

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 می شود. طبقه بندی کهیر براساس مدت بیماری، علت و عوامل محرک انجام می شود. در این مطالعه مروری، جستجو در پایگاه های اطلاعاتی مختلف چون PubMed، scopus، Google scholar با استفاده از کلید واژه های 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 می شوند. کهیر حاد بسیار شایع تر بوده و کهیر مزمن حدود ۱ تا ۵ درصد افراد جامعه را درگیر می کند. بیماران کهیری به خصوص نوع مزمن آن به استرس، هیجان و وسواس حساس تر هستند و کیفیت زندگی پایین تری دارند. علت اکثر کهیرهای مزمن هنوز ناشناخته می باشد و در اکثر موارد شرح حال و معاینه بالینی برای تشخیص کفایت می کند. همچنین آنتی هیستامین ها خط اول درمانی در کهیرهای حاد و مزمن می باشند. این مطالعه با هدف، مروری ساده بر آخرین یافته های پژوهشی در علل، تشخیص و درمان کهیر انجام پذیرفت.

واژه های کلیدی: کهیر حاد، کهیر مزمن، آنتی هیستامین ها

مقدمه

نقطه ای به یک نقطه دیگر جابجا می گردد (۱،۲). بیماران کهیری به خصوص نوع مزمن آن به استرس، هیجان و وسواس حساس تر هستند و کیفیت زندگی پایین تری دارند (۳-۵). شیوع کهیر در کودکان مذکر و مونث تفاوتی ندارد اما در بزرگسالان در خانم ها شایع تر از آقایان می باشد و بیشتر در دهه های سوم تا پنجم دیده می شود (۴،۶). کهیر به طور متوسط ۳ تا ۵ سال ادامه پیدا می کند و اغلب موارد خودبخود بهبود می یابد (۶). کهیر حاد به مواردی گفته می شود که طول مدت آن کم تر 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 می شود و گاهی با آنژیوادم که به علت تورم عمیق درم و زیر پوستی است همراه می باشد. آنژیوادم معمولاً با درد و سوزش همراه است و چند روز دوام پیدا می کند. آنژیوادم حنجره می تواند مخاطره آمیز باشد. ضایعه کهیری معمولاً با خارش و گاهی اوقات با سوزش و درد (به خصوص وقتی کف دست و پا را مبتلا می کند) 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 (۲، ۱۱). 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 D و C باعث افزایش نشت 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 نکروزان سلول‌های مختلف مثل لنفوسیت، مونوسیت، نوتروفیل و ائوزینوفیل و بازوفیل اطراف عروق وجود دارد. مکانیسم کلیدی و اصلی آزاد شدن هیستامین و سایر واسطه‌ها

ترکیب آلرژن با آنتی‌بادی IgE در سطح سلول‌های ماست سل و بازوفیل می‌باشد. گاهی اوقات ترومین نیز باعث افزایش نفوذپذیری عروق و آزادسازی واسطه‌هایی از ماست سل‌ها و در نتیجه سبب کپیر می‌گردد. ترکیباتی همانند مواد مخدر و ضد التهاب‌های غیر استروئیدی به‌طور مستقیم (بدون واسطه IgE) سبب آزاد شدن واسطه‌ها از ماست سل می‌شوند. اصولاً کپیر 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 (۱۳، ۴). سطح سرمی آمیلوئید آ در موارد کپیر حاد بالاتر است و در موارد کپیر مزمن با شدت بیش‌تری همراه است. حتی سطح سرمی آمیلوئید آ ممکن است تشخیص زودتر کپیر را به همراه داشته باشد (۱۴).

شدت کپیر

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

طبقه‌بندی کپیرها

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

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

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

۱- کپیر حاد

۲- کپیر مزمن

۳- کپیر تماسی

۴- کپیر فیزیکی، شامل: درموگرافیسیم، کولینرژیک، ارتعاشی، فعالیت و ورزش، فشاری تاخیری، آفتاب، آب، سرما

۵- سندرم‌های خاص: سندرم شینترز، مکل-ولس، پمفیگوئید بولوزای کپیری، واسکولیت کپیری، پاپول‌ها و پلاک‌های کپیری ناشی از حاملگی

کپیر حاد

در حدود ۵۰ درصد علل کپیر 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 کپیر شود. همچنین آسپرین و سایر NSAIDs نیز سبب کپیر می‌گردند و در بعضی از موارد عفونت تنفسی و ویروسی و حتی باکتریایی به خصوص در بچه‌ها نیز سبب کپیر شده و مصرف داروهای فوق نیز آن را تشدید می‌کند. خوشبختانه اغلب کپیرهای حاد فوق سیر خودبخود محدود شونده دارند. گاهی اوقات کپیرهای 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 (۱۱، ۱۲، ۱۳). از علل دیگر کپیر 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 وانکومايسين از طریق تحریک مستقیم سلول‌های

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 ندرتاً اختلالات اتوایمون دیگر مثل لوپوس اریتماتوس 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 (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 موگرافیسیم 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، ۱۳، ۱۱، 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 (۱۳، ۱۱، ۲۰).

کهنر درموگرافيسم

شايع ترين نوع کهنر فيزيکي بوده و معمولاً با بيماري سيستميك همراه نيست. همچنين با آتوپي، آلرژي غذايي و اتوايمونيتي همراه نمي باشند و اين مورد کهنر به دنبال يک فشار کم بر روي پوست روي مي دهد. کهنر سريع ايجاد مي شود و خارش آن نسبتاً شديد است. بيش تر بالغين جوان را درگير مي کند و متوسط طول دوره بيماري ۶ سال مي باشند. ۵-۲ درصد از افراد جامعه به اين نوع کهنر مبتلا هستند (۱۳،۱۱،۲۰۱).

کهنر ناشي از سرما

کهنر سرماي اکتسابي دومين نوع شايع کهنر هاي فيزيکي مي باشد. اين نوع کهنر به دنبال تماس با مواد مختلف مثل مايعات و جامدات و به دنبال تغييرات سريع درجه حرارت که افت ناگهاني دما را به دنبال دارد ايجاد مي شود. کهنر سرماي اکتسابي داراي انواع مختلفي چون، واکنش فوري يا تاخيري، کهنر سرماي موضعي و کهنر سرماي ژنراليزه مي باشد. اين کهنر بيش تر در خانم ها روي مي دهد و بيش تر بالغين جوان را مبتلا مي کنند. متوسط دوره بيماري حدود چهار و نيم سال طول مي کشد. علت آن اغلب ناشناخته است، ولي عواملی مثل عفونت، بدخيمي و اتوايمون در آن ممکن است نقش داشته باشند. گاهي اوقات علائم آشکاري از عفونت ندارند ولي ۵۰ درصد آن ها به درمان آنتي بيوتیک پاسخ مي دهند. به دنبال تماس با سرما دچار علائم خارش، ادم و قرمزي مي شوند. تورم معمولاً محدود به بخشي از بدن است که در تماس با سرما قرار دارند مي باشد. به علت وجود حرارت بالاتر در داخل دهان تورم زبان و حلق کمتر روي مي دهد. ادم حنجره و مشکلات گوارشي نادر است و تماس بدن در شنا کردن ممکن است سبب واکنش شديد و حتي باعث مرگ و مير گردد. پس از تماس با سرما وقتي که آن ناحيه شروع به گرم شدن مي کند کهنر ظاهر مي گردد. اين بيماران نبايد به تنهائي شنا کنند و اساساً شنا کردن در

آب سرد خطرناک است. کهنر سرما گاهي اوقات با کرايوگلوبولينمي همراه مي باشند. تست تشخيصي آن گذاشتن يک قالب يخ روي ساعد براي ۵ دقيقه است که به دنبال آن تورم و قرمزي ايجاد مي شود. کهنر بعد از ۱۰ دقيقه اتفاق مي افتد (۱۳،۱۱،۲۰۱).

کهنر ناشي از گرما

کهنر گرما از کهنر کولينريک مجزا است. در اين نوع کهنر افزايش درجه حرارت بر خلاف کهنر کولينريک نداريم. در اين مورد گرم شدن مستقيم پوست با يک وسيله گرم و يا هواي گرم مي باشد. دماي بين ۳۰ تا ۵۰ درجه سانتی گراد مسئول ايجاد کهنر مي باشد. معمولاً لوکاليزه مي باشد. گاهي به تنهائي روي مي دهد و يا با انواع ديگر کهنر هاي فيزيکي مانند کهنر سرما اتفاق مي افتد. پاتورنر کهنر گرما نا مشخص است و تست تشخيصي آن گرم کردن يک محل از پوست مي باشد که بعد از آن کهنر روي مي دهد (۱۳،۱۱،۲۰۱).

کهنر کولينريک

ويژگي اين کهنر تورم کوچک با قرمزي وسيع آن است و اغلب به دنبال فعاليت هاي شديد و ورزش، دوش گرم، تب و تعريق و هيجان و استرس و غذای گرم و تند ايجاد مي شود. ضايعات ممکن است کل بدن را درگير کند که البته کف دست و پاها و زير بغل کم تر درگير مي شود. اغلب اين کهنر ها در مدت چند سال بر طرف مي شوند ولي گاهي اوقات حتي ۲۰ تا ۳۰ سال طول مي کشد. در اين نوع افزايش درجه حرارت بدن اتفاق مي افتد. تست ساده تشخيصي با فعاليت، حمام کردن و يا با آب گرم مي باشد. ندرتا غذای گرم و ادويه دار و يا نوشابه هاي الکلي باعث اين کهنر مي شوند. اغلب در بالغين جوان روي مي دهد. علائم اغلب خفيف هست و گاهي اوقات بعد از يک قدم زدن کوتاه نيز ممکن است روي دهد. گاهي اوقات علائم شديد مثل سرگيجه، تهوع و سر درد روي مي دهد. مطالعات اخير نشان

دادند که عدم وجود آنزیم استیل کولین استراز در سلول‌های اپیتلیال غدد اکرین و کاهش رسپتور M3 کولینرژیک (احتمالاً به دلیل اتوایمون) باعث افزایش استیل کولین و آن هم باعث دگرانوله شدن ماست سل‌ها می‌گردد (۱، ۲، ۱۰، ۱۱، ۱۳).

کهیر فشاری تاخیری

کهیر 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 کهیر در محل‌هایی از بدن که لباس تنگ باشد و یا فشار روی پوست باشد مانند محل جوراب ایجاد می‌شود. بسیاری از این افراد دارای کهیر 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. کهیر 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 کهیر فشاری گردد. تست تشخیصی این نوع کهیر با آویزان کردن یک وزنه ۸ کیلویی در ران فرد است که بعد از چند دقیقه سبب کهیر می‌شود، بهترین اقدام در این نوع کهیر اجتناب از فشار بر روی بدن می‌باشد (۱، ۲، ۱۱، ۱۳).

کهیر ناشی از آب

این نوع کهیر نادر است. هر نوع آبی با هر درجه حرارت وقتی با بدن تماس پیدا کند سبب کهیر می‌شود و درجه حرارت آب در این نوع کهیر دخیل نیست. در این مورد معمولاً تورم کوچک شبیه کهیرهای کولینرژیک ایجاد می‌گردد که به دنبال تماس با آب باعث آزاد شدن هیستامین و علائم کهیر می‌گردد (۱، ۲، ۱۱، ۱۳).

کهیر آفتاب

این نوع کهیر به علت اشعه آفتاب و یا هر نوع امواج نوری بین ۲۸۰ تا ۷۶۰ نانومتر 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 کهیر را شامل می‌شود. به هر حال اغلب اشعه آفتاب عامل ایجاد این نوع کهیر 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 بیفتد. بعد از تماس در مدت یک تا ۳ دقیقه ایجاد سوزش، قرمزی و تورم می‌گردد. اومالیزوماب در درمان این نوع کهیر ممکن است موثر باشد (۱، ۲، ۱۱، ۱۳).

کهیر ارتعاشی

بیماری نادری است که به علت فشار ناشی از ارتعاش و لرزش بدن توسط وسایل محرک و ایجادکننده 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 آنژیوادم بیش‌تر است (۲، ۱۱، ۱۳).

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

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 کپیر

سندرم Shnitzler: در این سندرم علائم کپیر مزمن، تورم های پوستی غیرخارش دار مکرر، تب متناوب، درد استخوان، درد مفاصل، تورم مفاصل، افزایش ESR، اختلال در ایمنو گلوبولین 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 کپیر، درد مفاصل، کاهش شنوایی پیشرونده حسی - عصبی و آمیلوئیدوزیس می باشد (۲۴، ۲۳، ۱).

پاپول ها و پلاک های کپیری 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، کپیری 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).

کپیر های واسکولیتی

افتراق بالینی آن ها از کپیر مزمن مشکل است. در این نوع کپیر 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 کپیری نادر است و حدود ۱/۱۰ تا ۱ درصد تمام کپیر های مزمن را شامل می شود. در آمریکا شیوع آن نیم در ۱۰۰ هزار شخص در سال می باشد. این نوع کپیر بیش تر در بالغین و خانم ها دیده می شود (۲۷، ۷). علائم احتمال کپیر 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 سدیماتاسیون وجود داشته باشد. این نوع کپیر ها در بیماری هایی مثل لوپوس سیستمیک، سندرم واسکولیت کپیری با کاهش کمپلمان، سندرم شوگرن و یا کرایوگلوبولینمی توام دیده می شوند. بیماری هنوخ شوئن لاین از علت نسبتا شایع کپیر واسکولیتی است. بیوپسی پوستی کپیر زمانی انجام می شود که کپیر 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 کپیر های مزمن ناشناخته است. اطلاعات اخیر نشان می دهد که ۳۰ تا ۵۰ درصد کپیر ها، 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 کپیر می شود. در کودکان فقط ۴ درصد کپیر های مزمن ناشی از آنتی بادی های ضد تیروئید است، ولی اغلب عملکرد تیروئید نرمال است (۱۸، ۲، ۱). علل دیگر کپیر که با تحریک مستقیم

سلول‌های بدن بدون علت ایمنولوژیک 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 کهیر حاد نقش بارزتری دارند اما در کهیر 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 کهیر گردند (۳۱،۳۰). بیماری‌های تیروئید مثل تیروئیدیت هاشیماتو و بیماری گریوز هر دو سبب کهیر مزمن می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید مثل آنتی تیروگلوبولین و آنتی پراکسیداز در ۲۷ درصد کهیرهای مزمن یافت شده‌اند. در حدود ۱۰ درصد این بیماران اختلال عملکرد تیروئید دارند ولی اکثراً آن‌ها عملکرد تیروئید مثل T4 و TSH نرمال است. نشان داده شده است که مصرف داروهای تیروئید مثل لو‌تیروکسین سبب بهبودی قابل ملاحظه‌ای در بیماران خواهد شد. بیماری‌های دیگری که با اختلالات اتوایمنیتی سبب کهیر مزمن می‌شوند شامل وتیلیگو یا برص، دیابت ملیتوس، بیماری روماتیسمی، آرتریت روماتوئید و آنمی پرنیسیوز هستند. عفونت معده با میکروب هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند سبب کهیر مزمن

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 کهیر 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 کهیر گردند اما این که کهیر سبب افزایش و یا کاهش بدخیمی‌ها می‌شود هنوز ارتباط مشخصی وجود ندارد. بین کهیر مزمن و عفونت‌های پنهان مثل آبسه دندان یا عفونت قارچی کاندیدیازیس دستگاه گوارش ارتباطی پیدا کرده‌اند و با درمان درست و مناسب آن‌ها بهبودی نیز در کهیر دیده می‌شود (۳۲،۷). انگل‌های روده‌ای مثل /استرئوتیلونیدوزیس گاهی اوقات سبب کهیر مزمن می‌شود. عفونت‌های ویروسی مثل هپاتیت‌های B، C، مونونوکلئوزیس عفونی، سایتمگالو ویروس و ایدز نیز می‌توانند با کهیر مزمن همراه باشند (۳۳،۲۰،۱). فاکتورهای ژنتیک نقش مهمی در کهیرهای مزمن دارند. کهیر در فامیل‌های درجه اول شیوع بیشتری دارد و افرادی که دارای HLA-DR4 و HLA-D8q هستند بیش‌تر دچار کهیر می‌گردند. HLA-DR4 با کهیر مزمن اتوایمون ارتباط قوی‌تری دارد (۳۴). در بعضی از موارد بیماری سیلیاک می‌تواند سبب کهیر مزمن گردد که با رژیم فاقد گلوتن بهبودی حاصل می‌شود. در جدول شماره ۲، یک نوع طبقه‌بندی کهیر بیان شده است.

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

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

علل کپیر که به شکل‌های دیگری تقسیم‌بندی می‌گردد شامل، تحریک سلول‌ها با واسطه IgE (آلرژیک)، تحریک سلول‌ها بدون واسطه IgE (غیرآلرژیک) و مواردی دیگری که می‌تواند در ایجاد و تشدید کپیر نقش داشته باشند، می‌باشد.

تحریک سلول‌ها با واسطه IgE (آلرژیک)

۱. داروها: هر دارویی می‌تواند سبب کپیر شود. داروها بیش‌تر سبب کپیر حاد می‌شوند و همچنین باعث تحریک و تشدید کپیر مزمن می‌گردند. بعضی از آن‌ها همانند پنی‌سیلین‌ها، سفالومپورین‌ها، سولفانامیدها، سالیسیلات‌ها، NSAIDs، باریتورات‌ها، آفتامین‌ها، آتروپین، هیدرلازین، انسولین و فراورده‌های خونی می‌باشند. شروع کپیر بعد از ۱ تا ۲ ساعت الی ۱۵ روز بعد از خوردن داروها اتفاق می‌افتد (۲۰).

۲. غذاها: تمام غذاها و مواد افزودنی می‌توانند سبب کپیر گردند. شایع‌ترین‌ها شامل شیر، تخم مرغ، بادام‌ها، تخمه، غذاهای دریایی، گوجه‌فرنگی، رنگ‌های آزو- مشتقات بنزوئیک اسید می‌باشد که معمولاً ۱ تا ۲ ساعت بعد از خوردن کپیر اتفاق می‌افتد. در کودکان بیش‌تر مطرح است و در کپیر حاد، نقش آن در کپیر مزمن زیر سوال است (۲۰).

۳. گزش‌ها

۴. تماس با لاتکس

۵. آلرژن‌های تنفسی مثل گرده گیاهان که سبب کپیر می‌گردند.

تحریک سلول‌ها بدون واسطه IgE (غیرآلرژیک)

۱. داروها: مواد مخدر و مورفین، مپریدین، پلی‌میکسین B، اسیداستیل سالیسیک و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی در ۲۵ تا ۵۰ درصد موارد سبب تحریک و تشدید کپیر مزمن خودبخودی می‌گردند (۷).

۲. غذاها: پنیر کهنه، شراب قرمز که حاوی هیستیدین می‌باشد که هیستامین است. مواد حاجب به اشعه که در

عکس‌برداری رنگی به کار می‌رود. افزودنی‌های غذایی (رنگ‌ها و مواد شیمیایی آروماتیک) نیز سبب تحریک و تشدید کپیر می‌شوند (۷).

۳. سیگار می‌تواند سبب کپیر در افراد گردد.

مواردی دیگری که می‌توانند در ایجاد و تشدید کپیر نقش داشته باشند.

۱. عفونت‌ها مثل استرپتوکوک، هپاتیت‌های A، B و C، هرپس سیمپلکس، سینوزیت مزمن، عفونت قارچی پوست، گاستروانتریت یا التهاب دستگاه گوارش مزمن با انترو ویروس، عفونت هلیکوباکتر پیلوری و انگل‌ها (۲۰).

۲. علل هورمونی: اختلالات تیروئید (البته بخشی از مکانیسم اثر آن از طریق اتوایمون می‌باشد)

۳. علل فیزیکی: شامل گرما، سرما و ...

۴. عوامل روحی و روانی مثل استرس و افسردگی می‌توانند سبب کپیر گردند (۲۰، ۳۵).

۵. الکل (۷).

۶. آلرژن‌های هوایی در ایجاد و تشدید کپیر حاد و مزمن نسبت به سایر بیماری‌های آلرژیک مثل آسم و رینیت آلرژیک نقش کم‌تری دارند (۳۱).

کپیر پاپولار

ضایعات کپیری برجسته و قابل لمس که در موارد شدید حتی به شکل تاول نیز در می‌آید که علت آن گزش حشرات است و در کودکان با سن کم‌تر، شایع‌تر است. ماده لاتکس که در دستکش‌ها به خصوص دستکش‌های جراحی به کار رفته است، سبب حساسیت می‌گردد، 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

اساساً تشخیص کپیر و علت آن با گرفتن یک شرح حال مناسب و معاینه بالینی بیمار صورت می‌گیرد.

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 کهیر و آنژیوادم، تحریک با عامل فیزیکی و فعالیت، ایجاد کهیر در آخر هفته، سیکل قاعدگی، تعطیلات، مسافرت، ارتباط کهیر 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 کهیر و موارد خاص صورت می‌گیرد. برای کهیرهایی که حاد هستند یعنی کم‌تر از ۶ هفته طول بکشد و غیر واسکولیتی باشند، معمولاً نیازی به بررسی بیش‌تر نمی‌باشد. اگر کهیر با علایمی مثل تب، درد مفصل یا استخوان و کسالت همراه باشد بیماری‌های خود التهابی مطرح می‌شوند و ضایعات کهیری که در محل بیش از ۲۴ ساعت پایدار هستند جهت تایید یا رد واسکولیت نیازمند بیوپسی هستند (۲). برای کهیرهای 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 کهیر مزمن انجام می‌شود شامل، Full Blood Count (CBC)، ESR (erythrocyte sedimentation rate) و C-reactive protein (CRP) می‌باشد. سطح پلاسمایی دی دایمر در کهیر 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 کهیرها 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

همچنین آلرژن‌های محیطی مثل گرده گیاهان مناسب هستند. باید توجه داشت که تست پوستی مثبت برای غذا و آلرژن‌های هوایی اگر چه در کهیر مزمن به‌طور شایع دیده می‌شود ولی ارتباط بین آن‌ها و بروز کهیر 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 علایم 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 کهیر 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 (۱۱، ۲۱).

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

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

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

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

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

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

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

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

کپیر 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 کپیر شناخت علت آن و اجتناب کردن و یا در موارد لزوم درمان بیماری زمینه‌ای است. دارو درمانی از درمان‌های اساسی حمایتی و علامتی در کپیر 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 کپیر 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 کپیرها می‌گردند.

در اکثر بیماران آنتی‌هیستامین‌ها سبب بهبودی کامل کپیر 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، سیپرهیداتین 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 داروها مثل ستریزین ممکن است در بعضی افراد سبب اثرات خواب‌آلودگی 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 پران‌لوکاست 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 آسپرین، 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 (۱۱،۱۳،۴۶-۴۴).

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 خواب‌آلودگی این دارو برای شب‌ها تجویز می‌گردد و با داروهایی 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 (۱۱،۱۳،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 پزشک 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 داروهایی 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 فورزیز، کلشی سین، داپسون، آلبوتروپول، تربوتالین، ترانکسپامیک 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 (۱۱،۱۳،۲).

درمان کپیر براساس راهنماهای موجود از آنتی هیستامین ها شروع و به داروهای ایمونو ساپرسور ختم می شوند. در غالب راهنماها داروی اومالیزوماب در خط سوم درمانی می باشد اما با توجه به گران بودن آن و در دسترس بودن کم تر 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 عامل یا عوامل محرک
مرحله اول	آنتی هیستامین نسل دوم (یک دارو) در صورت عدم پاسخ برای ۲ تا ۴ هفته به مرحله دوم پروید.
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 پروید.
مرحله سوم	یکی یا بیشتر از یکی از موارد زیر را در نظر داشته باشید: - اضافه کردن آنتی هیستامین نسل 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 پروید.
مرحله چهارم	اضافه کردن اومالیزوماب: در صورت عدم پاسخ برای ۶ ماه یا زودتر به مرحله پنجم پروید.
مرحله پنجم	اضافه کردن داروهای زیر: - سیکلو سپورین - داروهای ضد التهابی دیگر - ایمونوساپرسور یا بیولوژیک ها

از نظر آینده نگری کپیر به اشکال مختلف دارای سرنوشت هستند. اغلب عاقبت خوبی دارند و بعد از گذشت مدت زمان کم رنگ و بهبود می یابند. درصدی از آن ها 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 واکنش های شدید با مرگ و میر نیز همراه می گردد. در مواردی که تورم بدن بدون کپیر ایجاد میگردد باید به فکر آنژیوادم ارثی که به علت کاهش و یا عملکرد نادرست C1INH ایجاد می کند، بود و در خون آن ها کاهش C4 در تمام موارد وجود دارد. باید متذکر گردد که کپیرهای اتوایمون نسبت به انواع ناشناخته از شدت بیش تری برخوردار هستند و نسبت به درمان مقاومت بیش تری دارند. وسعت و گستردگی ضایعات کپیری در این موارد بیش تر است. علائم بالینی مثل خارش و علائم عمومی بیش تر است اما سطح Ige پایین تر است. در این گونه کپیرها ممکن است نیاز به داروهای ساپرس کننده ایمنی وجود داشته باشد. کپیر بیماری شایع پوستی خارش دار می باشد که به دو نوع حاد و مزمن طبقه بندی می گردد. در موارد حاد که شایع تر می باشد، علت های متعددی از جمله عفونت، دارو، غذا و گزش دارد و اغلب خود محدود شونده است. کپیر مزمن با شیوع کم تر که در اغلب موارد علت آن ناشناخته می باشد. تشخیص کپیر در اغلب موارد با شرح حال و معاینه بالینی داده می شود و در موارد خاصی نیاز به بررسی بیش تر با آزمایشات خونی و یا تست پوستی می باشد. درمان اساسی کپیر اجتناب از عامل آن می باشد. داروها که در اغلب موارد آنتی هیستامین ها هستند در بهبود بیماری موثراند.

References

- Radonjic Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto 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. Helicobacter 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 Marquín 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).