیدا کند سبب کپیر می‌شود و درجه حرارت آب در این نوع کپیر دخیل نیست. در این مورد معمولاً تورم کوچک شبیه کپیرهای کولینرژیک ایجاد می‌گردد که به دنبال تماس با آب باعث آزاد شدن هیستامین و علائم کپیر می‌گردد (۱۳،۱۱،۲).

شدید ایجاد کند. در این گونه موارد بیماران با شروع علائم بعد از فعالیت کردن باید فعالیت خود را قطع کنند تا از بروز علائم شدیدتر جلوگیری کنند. همچنین بهتر است در نوع دوم آن، حداقل ۲ ساعت قبل و یا ۲ ساعت بعد از فعالیت از خوردن غذاها خودداری کنند. از نظر بالینی تفاوتی بین این دو وجود ندارد (۱۳،۱۱،۲).

سندرم های همراه با کھیر

سندرم Shnitzler: در این سندرم علائم کھیر مزمن، تورم های پوستی غیرخارش دار مکرر، تب متناوب، درد استخوان، درد مفاصل، تورم مفاصل، افزایش ESR، اختلال در ایمنوگلوبولین M دیده می شوند. بعضی اعتقاد به یک نوع واسکولیت در این سندرم دارند و در بیوپسی پوست افزایش تعداد سلول های پلی مورفونوکلئوس و لوکوسیتوکلایا دیده می شود (۲۲،۲۱).

سندرم مکل - ولس (Muckle-wells): بیماری خود التهابی با موتاسیون در ژن سندرم خود التهاب ناشی از سرما که یک سندرم نادر با علائم کھیر، درد مفاصل، کاهش شنوایی پیشرونده حسی - عصبی و آمیلوئیدوزیس می باشد (۲۴،۲۳،۱).

پاپول ها و پلاک های کھیری خارش دار در حاملگی: Pruritic Urticarial Papules and Plaques of Pregnancy (PUPPP) ضایعات چند شکلی پوستی در حاملگی هستند که شایع ترین اختلال پوستی در حاملگی است. اغلب ضایعات، کھیری شکل هستند و در تنه انسان ها خصوصا در محل خط های حاملگی یا استریا دیده می شوند. در سه ماهه سوم حاملگی بهتر می شوند و این بیماری باید از پمفیگوئید حاملگی و موارد مشابه آن افتراق داده شود (۲۶،۲۵).

کھیر های واسکولیتی

افتراق بالینی آن ها از کھیر مزمن مشکل است. در این نوع کھیر ضایعات پوستی معمولا بیش از ۲۴ ساعت در محل خود باقی می مانند. اغلب با سوزش و درد همراه هستند و خارش هم ممکن است وجود داشته باشد. در

اندام های تحتانی یعنی پاها بارزتر هستند و به همراه ضایعات یا پس از آن ضایعات پورپوریک یا پتی شی که خونریزی های زیر جلدی هستند ممکن است روی دهد. پیگمان هموسیدرین بیش از حد تجمع می یابد و پوست پر رنگ تر می شود. اصولا واسکولیت کھیری نادر است و حدود ۱/۱ تا ۱ درصد تمام کھیر های مزمن را شامل می شود. در آمریکا شیوع آن نیم در ۱۰۰ هزار شخص در سال می باشد. این نوع کھیر بیش تر در بالغین و خانم ها دیده می شود (۲۷،۷). علائم احتمال کھیر واسکولیتی شامل درد مفاصل، تورم مفاصل، آرتریت، کاهش وزن، احساس سرما و یا گرما، درد شکم، تب و درد استخوان است که می تواند بیانگر لوپوس شوگرن، درماتومیوزیت، پلی میوزیت و بیماری استیل باشند (۷). در آزمایش های فرد ممکن است افزایش سلول های سفیدخون، میزان سدیمانتاسیون وجود داشته باشد. این نوع کھیرها در بیماری هایی مثل لوپوس سیستمیک، سندرم واسکولیت کھیری با کاهش کمپلمان، سندرم شوگرن و یا کرایوگلوبولینمی توام دیده می شوند. بیماری هنوخ شوئن لاین از علت نسبتا شایع کھیر واسکولیتی است. بیوپسی پوستی کھیر زمانی انجام می شود که کھیر با علائمی مثل تب، ضایعات پوستی دردناک، درد مفاصل، افزایش ESR، ضایعات پتی شی و پورپورایی و حتی ضایعاتی که بیش از ۲۴ ساعت دوام داشته باشند (۲۹،۲۸،۴).

علل

متاسفانه تاکنون علت اغلب کھیر های مزمن ناشناخته است. اطلاعات اخیر نشان می دهد که ۳۰ تا ۵۰ درصد کھیرها، به علت اتوایمونیتی ایجاد می شوند که به واسطه آنتی بادی علیه رسپتور یا بدنه IgE تولید می شوند، می باشد. در این بیماران تست سرمی اتولوگ در پوست مثبت است یعنی با تزریق سرم به داخل پوست سبب کھیر می شود. در کودکان فقط ۴ درصد کھیر های مزمن ناشی از آنتی بادی های ضد تیروئید است، ولی اغلب عملکرد تیروئید نرمال است (۱۸،۲۱). علل دیگر کھیر که با تحریک مستقیم

اتوایمون شود. در خون این افراد آنتی‌بادی‌های ضد این میکروب بالا می‌رود. البته اثبات تقریباً قطعی این عفونت با تست‌های دقیق‌تر دیگر مثل تست اوره آز تنفسی و یا اندوسکوپی معده و نمونه‌برداری از آن امکان‌پذیر است. در بسیاری از مطالعات نشان داده شده است که درمان مناسب آن سبب بهبودی کبیر می‌گردد. به هر حال باید یادآوری گردد که درمان اختلالات تیروئید و عفونت معده با هلیکوباکتر پیلوری در افراد از بهبودی کامل تا عدم پاسخ متفاوت است. اگرچه بدخیمی‌ها می‌توانند سبب کبیر گردند اما این که کبیر سبب افزایش و یا کاهش بدخیمی‌ها می‌شود هنوز ارتباط مشخصی وجود ندارد. بین کبیر مزمن و عفونت‌های پنهان مثل آبه دندان یا عفونت قارچی کاندیدیازیس دستگاه گوارش ارتباطی پیدا کرده‌اند و با درمان درست و مناسب آن‌ها بهبودی نیز در کبیر دیده می‌شود (۳۲،۷). انگل‌های روده‌ای مثل استرانتزیلونیدوزیس گاهی اوقات سبب کبیر مزمن می‌شود. عفونت‌های ویروسی مثل هپاتیت‌های B، C، مونونوکلئوزیس عفونی، سایتمگالو ویروس و ایدز نیز می‌توانند با کبیر مزمن همراه باشند (۳۳،۲۰۱). فاکتورهای ژنتیک نقش مهمی در کبیرهای مزمن دارند. کبیر در فامیل‌های درجه اول شیوع بیشتری دارد و افرادی که دارای HLA-DR4 و HLA-D8q هستند بیش‌تر دچار کبیر می‌گردند. HLA-DR4 با کبیر مزمن اتوایمون ارتباط قوی‌تری دارد (۳۴). در بعضی از موارد بیماری سیلیاک می‌تواند سبب کبیر مزمن گردد که با رژیم فاقد گلوتن بهبودی حاصل می‌شود. در جدول شماره ۲، یک نوع طبقه‌بندی کبیر بیان شده است.

سلول‌های بدن بدون علت ایمنونولوژیک ایجاد می‌شود، تغییرات پروستاگلاندین با مصرف NSAID مثل آسپرین، آلرژن‌های کاذب غذایی و تغییرات برادی کینین با مصرف مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین است (۱۱،۲). آلرژن‌های غذایی و مواد افزودنی در آن، در ایجاد کبیر حاد نقش بارزتری دارند اما در کبیر مزمن نقش اندکی داشته و البته در واکنش‌های آلرژیک کاذب گاهی نقش دارند. علی‌رغم این نقش اندک، بیماران باید در صورت اثبات حساسیت به هر نوع غذا باید از آن اجتناب کنند. نحوه شناسایی این افراد این است که با خوردن یک ماده غذایی معمولاً در مدت نیم ساعت علائم حساسیتی در آن‌ها ظاهر می‌شوند. گاهی اوقات تماس با غذا و حتی استنشاق بخارات غذا در هنگام پخت و پز نیز می‌تواند سبب حساسیت و کبیر گردند (۳۱،۳۰). بیماری‌های تیروئید مثل تیروئیدیت هاشیماتو و بیماری گریوز هر دو سبب کبیر مزمن می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مثل آنتی تیروگلوبولین و آنتی پراکسیداز در ۲۷ درصد کبیرهای مزمن یافت شده‌اند. در حدود ۱۰ درصد این بیماران اختلال عملکرد تیروئید دارند ولی اکثر آن‌ها عملکرد تیروئید مثل T4 و TSH نرمال است. نشان داده شده است که مصرف داروهای تیروئید مثل لو تیروکسین سبب بهبودی قابل ملاحظه‌ای در بیماران خواهد شد. بیماری‌های دیگری که با اختلالات اتوایمونیتهی سبب کبیر مزمن می‌شوند شامل تیلیگو یا برص، دیابت ملیتوس، بیماری روماتیسمی، آرتریت روماتوئید و آنمی پرنیسیوز هستند. عفونت معده با میکروب هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند سبب کبیر مزمن

جدول شماره ۲: علل و مکانیسم ایجاد کبیر همراه با نمونه‌هایی از بیماری‌های مربوطه

مثال‌های آن	مکانیسم ایجادکننده کبیر	علت کبیر
تیروئیدیت اتوایمون (التهاب تیروئید)	ناشناخته	ناشناخته (۴۰-۵۰ درصد را شامل می‌شود)
فعالیت، سرما، گرما، فشار، آب، آفتاب، درموگرافیس	اتوآنتی‌بادی IgG علیه رسته‌ور یا خود IgE	اتوایمون
مهارکننده ACE و NSAIDs	تحریک مستقیم سلولی	محرک‌های فیزیکی
انگل، هپاتیت B و C، ویروس‌ها، عفونت EBV	کاهش کینین و افزایش لوکوترین	داروها
لانکس (دستکش‌ها)، حیوانات، گرده گیاهان، غذا	فعال کردن کمپلمان و تشکیل کمپلکس ایمنی	عفونت
موارد مخدر، هورمون آدرنوکورتیکواستروئید	پیوند با IgE	آلرژی
واسکولیت کبیری	اثر مستقیم روی سلولی	عوامل محرک مستقیم
سالیپلات‌ها	التهاب عروق، رسوب کمپلمان و ایمنونوگلوبولین	واسکولیت
	ناشناخته	افزودنی‌های غذایی

عکس برداری رنگی به کار می رود. افزودنی های غذایی (رنگ ها و مواد شیمیایی آروماتیک) نیز سبب تحریک و تشدید کھیر می شوند (۷).

۳. سیگار می تواند سبب کھیر در افراد گردد.

مواردی دیگری که می توانند در ایجاد و تشدید کھیر نقش داشته باشند.

۱. عفونت ها مثل استرپتوکوک، هپاتیت های A، B و C، هرپس سیمپلکس، سینوزیت مزمن، عفونت قارچی پوست، گاستروانتریت یا التهاب دستگاه گوارش مزمن با انترو ویروس، عفونت هلیکوباکتر پیلوری و انگل ها (۲۰).
۲. علل هورمونی: اختلالات تیروئید (البته بخشی از مکانیسم اثر آن از طریق اتوایمون می باشد)
۳. علل فیزیکی: شامل گرما، سرما و ...
۴. عوامل روحی و روانی مثل استرس و افسردگی می توانند سبب کھیر گردند (۲۰، ۳۵).
۵. الکل (۷).
۶. آلرژن های هوایی در ایجاد و تشدید کھیر حاد و مزمن نسبت به سایر بیماری های آلرژیک مثل آسم و رینیت آلرژیک نقش کم تری دارند (۳۱).

کھیر پاپولار

ضایعات کھیری برجسته و قابل لمس که در موارد شدید حتی به شکل تاول نیز در می آید که علت آن گزش حشرات است و در کودکان با سن کم تر، شایع تر است. ماده لاتکس که در دستکش ها به خصوص دستکش های جراحی به کار رفته است، سبب حساسیت می گردد، به خصوص در کودکانی که سابقه جراحی مکرر دارند و یا بیماری مزمن کلیوی دارند که نیاز به سونداژ مکرر ادراری دارند (۳۶، ۳۷).

تشخیص

اساسا تشخیص کھیر و علت آن با گرفتن یک شرح حال مناسب و معاینه بالینی بیمار صورت می گیرد.

علل کھیر که به شکل های دیگری تقسیم بندی می گردد شامل، تحریک سلول ها با واسطه IGE (آلرژیک)، تحریک سلول ها بدون واسطه IGE (غیر آلرژیک) و مواردی دیگری که می تواند در ایجاد و تشدید کھیر نقش داشته باشند، می باشد.

تحریک سلول ها با واسطه IGE (آلرژیک)

۱. داروها: هر دارویی می تواند سبب کھیر شود. داروها بیش تر سبب کھیر حاد می شوند و همچنین باعث تحریک و تشدید کھیر مزمن می گردند. بعضی از آن ها همانند پنی سیلین ها، سفالوپورین ها، سولفانامیدها، سالیسیلات ها، NSAIDs، باربیتورات ها، آفتامین ها، آتروپین، هیدرلازین، انسولین و فراورده های خونی می باشند. شروع کھیر بعد از ۱ تا ۲ ساعت الی ۱۵ روز بعد از خوردن داروها اتفاق می افتند (۲۰).
۲. غذاها: تمام غذاها و مواد افزودنی می توانند سبب کھیر گردند. شایع ترین ها شامل شیر، تخم مرغ، بادام ها، تخمه، غذاهای دریایی، گوجه فرنگی، رنگ های آزو- مشتقات بنزوئیک اسید می باشد که معمولا ۱ تا ۲ ساعت بعد از خوردن کھیر اتفاق می افتد. در کودکان بیش تر مطرح است و در کھیر حاد، نقش آن در کھیر مزمن زیر سوال است (۲۰).
۳. گزش ها
۴. تماس با لاتکس
۵. آلرژن های تنفسی مثل گرده گیاهان که سبب کھیر می گردند.

تحریک سلول ها بدون واسطه IGE (غیر آلرژیک)

۱. داروها: مواد مخدر و مورفین، مپریدین، پلی میکسین B، اسیداستیل سالیسیک و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در ۲۵ تا ۵۰ درصد موارد سبب تحریک و تشدید کھیر مزمن خودبخودی می گردند (۷).
۲. غذاها: پنیر کهنه، شراب قرمز که حاوی هیستیدین می باشد که هیستامین است. مواد حاجب به اشعه که در

همچنین آلرژن‌های محیطی مثل گرده گیاهان مناسب هستند. باید توجه داشت که تست پوستی مثبت برای غذا و آلرژن‌های هوایی اگر چه در کپیر مزمن به‌طور شایع دیده می‌شود ولی ارتباط بین آن‌ها و بروز کپیر اندک است. بنابراین نیازمند تفسیر دقیق توسط آلرژیست می‌باشد.

۲. برای بررسی اختلال تیروئیدی تست‌هایی مثل T4، TSH، آنتی‌پراکسیداز و آنتی تیروگلوبولین انجام می‌شود.

۳. آزمایش مدفوع برای ارزیابی انگل‌ها در صورت وجود ایوزینوفیلی و علائم گوارشی

۴. آزمایش ANA جهت ارزیابی اولیه اختلالات روماتیسمی به کار می‌رود.

۵. تست‌های کراتینین و آزمایش ساده و کشت ادرار برای ارزیابی اختلالات و عفونت کلیوی صورت می‌گیرد.

۶. آزمایش‌های خونی CBC، ESR، CRP در موارد روتین و وجود التهاب و واسکولیت‌ها به کار می‌روند.

۷. تست استاندارد برای حساسیت غذایی بدین شکل می‌باشد که غذای احتمالی مشکوک ابتدا به مدت ۲ هفته از رژیم غذایی حذف می‌شود و سپس مقدار کمی از آن خورده می‌شود و به مدت کوتاهی در مدت نیم تا یک ساعت دچار علائم کپیر و سایر مشکلات حساسیتی می‌گردند. اگر به آن ماده غذایی آلرژی داشته باشند. باید متذکر شویم که اگر فردی سابقه حساسیت شدید (شوکه) به یک ماده غذایی و یا هر ماده دیگری را دارد نباید این تست را انجام دهد و کلاً از مصرف آن ماده غذایی به هر میزانی که باشد باید جدا خودداری کند (۱، ۲، ۱۱).

۸. تست‌هایی که برای کپیرهای فیزیکی به کار می‌روند به اشکال زیر می‌باشد (۲، ۱۱).

کپیر سرد: گذاشتن یک قالب یخ روی پوست می‌باشد. البته تست‌های آگلوتینین سرد، کرایوگلوبولین و کرایوفیبرینوژن نیز برای رد بعضی از علل دیگر کپیر

در شرح حال به مواردی چون، زمان شروع، شکل، تعداد، اندازه و مدت ضایعات، وجود آنژیوادم، درد در مفاصل و استخوان، تب، درد شکم، سابقه فردی و خانوادگی کپیر و آنژیوادم، تحریک با عامل فیزیکی و فعالیت، ایجاد کپیر در آخر هفته، سیکل قاعدگی، تعطیلات، مسافرت، ارتباط کپیر با غذا و دارو، وجود عفونت و بیماری‌های دیگر، فعالیت‌های اجتماعی و شغلی، پاسخ به درمان، اقدامات تشخیصی قبلی، توجه می‌شود (۳۸). بررسی بیش‌تر و آزمایش براساس نوع کپیر و موارد خاص صورت می‌گیرد. برای کپیرهایی که حاد هستند یعنی کم‌تر از ۶ هفته طول بکشد و غیر واسکولیتی باشند، معمولاً نیازی به بررسی بیش‌تر نمی‌باشد. اگر کپیر با علائمی مثل تب، درد مفصل یا استخوان و کسالت همراه باشد بیماری‌های خود التهابی مطرح می‌شوند و ضایعات کپیری که در محل بیش از ۲۴ ساعت پایدار هستند جهت تایید یا رد واسکولیت نیازمند بیوپسی هستند (۲). برای کپیرهای مزمن با علت ناشناخته تست‌هایی مثل آزمایش ساده خون CBC و ESR به همراه بررسی اختلالات تیروئید و میکروب گوارش هلیکوباکتر پیلوری انجام می‌شود (۳۹).

تست‌های روتینی که برای همه بیماران دارای کپیر مزمن انجام می‌شود شامل، Full Blood Count (CBC)، ESR (erythrocyte sedimentation rate) و C-reactive protein (CRP) می‌باشد. سطح پلاسما می‌دی دایمر در کپیر مزمن فعال بالاست که با درمان اومالیزوماب کاهش می‌یابد و این که در همه بیماران ارزیابی شود مورد ابهام است (۳۸).

تست تشخیصی آنژیوادم ارثی بررسی C3، C4 و مهارکننده C1 می‌باشد که در این بیماران کاهش پیدا می‌کند (۲).

به‌طور مختصر تست‌هایی که در تشخیص انواع کپیرها به کار می‌روند به شرح زیر است.

۱. تست‌های پوستی و یا آزمایش خون (RAST) که برای شناسایی غذا، داروها، گزش زنبور و لاتکس و

سرما صورت می‌گیرد. اگر کرایوگلوبولین مثبت باشد هپاتیت مزمن یا بدخیمی باید بررسی گردند. در ضمن برای این نوع کهنیر تست‌های CBC، ESR، CRP انجام می‌شود (۲).

کهنیر گرما: استفاده یک منبع گرمازا که بر روی پوست صورت می‌گیرد.

کهنیر آفتاب: از امواج نورانی با طول موج‌های متفاوتی به کار می‌روند.

کهنیر درموگرافیسیم: با یک فشار ساده روی پوست با یک آبسلانگ یا نوک انگشت صورت می‌گیرد. در ضمن برای این نوع کهنیر تست‌های CBC، ESR، CRP نیز انجام می‌شود (۲).

کهنیر فشاری تاخیری: آویزان کردن یک وزنه به میزان $1/5 - 2/0$ kg/m² برای حدود ۱۰ دقیقه روی بدن کهنیر ارتعاشی: انجام و ایجاد لرزش توسط وسایل ایجاد کننده آن مثل ویراتور

کهنیر آب: تماس پوست با آب یا پارچه خیس شده انجام می‌شود.

کهنیر کولینرژیک: فعالیت و ورزش کردن و یا استفاده از دوش آب گرم در تشخیص آن کمک می‌کند.

تست پوستی سرمی اتولوگوس (ASST) جهت مشخص شدن علل اتوایمونیتی استفاده می‌شود (۱، ۲، ۱۱، ۱۳).

درمان

درمان اساسی در کهنیر شناخت علت آن و اجتناب کردن و یا در موارد لزوم درمان بیماری زمینه‌ای است. دارو درمانی از درمان‌های اساسی حمایتی و علامتی در کهنیر می‌باشد (۳۸، ۳۹).

۱. آموزش مناسب بیماران از اهمیت بالایی برخوردار است. پرهیز کردن از عوامل محرک مثل گرمای بالا، استرس و الکل، عدم مصرف مواد دارویی مثل اسید سالیسیلات، NSAIDs مثل آسپرین، بروفن، دیکلوفناک، ایندومتاسین، مهارکننده‌های ACE می‌باشند. در بسیاری از موارد علت بیماری نامشخص است و سیر بیماری نیز

متغیر می‌باشد و بنابراین پرهیز کردن نیز اهمیتی پیدا نمی‌کند.

۲. از داروهای مختلفی که در درمان کهنیر به کار می‌روند آنتی‌هیستامین‌ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار هستند. داروهای جدیدتر آنتی‌هیستامینی مثل ستریزین حتی اثر ضدالتهابی نیز دارند. این داروها مخصوصاً سبب کاهش خارش و کاهش تعداد و شدت کهنیرها می‌گردند. در اکثر بیماران آنتی‌هیستامین‌ها سبب بهبودی کامل کهنیر می‌شوند. اما گاهی اوقات بهبودی نسبی و یا عدم بهبودی وجود دارد. باید توجه داشت که گاهی اوقات یک داروی آنتی‌هیستامین به تنهایی ممکن است موثر نباشد ولی وقتی که با دوز مناسب و یا با دیگر داروهای این گروه با هم به کار روند اثر بسیار موثرتری دارند. اصولاً داروهای ضد حساسیت اگر روزانه و به‌طور مرتب و منظم به کار روند اثر بسیار بهتری دارند تا این که به شکل متناوب و موردی به کار روند (۴۰).

آنتی‌هیستامین‌های نسل اول یا قدیمی شامل هیدروکسی‌زین، دیفن‌هیدرامین، سیپرهپتادین و کلرفیرامین و پرومتازین هستند که در گذشته مورد استفاده تمام بیماران بوده است. اما امروزه با داروهای جدیدتر کم‌تر به کار می‌روند. یکی از مضرات این داروها اثرات خواب‌آلودگی و ضد کولینرژیک مثل احتباس ادرار، تاکی کاردی، یبوست، تپش قلب و خشکی دهان می‌باشند. اما این داروها برای اضافه کردن به داروهای جدیدتر و یا در کودکان کم سن و سال که در منزل هستند مناسب هستند. گاهی اوقات اثرات خواب‌آلودگی این داروها با گذشت زمان کم‌تر می‌شود (۴۳-۴۱).

یادآوری می‌گردد که پرومتازین را به علت عوارض احتمالاً قلبی در سنین کم‌تر از ۴ تا ۵ سالگی استفاده نگردد. آنتی‌هیستامین‌های جدیدتر شامل ستریزین، لووستریزین، دسی لوراتادین، فکسوفنادین، اباستین و میزولاستین می‌باشند. مهمترین خاصیت و مزیت آن‌ها عدم خواب‌آلودگی و اثرات ضد کولینرژیک می‌باشند. دس لوراتادین از لوراتادین گرفته میشود و اثرات

مناسب‌تری دارد. ستریزین از هیدروکسی‌زین گرفته می‌شود و لووستریزین از ستریزین قویتر است (۱۱،۹).

یادآوری می‌گردد که بعضی از این دارو ها مثل ستریزین ممکن است در بعضی افراد سبب اثرات خواب آلودگی گردد. آنتی‌هیستامین‌های دیگری وجود دارند که معمولاً در بیماری‌های گوارشی مثل التهاب و زخم معده و اثنی‌عشر به کار می‌روند که شامل سایمتیدین، رانیتیدین، نیتراپیدین و فاموتیدین هستند. این داروها در درمان کبیر نیز مناسب هستند به شرطی که به دیگر آنتی‌هیستامین‌های گفته شده اضافه شوند، اگر آن‌ها به تنهایی به کار روند نه تنها اثری ندارند بلکه باعث تشدید علائم نیز می‌گردند و کبیر را بدتر می‌کنند. بنابراین زمانی که بیماری به آنتی‌هیستامین‌های قبلی پاسخ ندهد این داروها به آن‌ها اضافه می‌گردند و به شکل توام به کار می‌روند. داروهای دیگری که در بعضی از موارد در صورت عدم پاسخ به داروهای قبلی به کار می‌روند شامل، ضد افسردگی، کورتیکواستروئیدها، مهارکننده‌های کلسیم، لووتیروکسین، ضد لوکوترین‌ها و می‌باشند. ضد لوکوترین‌ها از جمله داروهای نسبتاً جدیدتری هستند که امروزه نسبتاً به‌طور شایع در بیماری‌های آلرژیک به کار می‌روند که شامل مونته‌لوکاست، زفیرلوکاست، زیلوتن و پیران‌لوکاست می‌شوند. این داروها به تنهایی و یا با سایر آنتی‌هیستامین‌ها و داروهای دیگر مورد استفاده قرار می‌گیرند. این داروها تقریباً داروهای خوب و بی‌خطری هستند و حتی از عوارض کبیری ناشی از داروهای NSAIDs مثل اسپرین، دیکلوفناک، پروفن و ایندومتاسین جلوگیری می‌کنند. این داروها در کودکان بالای ۴ سال نیز قابل استفاده هستند.

اومالیزوماب یا زولیر یک مونوکلونال آنتی‌بادی ضد ایمونوگلوبولین ای آزاد است که در صورت عدم پاسخ به داروهای آنتی‌هیستامین با دوز ۴ برابر استفاده می‌شود (۱۳،۱۱،۲،۴۴-۴۶).

داروهای ضد افسردگی: یکی از این داروها دوکسپین (Doxepin) می‌باشد که دارای اثر ضد هیستامین بوده و

اثرات نسبتاً خوبی دارد. البته به خاطر اثر خواب آلودگی این دارو برای شب‌ها تجویز می‌گردد و با داروهای مثل سایمتیدین، رانیتیدین و سیکلوسپورین با احتیاط به کار می‌رود.

در مواردی که کبیر مزمن همراه با افسردگی وجود داشته باشد، این دارو اثرات بارزتری دارد. میرتازپین نیز از داروهای این گروه است، اثرات مشابه دارد (۱۳،۱۱،۲). کورتیکواستروئیدها: در موارد خیلی شدید و حاد که تهدیدکننده زندگی افراد می‌باشد از یک دوره کوتاه کمتر از یک هفته استفاده می‌گردد. این داروها را نباید طولانی‌تر استفاده کرد چون دارای عوارض جدی و شدیدی مثل افزایش فشارخون، افزایش قندخون، پوکی استخوان، زخم معده، ناراحتی چشمی و افزایش عفونت می‌باشد و باید تحت نظر و مراقبت پزشکی با تجربه قرار داشته باشند. به دلایل فوق باید از داروهای رده اول که اثرات خوبی دارند و در عین حال عوارض ندارند آنتی‌هیستامین‌ها هستند، در درمان کبیر استفاده شود. از داروهای استروئیدی می‌توان به بتامتازون، دگزامتازون، پردنیزولون نام برد. داروهای مسدودکننده کلسیم مثل نیفیدپین که باعث کاهش خارش و کبیر در بیماران با کبیر مزمن می‌گردند که این دارو را می‌توان به تنهایی یا با سایر آنتی‌هیستامین‌ها به کار برد و در مواردی که بیماران همراه با کبیر دارای افزایش فشارخون هستند مناسب است (۴۰).

در نهایت داروهای که بندرت در موارد خاص و ضروری به کار می‌روند شامل سیکلوسپورین، تاکرولیموس، متوترکسات، سیکلوفسفاماید و ایمونوگلوبولین وریدی (IVIG) است. اغلب این داروها در بیماران با کبیر اتوایمون به کار می‌روند. داروها و درمان‌های دیگر شامل پلاسما فورزیس، کلشی سین، داپسون، آلبوتروپول، تربوتالین، ترانکسامیک اسید، سولفاسالازین، هیدروکسی کلروکین و حتی وارفارین هستند. تمام این داروها بندرت و در شرایط ویژه کاربرد دارند و هر کسی نباید آن‌ها را استفاده کند (۱۳،۱۱،۲).

درمان کپیر براساس راهنماهای موجود از آنتی هیستامین‌ها شروع و به داروهای ایمونو ساپرسور ختم می‌شوند. در غالب راهنماها داروی اومالیزوماب در خط سوم درمانی می‌باشد اما با توجه به گران بودن آن و در دسترس بودن کم‌تر آن نویسنده آن را در خط چهارم درمانی قرار داده است (جدول شماره ۳) (۴۷).

جدول شماره ۳: درمان پلکانی کپیر حاصل جمع بندی نویسنده

برای بیماران ایرانی

درمان اساسی	اجتناب از عوامل محرک
مرحله اول	آنتی هیستامین نسل دوم (یک دارو)، در صورت عدم پاسخ برای ۲ تا ۴ هفته به مرحله دوم بروید.
مرحله دوم	افزایش دوز آنتی هیستامین نسل دوم تا ۴ برابر؛ در صورت عدم پاسخ برای ۲ تا ۴ هفته یا زودتر به مرحله سوم بروید.
مرحله سوم	یکی یا بیشتر از یکی از موارد زیر را در نظر داشته باشید: - اضافه کردن آنتی هیستامین نسل دوم دیگر - اضافه کردن آنتی هیستامین اج ۲ بلوکر - اضافه کردن آنتی لوکوترین - اضافه کردن آنتی هیستامین نسل اول در موقع خواب؛ در صورت عدم پاسخ به مرحله سوم بروید.
مرحله چهارم	اضافه کردن اومالیزوماب؛ در صورت عدم پاسخ برای ۶ ماه یا زودتر به مرحله پنجم بروید.
مرحله پنجم	اضافه کردن داروهای زیر: - سیکلوپورین - داروهای ضد التهابی دیگر - ایمونوساپرسور یا بیولوژیک‌ها

از نظر آینده‌نگری کپیر به اشکال مختلف دارای سرنوشت هستند. اغلب عاقبت خوبی دارند و بعد از گذشت مدت زمان کم رنگ و بهبود می‌یابند. درصدی از آن‌ها عود و برگشت دارند و ندرتا ممکن است با واکنش شدید مثل احساس خفگی، تنگی نفس و افت فشارخون یعنی آنافیلاکسی همراه گردد (۱۱،۲). به هر

حال باید یادآوری گردد که بندرت این واکنش‌های شدید با مرگ و میر نیز همراه می‌گردد. در مواردی که تورم بدن بدون کپیر ایجاد می‌گردد باید به فکر آنژیوادم ارثی که به علت کاهش و یا عملکرد نادرست C1INH ایجاد می‌کند، بود و در خون آن‌ها کاهش C4 در تمام موارد وجود دارد. باید متذکر گردد که کپیرهای اتوایمون نسبت به انواع ناشناخته از شدت بیش‌تری برخوردار هستند و نسبت به درمان مقاومت بیش‌تری دارند. وسعت و گستردگی ضایعات کپیری در این موارد بیش‌تر است. علائم بالینی مثل خارش و علائم عمومی بیش‌تر است اما سطح Ige پایین‌تر است. در این گونه کپیرها ممکن است نیاز به داروهای ساپرس کننده ایمنی وجود داشته باشد. کپیر بیماری شایع پوستی خارش دار می‌باشد که به دو نوع حاد و مزمن طبقه‌بندی می‌گردد. در موارد حاد که شایع‌تر می‌باشد، علت‌های متعددی از جمله عفونت، دارو، غذا و گزش دارد و اغلب خود محدود شونده است. کپیر مزمن با شیوع کم‌تر که در اغلب موارد علت آن ناشناخته می‌باشد. تشخیص کپیر در اغلب موارد با شرح حال و معاینه بالینی داده می‌شود و در موارد خاصی نیاز به بررسی بیش‌تر با آزمایشات خونی و یا تست پوستی می‌باشد. درمان اساسی کپیر اجتناب از عامل آن می‌باشد. داروها که در اغلب موارد آنتی هیستامین‌ها هستند در بهبود بیماری موثراند.

References

- Radonjic Hoesli S, Hofmeier KS, Micalletto S, Schmid Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and angioedema: an update on classification and pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54(1): 88-101.
- 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): 1393-1414.
- Mehrinejad SA, Jalili M, Ghaffari J. Comparison between psychological traits of patients with various atopic allergic diseases and healthy volunteers: A case-control study. *Indian J Allergy Asthma Immunol* 2013; 27(1): 42-46 (Persian).
- Fine LM, Bernstein JA. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016; 8(5): 396-403.
- Ghaffari J, Charati Y, Zamanfar D, Sadogh A. Evaluation of the Quality of life in patients with chronic urticaria. *Journal of*

- Mashhad University of Medical Sciences 2014; 57(4): 622-628 (Persian).
6. Fricke J, Ávila G, Keller T, Waller K, Lau S, Maurer M, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta analysis. *Allergy* 2020; 75(2): 423-432.
 7. Greiwe J, Bernstein JA. Approach to the Patient with Hives. *Med Clin North Am* 2020; 104(1): 15-24.
 8. Lavery WJ, Bernstein JA. Acute and Chronic Urticaria. In: Mahmoudi M, Craig T, Ledford D. (eds) *Allergy and Asthma*. Springer, Cham, 2018.
 9. Papadopoulos NG, Zuberbier T. The safety and tolerability profile of bilastine for chronic urticaria in children. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 55. doi: 10.1186/s13601-019-0294-3.
 10. Jankowska Konsur A, Reich A, Szepietowski J; Polish Chronic Urticaria Working Group. Clinical characteristics and epidemiology of chronic urticaria: a nationwide, multicentre study on 1091 patients. *Postepy Dermatol Alergol* 2019; 36(2): 184-191.
 11. Ghaffari J, Farid Hossaini R, Rafatpanah H, Jabbari Azad F, Shahmohammadi S. Chronic urticaria in children: Etiologies, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *J Pediatr Rev* 2013; 1(2): 55-68 (Persian).
 12. Hosseini Farahabadi S, Tavakkol Afshari J, Ganjali R, Rafatpanah H, Ghaffari J, Farid Hosseini R. Association between the polymorphism of TGF-beta1 gene promoter (-509C>T) and idiopathic chronic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; 5(3): 109-113 (Persian).
 13. Guo C, Saltoun C. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 437-440.
 14. Lu W, Chen B, Wang C, Yang X, Zhou C. Serum amyloid A levels in acute and chronic urticaria. *An Bras Dermatol* 2019; 94(4): 411-415.
 15. Hollis K, Proctor C, McBride D, Magdalena Balp M, McLeod L, Hunter S, et al. Comparison of Urticaria Activity Score Over 7 Days (UAS7) Values Obtained from Once-Daily and Twice-Daily Versions: Results from the ASSURE-CSU Study. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19(2): 267-274.
 16. Seo JH, Kwon JW. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Korean J Intern Med* 2018; 34(2): 418-425.
 17. Kolkhir P, Pogorelov D, Darlenski R, Caminati M, Tanno LK, Le Pham D, et al. Management of chronic spontaneous urticaria: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2018; 11(1): 14.
 18. Ghafari J, Kosarian M, Nazari Z, Nabavi M. Relation between chronic urticaria and thyroid autoimmunity. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2008; 18(63): 66-72 (Persian).
 19. Ghaffari j, Farid R, Nazari Z, Jabbari Azad F. Helico bacter Pylori (HP) infection and chronic urticarial. *World Allergy Organization Journal*. 2007 DOI: 10.1097/01.WOX.0000301770.37653.0c. (Persian).
 20. Kayiran MA, Akdeniz N. Diagnosis and treatment of urticaria in primary care. *North Clin Istanb* 2019; 6(1): 93-99.
 21. Baican C, Deleanu D, Dima D, Candrea E, Baican A, Dănescu S. Delayed diagnosis of schnitzler syndrome, an autoinflammatory disease. *Human and Veterinary Medicine* 2019; 11(2): 61-65.
 22. Solís Marquínez MN, García Fernández E, Morís de la Tassa J. Periodic fever: From Still's disease to Muckle-Wells syndrome. *Reumatol Clin* 2019; 15(5): e39-e40.

23. Williams R, Hawkins P, Lane T. Recognising and understanding cryopyrin-associated periodic syndrome in adults. *Br J Nurs* 2019; 28(18): 1180-1186.
24. Tran TA. Muckle-Wells syndrome: clinical perspectives. *Open Access Rheumatol* 2017; 9: 123-129.
25. Chouk C, Litaïem N. Pruritic Urticarial Papules And Plaques Of Pregnancy (PUPPP). *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.*
26. Kim EH. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy occurring postpartum treated with intramuscular injection of autologous whole blood. *Case Rep Dermatol* 2017; 9(1): 151-156.
27. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 458-466.
28. Sjöwall C, Mandl T, Skattum L, Olsson M, Mohammad AJ. Epidemiology of hypocomplementaemic urticarial vasculitis (anti-C1q vasculitis). *Rheumatology (Oxford)*. 2018; 57(8): 1400-1407.
29. Anderson M, Chu T, Mauskar MM. Urticaria, urticarial vasculitis, angioedema, and related diseases. *Curr Derm Rep* 2018; 7: 190-197.
30. Ghaffari J, Mohammadzadeh E, Mahdavi MR. Skin Prick Test with Aeroallergens in Patients with Chronic Urticaria. *J Babol Univ Med Sci* 2012; 14(2): 66-72 (Persian).
31. Ghaffari J. Prevalence of aeroallergens in skin test of asthma, allergic rhinitis, eczema and chronic urticaria patients in Iran. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 22(87): 139-151 (Persian).
32. Nazari Z, Ghaffari J, Ghaffari N. Chronic urticaria associated with malignancies: A review article. *Chron Dis J* 2019; 7(2): 128-132 (Persian).
33. Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, Olisova O, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites--a systematic review. *Allergy* 2016; 71(3): 308-322.
34. Oztas P, Onder M, Gonen S, Oztas MO, Soylemezoglu O. Is there any relationship between human leucocyte antigen class II and chronic urticaria? (chronic urticaria and HLA class II). *Yonsei Med J* 2004; 45(3): 392-395.
35. Bansal CJ, Bansal AS. Pseudoallergens, autoimmunity, infection and inflammation in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 56.
36. Patient Perspectives: What is papular urticaria? *Pediatr Dermatol* 2017; 34(6): 701-702.
37. Lozano AM, López JF, Zakzuk J, García E. Papular urticaria: A review of causal agents in Colombia. *Biomedica* 2016; 36(4): 632-645.
38. Criado PR, Maruta CW, Alchorne AOA, Ramos AMC, Gontijo B, Santos JBD, et al. Consensus on the diagnostic and therapeutic management of chronic spontaneous urticaria in adults - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2019; 94(2 Suppl 1): 56-66.
39. Ghaffari J, Khademloo M, Mohammadzadeh I, Golpoor M. Chronic urticaria: the necessity of laboratory examination. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 15(4): 66-68 (Persian).
40. Schaefer P. Acute and chronic urticaria: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2017; 95(11): 717-724.
41. Khan AD. Chronic spontaneous urticaria: Standard management and patient education. *UptoDate* 2018.
42. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: Newer

- generation H₁-antihistamines are safer than first-generation H₁-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019; 15: 61. doi: 10.1186/s13223-019-0375-9.
43. Hon KL, Leung AKC, Ng WGG, Loo SK. Chronic Urticaria: An overview of treatment and recent patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2019; 13(1): 27-37.
44. Ghaffari J, Shahmohammadi S, Ashrafi H, Ranjbar AR, Ghaffari N. Omalizumab (Xolair) in children above 12 years with chronic urticaria: A review of literature. *J Pediatr Rev* 2015; 3(1): e152 (Persian).
45. Ferrer M, Boccon Gibod I, Gonçalo M, İnalöz HS, Knulst A, Lapeere H, et al. Expert opinion: defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatol* 2017; 27(5): 455-463.
46. Bérard F, Ferrier Le Bouedec MC, Bouillet L, Reguiat Z, Barbaud A, Cambazard F, et al. Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria nonresponsive to H₁-antihistamine treatment: results of the phase IV open-label SUNRISE study. *Br J Dermatol* 2019; 180(1): 56-66.
47. Ghaffari J. A review of recent treatment of urticarial in children and adults. *Clin Exc* 2019; 8(4): 1-8 (Persian).