

Aspectos clínicos da urticária física

Clinical aspects of physical urticaria

Data de receção / Received in: 25/11/2009

Data de aceitação / Accepted for publication in: 29/12/2009

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (1): 7-19

Patrícia Barreira, Inês Lopes, José Pedro Moreira da Silva

Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho – EPE

RESUMO

A urticária crónica é uma patologia com impacto muito significativo na qualidade de vida dos doentes, nomeadamente a nível de perturbações do sono, variações de humor e limitação das actividades do dia-a-dia. Em 10 a 30% dos doentes com urticária crónica os agentes causais são físicos. A urticária dermatográfica é, sem dúvida, a forma mais frequente. As formas mais raras correspondem às urticárias de pressão retardada, solar, vibratória, aquagénica e de contacto ao calor. Neste artigo, os autores abordam os aspectos da classificação, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da urticária induzida por agentes físicos.

Palavras-chave: Diagnóstico, estímulos físicos, tratamento, urticária física.

ABSTRACT

Chronic urticaria is a disease with significant impact on patient's quality of life, including sleep disturbances, emotional lability and limitation of daily activities. Physical urticaria is responsible for 10 to 30% of all forms of chronic urticaria. Dermographic urticaria is the most common form. Delayed pressure urticaria, solar, vibratory, aquagenic and heat contact urticaria are rare forms. In this article authors discuss aspects of classification, clinical manifestations, diagnosis and treatment of physical urticaria.

Key-words: *Diagnosis, physical stimulation, physical urticaria, treatment.*

INTRODUÇÃO

A primeira referência clínica a lesões que se pensa serem de urticária data de 1000 aC, na China. Hipócrates (460-377 aC) descreveu lesões pruríticas provocadas por urtigas e mosquitos, que designou por *knidosis*, o termo grego para urtiga (*knide*). Plínio (32-79) usou a designação *uredo* (ardor), Zedler, em 1740, referiu-se a *urticatio*, e William Cullen, em 1769, usou pela primeira vez a palavra *urticaria*. Alguns tipos de urticárias físicas foram já reconhecidos no século XXVIII¹.

A urticária constitui uma patologia comum na prática clínica, sendo observada em todos os grupos etários². Caracteriza-se pelo aparecimento de pápulas de tamanho variável, quase sempre circundadas por eritema reflexo, associadas a prurido ou, por vezes, sensação de queimadura³. Estas lesões apresentam carácter transitório, desaparecendo, sem lesão residual, num período inferior a 24h^{2,3}. Nalguns doentes, pode existir concomitantemente angioedema, o que significa que o edema se localiza na derme profunda e tecido celular subcutâneo, atingindo frequentemente as membranas mucosas³. Estas lesões são, por vezes, mais dolorosas do que pruriginosas, e apresentam resolução até às 72h³. A urticária ocorre isoladamente em 40% dos casos, enquanto o angioedema isolado é encontrado em 11% das situações. A associação de ambos verifica-se em 49% dos casos⁴.

Relativamente ao seu tempo de evolução, as urticárias classificam-se em agudas e crónicas, consoante a sua duração é inferior ou superior a 6 semanas, respectivamente³.

Apesar de a urticária ser uma das formas mais frequentes de doença cutânea, muito há ainda por saber relativamente à sua patogénese. O mastócito tem um papel crucial, pois a sua estimulação, e consequente desgranulação, resulta na libertação de mediadores pré-formados, como a histamina, e neoformados, nomeadamente interleucinas, interferão (IFN)- γ , factor de necrose tumoral (TNF)- α , factor de crescimento de colónias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) e os derivados do metabolismo dos lípidos (leucotrienos C e D, prostaglandina D2). Este processo contribui para vasodilatação, aumento da permeabilidade vas-

cular e estimulação neuronal^{1,2,5}. Pensa-se que um mecanismo mediado por IgE poderá estar envolvido na patogénese da urticária solar, com factores séricos a comportarem-se como fotoalergéneos IgE-dependentes⁶.

A prevalência de cada subtipo de urticária física é muito discrepante na literatura, devido à variabilidade de protocolos utilizados no seu estudo⁶. No entanto, admite-se que 10 a 30% das urticárias crónicas correspondam a urticária induzida por agentes físicos². Neste artigo, os autores fazem uma revisão da classificação, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da urticária física.

CLASSIFICAÇÃO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A urticária carece de uma classificação única, devido ao amplo espectro de manifestações clínicas dos seus subtipos. Para além disso, no mesmo doente, podem coexistir vários subtipos de urticária, o que dificulta ainda mais a elaboração de uma classificação amplamente aceite. De acordo com último consenso da EAACI/GA²LEN/EDF/WAO³, a urticária é classificada nas seguintes formas:

- *Urticária espontânea*:
 - Urticária aguda
 - Urticária crónica
- *Urticária física*:
 - Urticária provocada pelo frio
 - Urticária de pressão retardada
 - Urticária de contacto ao calor
 - Urticária solar
 - Urticária *factitia*/dermográfica
 - Urticária vibratória/angioedema
- *Outros tipos de urticária*:
 - Urticária aquagénica
 - Urticária colinérgica
 - Urticária de contacto
 - Urticária/anafilaxia induzida pelo exercício

Na urticária física, existe um agente indutor específico externo⁶. Assim, com testes de provocação bem definidos (indução com o estímulo físico-desencadeante), é possível fazer o diagnóstico, determinar a gravidade e monitorizar a eficácia da terapêutica instituída⁷. De seguida apresentam-se as manifestações clínicas de cada um dos subtipos.

Urticária dermatográfica (ou *factitia*)

Esta é a forma mais frequente de urticária física, atingindo predominantemente adultos jovens, com uma duração média de 6,5 anos^{2,6}.

É caracterizada pelo aparecimento rápido (1 a 5 minutos) de pápula muito pruriginosa induzida por forças mecânicas de fricção exercidas sobre a pele^{2,6,7}. As lesões têm duração de 10 a 15 minutos e poupam, habitualmente, a área genital, o couro cabeludo, as regiões palmar e plantar⁷.

Urticária provocada pelo frio

Esta forma representa 3 a 5% de todas as urticárias físicas⁷. Vários subtipos de urticária ao frio foram já considerados^{2,6,7,8}. No entanto, na sequência do último consenso da EAACI/GA²LEN/EDF/WAO³, utiliza-se apenas a designação de “urticária provocada pelo frio”. Esta forma de urticária física afecta mais frequentemente jovens do sexo feminino, apresentando uma duração média de 4,2 anos^{2,6}. As lesões de urticária surgem cerca de 5 minutos após o contacto com ar, água ou objectos frios, e têm a duração de 30-60 minutos^{2,6}. Após a ingestão de bebidas ou alimentos frios, pode ocorrer angioedema localizado na mucosa labial, língua e laringe². Contrariamente ao verificado para outros tipos de urticárias, esta patologia pode surgir na sequência de doença concomitante, nomeadamente infecciosa (sífilis, borreliose, sarampo, varicela, hepatite, mononucleose infecciosa, VIH), neoplásica ou autoimune^{2,6}.

Urticária de pressão retardada

A urticária de pressão retardada corresponde a menos de 1% de todas as urticárias físicas⁷. As lesões ocorrem na derme profunda e no tecido celular subcutâneo e, como

tal, traduzem-se por pápulas com edema associado, nas quais prevalece uma sensação de dor e, de forma menos importante, prurido^{2,6,7}. Estas lesões desenvolvem-se após pressão directa da pele por um estímulo estático vertical⁶. Ocorrem 4 a 8 horas após o início da exposição e podem persistir 8 a 48 horas⁶. As áreas mais frequentemente envolvidas são as superfícies palmar e plantar, região nadegueira e dorsal (ex: doente sentado numa cadeira dura), zonas de contacto com vestuário mais justo (ex: *soutien*, cintos) ou com objectos pesados (ex: ombros quando se carrega uma carteira a tiracolo, região ventral do antebraço quando nela se apoiam sacos)^{2,6}. Verifica-se um predomínio nos doentes do sexo masculino (proporção de 2:1). A idade de início dos sintomas situa-se nos 30 anos e tem uma duração média de 6 a 9 anos^{2,6}. Este tipo de urticária pode diminuir muito a qualidade de vida, nomeadamente em indivíduos com profissões que exigem o manuseio de objectos pesados⁶.

Urticária solar

A urticária solar corresponde a menos de 1% de todas as urticárias físicas⁷, sendo mais frequente em mulheres jovens^{2,6}. As lesões são desencadeadas pela exposição a radiação com comprimentos de onda entre 280-760 nm. No entanto, na maioria dos doentes, a radiação responsável localiza-se na faixa da radiação visível e ultravioleta (UV)^{2,6}. Na zona exposta, surge de imediato prurido, e um a três minutos depois lesões eritematopapulares com duração variável de 15 minutos a 4 horas⁷, que raramente atingem a face e as mãos (áreas permanentemente expostas à luz solar)^{2,6}. A exposição de uma grande área corporal pode desencadear reacções sistémicas, com aparecimento de urticária generalizada, hipotensão, dispneia e síncope⁷.

Urticária vibratória/angioedema

A urticária vibratória/angioedema corresponde a menos de 1% de todas as urticárias físicas⁷, com predomínio pelo sexo masculino, em particular aqueles que têm profissões que implicam a utilização de martelo pneumático,

ou *hobbies* como motociclismo^{2,6,7}. Trata-se de uma forma de urticária na qual a vibração externa contínua desencadeia o aparecimento de lesões eritematopruriginosas associadas a angioedema^{2,6,7}. Estas lesões surgem ao fim de 1 a 5 minutos e têm uma duração que pode variar entre os 30 minutos até mais de 24h⁷. A gravidade do quadro é proporcional à intensidade do estímulo e superfície corporal envolvida, podendo surgir reacções sistémicas, como eritema generalizado e cefaleias⁷.

Urticária de contacto ao calor

A urticária de contacto ao calor constitui também uma forma muito rara de urticária física, estando descritos menos de 20 casos^{6,7}. É desencadeada pelo contacto directo da pele com objectos ou ar quente⁶. As lesões surgem nesses locais de contacto ao fim de cerca de 5 minutos, têm a duração de uma hora e são desencadeadas por temperaturas que vão dos 38° a mais de 50°C^{2,6,7}.

DIAGNÓSTICO

A história clínica detalhada tem um papel central no diagnóstico, pois permite orientar a investigação no sentido de um possível factor desencadeante e excluir outras patologias. O mesmo se passa com o exame físico, no qual devemos verificar se as lesões referidas pelo doente correspondem a urticária e não a qualquer outra dermatose pruriginosa. Na urticária, a prova de digitopressão é positiva, ou seja, a lesão desaparece com a pressão digital, o que permite comprovar a ausência de infiltração². Devemos também ter em atenção a localização das lesões, que nos pode fornecer informações importantes na instituição do plano de procedimentos diagnósticos.

Perante a suspeita clínica de urticária física, procede-se à sua confirmação através de testes de provocação, nos quais se faz a indução das lesões com o estímulo físico que se pensa ser o responsável⁷. Nos testes de provocação devem registar-se as condições do ambiente em que são efectuados, dimensões, temperatura, tempo e/ou intensi-

dade da aplicação do estímulo, início e duração das lesões, dimensão das pápulas e do eritema circundante (que deverão, sempre que possível, ser transcritos para um suporte permanente), bem como o aparecimento de sinais e sintomas concomitantes. Toda a medicação efectuada pelo doente deve ser anotada⁷.

Urticária dermográfica (ou *factitia*)

Na urticária dermográfica (ou *factitia*), efectua-se o teste de rascar da pele, no qual se rasca a pele do antebraço ou do dorso com um objecto (espátula ou estilete) de ponta romba^{7,8}. Para fins de investigação utiliza-se o dermografómetro, com uma pressão de 3600 gm/cm²⁷. Na prática clínica recomenda-se que o teste seja realizado pela mesma pessoa, usando sempre o mesmo tipo de instrumento e na mesma área corporal, para evitar a variabilidade interteste⁸. A lesão típica consiste no aparecimento de pápula linear (até aos 5 minutos) com largura ≥ 2 mm, muito pruriginosa, com duração de 10 a 15 minutos. A avaliação da gravidade das lesões deve ser feita de acordo com a pressão exercida e a largura da pápula obtida².

Urticária provocada pelo frio

Na suspeita de urticária ao frio, efectua-se o teste do cubo de gelo, que consiste na aplicação de um cubo de gelo a uma temperatura entre 0 e 4°C na superfície ventral do antebraço, por um período de tempo de 10 a 20 minutos^{7,8}. A leitura é feita cerca de 5 minutos após a remoção do cubo de gelo, considerando-se positiva se ocorrer formação de pápula⁷. Deve ser anotado o tempo mínimo de estimulação necessário para a indução de resposta, o que implica a realização seriada do teste⁷. Na prática clínica não é efectuado o teste de imersão em água fria, no qual se coloca a mão em água fria a 10°C durante 5 minutos, devido ao risco de reacções sistémicas (hipotensão, taquicardia e inversão ondas T no electrocardiograma)⁷. O TempTest[®], dispositivo actualmente apenas disponível para uso experimental, permite avaliar os diferentes limiares de temperatura que desencadeiam as lesões de urticária e os tempos nos quais isso ocorre^{3,10}.

Urticária de pressão retardada

No estudo de provável urticária de pressão retardada, procede-se à aplicação de pequenos pesos calibrados entre 200 a 1500 g/cm², verticalmente e de forma estática, em três ou mais zonas do corpo (frequentemente, no antebraço, ombro ou coxa), durante 10 a 20 minutos^{2,3,7}. Outra técnica que também pode ser utilizada é a colocação do dermografómetro a 9750g/cm²^{2,7}. A monitorização da resposta é feita aos 30 minutos, 3, 6, 24, até 48 horas (tempo médio de latência: 3 a 8 horas), considerando-se positiva quando surge uma pápula eritematosa, dolorosa ou com sensação de queimadura, que pode ultrapassar a área de estimulação nas formas com maior gravidade^{2,7}.

Urticária solar

No diagnóstico de urticária solar tem importância a realização do fototeste, que consiste na exposição de pequenas áreas de pele com 1 cm² (região dorsal ou nadegueira) a vários comprimentos de onda (280-760 nm)^{2,7}. Na maioria dos doentes a radiação responsável pelas lesões encontra-se na faixa UV (para a qual podemos usar um aparelho electromagnético – emissão de radiação contínua de largo espectro, com utilização de filtros) e visível (aparelho projector de slides com lâmpada 300-500W a 10 cm da pele, durante 30 minutos)^{2,3}. A resposta imediata consiste no aparecimento de prurido em segundos, seguido em 1 a 3 minutos de lesões eritematopapulares no local exposto e eritema de contorno irregular na periferia das zonas expostas^{7,8}.

Urticária vibratória/angioedema

Perante a suspeita de urticária vibratória/angioedema, procede-se à aplicação de estímulo vibratório local, utilizando um vórtex (preferível, dado que é um instrumento calibrado) ou diapasão no antebraço, durante 4 a 5 minutos⁷. Quando o teste é positivo surge prurido, eritema e edema local em 1 a 5 minutos⁷. É importante manter vigilância até às 6h, pela possibilidade de ocorrência de manifestações sistémicas^{7,8}.

Urticária de contacto ao calor

Na urticária de contacto ao calor, a aplicação de um cilindro com água quente a 50 a 55°C na pele do antebraço, durante 5 minutos, leva ao aparecimento de lesão imediata (até aos 5-10 minutos) de urticária no local de aplicação do estímulo, sendo a duração média da resposta de uma hora^{2,7}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Perante um doente com urticária, é importante excluir dois tipos diferentes de patologias (Quadro I¹¹):

- Aquelas que apresentam lesões urticariformes como parte do espectro das suas manifestações clínicas;
- aquelas cujas lesões poderão parecer, inicialmente, de urticária, mas que, após uma análise mais cuidadosa, se verifica que têm características atípicas (como duração superior a 24 horas, prurido discreto ou alterações epiteliais, por exemplo, hiper ou hipopigmentação, vesículas, bolhas ou descação).

Quadro I. Diagnóstico diferencial de urticária crónica

Doenças/síndromes com lesões urticariformes
Síndrome de Schnitzler Doenças autoinflamatórias mediadas por criopirinas – Síndrome autoinflamatório familiar ao frio – Síndrome de Muckle-Wells – Síndrome cutâneo-articular-neurológico crónico infantil
Doenças com lesões potencialmente semelhantes às de urticária
Pênfigo bolhoso Urticária pigmentosa Lúpus eritematoso cutâneo Erupção fixa por fármacos Vasculite urticariforme Mucínose eritematosa reticular Síndrome de Sweet

(Adaptado de Brodell LA, Beck LA¹¹)

Dentro do primeiro grupo devemos ter em consideração, embora raras, as doenças autoinflamatórias mediadas por criopirinas, as quais se encontram frequentemente associadas a *rash* urticariforme recorrente não pruriginoso, com início na infância (ou durante as duas primeiras décadas de vida) e febre¹¹. Nos doentes com síndrome autoinflamatório familiar ao frio, as lesões cutâneas são desencadeadas pelo frio (o teste de provocação com o cubo de gelo é positivo) e os doentes apresentam, tipicamente, conjuntivite¹¹. Na síndrome de Muckle-Wells (também conhecida como síndrome da urticária-amiloidose-surdez), os doentes apresentam, igualmente, conjuntivite e, para além disso, perda da audição neurosensorial e amiloidose¹¹. A exposição generalizada a temperaturas frias pode desencadear as lesões (teste do cubo de gelo negativo)¹¹. Os doentes com síndrome cutâneo-articular-neurológico crónico infantil apresentam perda da audição neurosensorial e amiloidose¹¹. A síndrome de Schnitzler é caracterizada por *rash* urticariforme crónico (lesões com 12 a 36 horas de duração, prurido discreto, raramente associadas a angioedema), artrite, dores ósseas, linfadenopatias e gamapatia IgM¹¹.

No segundo grupo de doenças, o lúpus eritematoso cutâneo (forma subaguda) pode apresentar-se com lesões semelhantes às de urticária, que surgem nas áreas expostas ao sol (horas a dias após essa exposição), produzem tipicamente uma sensação de calor (mais do que prurido), vão modificando a aparência ao longo da sua evolução, têm uma duração superior a 24 horas (dias a semanas) e apresentam alguma descamação (principalmente à periferia)¹¹. A vasculite urticariforme consiste numa forma de vasculite leucocitoclástica dos pequenos-médios vasos, que se apresenta com lesões semelhantes às de urticária e, em até 40% dos doentes, angioedema¹¹. Estas lesões são dolorosas ou acompanhadas de sensação de queimadura, duram vários dias e desaparecem deixando lesão residual (hipopigmentação ou púrpura)¹¹. Os sintomas sistémicos são frequentes, nomeadamente artralguas, queixas respiratórias, febre e desconforto abdominal¹¹. Frequentemente, há associação com colagenoses, doenças autoimunes, hepatite vírica ou

neoplasias (neste contexto surge como síndrome paraneoplásico)¹¹. A mastocitose cutânea consiste na forma mais comum e benigna de mastocitose, atingindo frequentemente as crianças e sendo caracterizada por um aumento do número de mastócitos na pele¹¹. Uma das subvariantes de mastocitose cutânea consiste na urticária pigmentosa (ou mastocitose cutânea maculopapular), cujas lesões apresentam uma tonalidade castanho-alaranjada em torno da pápula, são de pequenas dimensões (raramente têm diâmetro superior a 1-2 cm) e poupam caracteristicamente face, couro cabeludo, regiões palmar e plantar¹¹. Ocasionalmente, pode haver formação de uma vesícula ou bolha central¹¹. A urticária pigmentosa pode estar associada a outros sintomas decorrentes da activação dos mastócitos, como *flushing* e prurido¹¹. As lesões podem ser desencadeadas através de uma manobra semelhante àquela que se usa para demonstrar a existência de dermatografismo (força mecânica de fricção), que se designa por sinal de Darier¹¹. A síndrome de Sweet (ou dermatose neutrofilica aguda febril) encontra-se classicamente associada a infecções respiratórias ou gastrintestinais¹¹. No entanto, existe também uma variante paraneoplásica, associada a doenças linfoproliferativas ou, mais raramente, neoplasias sólidas¹¹. Esta doença afecta principalmente mulheres entre os 30 e 50 anos, e caracteriza-se por febre, leucocitose e lesões papulares que poderão, inicialmente, simular urticária, embora sejam mais persistentes^{11,12}. Classicamente, inicia-se por pápulas eritematosas e nódulos, que coalescem para formar placas eritematosas com bordos irregulares, com edema acentuado, que lhes confere uma aparência de “casca de laranja”^{11,12}. As lesões localizam-se preferencialmente na face, pescoço e tronco, com uma distribuição assimétrica¹¹. Sintomas constitucionais podem também estar presentes, como febre, mal-estar geral, cefaleias e mialgias¹¹. A erupção fixa por fármacos consiste numa forma incomum de reacção adversa a fármacos, que apresenta características clínicas distintas^{11,13}. As lesões cutâneas tipicamente ocorrem no mesmo local (ou locais) em cada uma das exposições ao fármaco responsável^{11,13}. Na fase inicial, a lesão apresenta-se como uma (ou mais) mácula(s)

eritematosa(s) com forma oval ou redonda, de limites irregulares, que se vai tornando edematosa e desenvolve uma hiperpigmentação persistente^{11,13}. De modo menos frequente, surgem vesículas ou bolhas^{11,13}. As localizações típicas são os membros, regiões perianal, perioral e genital^{11,13}. Os fármacos mais frequentemente envolvidos são tetraciclina, sulfametoxazol, barbitúricos, anti-inflamatórios não esteróides e anti-histamínicos^{11,13}. Apesar das lesões na fase inicial poderem ser semelhantes às de urticária, o seu carácter persistente (dias ou mais, se o agente responsável não for identificado), prurido ligeiro e a hiperpigmentação permitem facilmente fazer o diagnóstico diferencial^{11,13}. O pênfigo bolhoso é uma doença autoimune rara, caracterizada por lesões bolhosas de localização subepidérmica, que afecta predominantemente idosos (habitualmente após os 60 anos), mas indivíduos de todas as idades podem ser atingidos^{11,12}. Classicamente, surgem bolhas sobre uma placa endurecida e eritematosa¹¹. Menos frequentemente, os doentes apresentam múltiplas placas eritematosas, sem bolhas, por vezes pruriginosas, que se assemelham às lesões de urticária¹¹. É esta a variante de pênfigo bolhoso que faz diagnóstico diferencial com a urticária crónica¹¹. Entre 10 a 35% dos doentes têm úlceras orais, que precedem as lesões cutâneas, o que constitui um relevante contributo para o diagnóstico correcto¹¹. Por fim, a mucinose eritematosa reticular consiste numa doença rara, que afecta essencialmente mulheres de meia-idade¹¹. Apresenta-se, habitualmente, como áreas reticuladas de eritema localizadas na região torácica (anterior e posterior), sendo que até 30% dos doentes têm prurido¹¹. A doença tem um carácter cíclico, com remissões e exacerbações (por vezes desencadeadas por exposição solar e alterações hormonais, anticonceptivos orais, gravidez, menstruação)¹¹.

No caso particular da urticária solar, é importante excluir outras dermatoses induzidas pela luz solar^{1,12}. No Quadro II apresenta-se uma classificação das reacções cutâneas à luz solar¹⁴. Habitualmente, o diagnóstico diferencial com urticária solar não é difícil, dado que nesta entidade as lesões aparecem poucos minutos após a ex-

Quadro II. Classificação das reacções cutâneas à exposição solar

Fototoxicidade
Queimadura solar Induzidas por fármacos/químicos Induzidas por plantas (fitofotodermatite)
Fotoalergia
Induzidas por fármacos/químicos Dermatite actínica crónica Urticária solar
Idiopática
Erupção solar polimorfa
Metabólicas e nutricionais
Porfirias Pelagra
Fotodermatoses por deficiência de ADN
Xerodermia pigmentosa Outras síndromes raras
Dermatoses exacerbadas pela luz solar
Lesão cutânea provocada por exposição solar crónica
Fotoenvelhecimento Lêntigo solar Queratose actínica Neoplasias

(Adaptado de Wolff K, Johnson RA, Suurmond D¹⁴)

posição, e cada lesão individual tem, em regra, uma duração inferior a uma hora¹². A queimadura solar ocorre mais frequentemente nos indivíduos de fototipo mais baixo, tendo a sua intensidade relação directa com o grau de exposição¹². Caracterizada inicialmente por eritema fugaz, ao fim de algumas horas evolui para zonas de eritema e edema, por vezes com bolhas, que acabam por resolver e descamar ao fim de uma semana¹². A erupção solar polimorfa constitui uma patologia frequente¹². Pode aparecer em qualquer idade, sempre em áreas expostas ao sol (contrariamente à urticária solar, que raramente atinge áreas como a face e as mãos, que estão permanentemente descobertas)¹². O número de zonas atingidas é cada vez mais extenso ao longo do tempo, sendo que

períodos de remissão ocorrem em alguns doentes¹². É possível a coexistência de vários tipos de lesões (nomeadamente micropápulas, placas, papulovesiculares e, raramente, hemorrágicas), as quais surgem algumas horas após a exposição solar e duram vários dias¹². A fitofotodermatite ocorre devido à exposição tópica a produtos de origem vegetal ou a plantas, como é o caso das folhas e frutos jovens da figueira-selvagem, da lima e do aipo¹². As lesões são persistentes, apresentando muitas vezes um componente bolhoso, localizam-se apenas nas áreas expostas à luz e possuem um aspecto bizarro, reproduzindo na pele os trajectos percorridos pelos líquidos ou as áreas de contacto com as plantas¹². A interacção entre estes contactantes e a radiação induz a libertação de substâncias que produzem reacções tóxicas e inflamatórias da pele¹². O mesmo se passa com a fototoxicidade induzida por fármacos/químicos (por exemplo, diuréticos tiazídicos)¹². Os locais mais atingidos são a região frontal, face (poupando as pálpebras superiores, pregas nasolabiais e região submentoniana), porção superior dos pavilhões auriculares, pescoço, parte superior do tórax, superfícies extensoras dos antebraços e dorso das mãos, regiões pré-tibiais e faces posteriores das pernas¹². As porfirias são um grupo de doenças causadas por defeitos enzimáticos nas vias metabólicas da síntese do heme, frequentemente hereditários¹². Caracterizam-se por manifestações clínicas diversas, nomeadamente fotossensibilidade, provocada pela acumulação de porfirinogénios na pele¹². O diagnóstico diferencial com a urticária solar faz-se com o doseamento das porfirinas (protoporfirina eritrocitária e coproporfirina fecal)⁷.

Assim, é fundamental considerar estes diagnósticos diferenciais quando nos depararmos com uma apresentação atípica de urticária crónica.

De salientar que a urticária/anafilaxia induzida pelo exercício é um diagnóstico diferencial de urticária física⁹. O quadro clínico caracteriza-se pelo aparecimento de lesões de urticária, que podem evoluir para angioedema, rinite, pieira, dispneia, sintomas gastrintestinais e colapso cardiovascular, após a realização de exercício físi-

co⁹. Nesta condição, as lesões podem ser desencadeadas por exercício físico vigoroso e ligeiro, afectando desportistas profissionais a amadores⁹. Num subgrupo de doentes, a urticária/anafilaxia induzida pelo exercício encontra-se relacionado com a ingestão de alimentos (anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão de alimentos) ou fármacos (anafilaxia induzida pelo exercício dependente da ingestão de fármacos), mas estes temas encontram-se fora do âmbito deste trabalho. Os nadadores, mergulhadores ou praticantes de desportos aéreos, tal como pára-quedismo ou asa-delta, estão em contacto com água ou ar frios, respectivamente, podendo apresentar urticária provocada pelo frio⁹. A urticária solar (nos indivíduos que praticam desportos ao ar livre), a urticária vibratória (motociclistas, cavaleiros) e também a urticária dermatográfica e de pressão retardada (por pressão exercida através de inúmeras formas em variadíssimos desportos) são igualmente de referir, dado que é necessário investigar se as lesões são provocadas pelo exercício ou por estímulos físicos⁹.

TRATAMENTO

A melhoria da qualidade de vida constitui um dos objectivos do tratamento da urticária, conforme descrito no último consenso da EAACI/GA²LEN/EDF/WAO¹⁵. O tratamento incide sobre dois princípios básicos, nomeadamente a evicção ou eliminação dos estímulos desencadeantes e o alívio dos sintomas através de fármacos que inibem a libertação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos^{6,15}.

Um diagnóstico exacto constitui pré-requisito para que a evicção ou eliminação dos estímulos desencadeantes seja possível⁶. Esta abordagem é a desejável, dado que é mais electiva; no entanto, nem sempre é fácil consegui-lo, dado que, para alguns doentes, a intensidade do estímulo que desencadeia a urticária é tão reduzida que se torna praticamente impossível evitá-lo por completo¹⁵. O doente deverá possuir informação detalhada acerca do estímulo indutor que provoca o aparecimento de lesões, de modo

a conseguir reconhecê-lo e controlar a sua exposição no dia-a-dia¹⁵. Na urticária de pressão retardada, o doente deverá saber que a pressão é o resultado da força por área e, portanto, gestos simples que permitam aumentar a área de contacto com os objectos (por exemplo, evitar o contacto com superfícies pontiagudas, usar calçado revestido com palmilhas de gel ou carregar carteiras com alças largas) podem ser muito úteis para evitar o aparecimento de sintomas^{6,15}. Para a urticária dermatográfica recomenda-se evitar forças de fricção¹⁵. No que diz respeito à urticária provocada pelo frio, é fundamental lembrar ao doente a importância de se proteger do vento frio¹⁵. No caso da urticária solar, a identificação da faixa de comprimentos de onda envolvidos no aparecimento das lesões é relevante, de modo a que se possa efectuar a selecção apropriada de protectores solares ou de lâmpadas com um filtro UV-A¹⁵. Nos doentes com urticária vibratória/angioedema deverão ser evitadas as actividades que envolvam forças vibratórias intensas (por exemplo, profissões em que o martelo pneumático é usado, ou passatempos, como andar a cavalo ou motociclismo)⁶.

Uma grande parte dos sintomas de urticária é mediada pela libertação de histamina e os receptores de histamina H1 existem nos nervos e superfícies endoteliais^{6,15}. Assim sendo, os antagonistas destes receptores são a base da terapêutica farmacológica da urticária^{6,15}. Com o desenvolvimento dos modernos **anti-histamínicos H1 de 2.ª geração** (como, por exemplo, cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, ebastina, rupatadina), houve uma melhoria na qualidade de vida dos doentes, devido aos seus menores efeitos secundários, em particular no que diz respeito ao efeito sedativo^{6,15,16}. Estes fármacos apresentam um bom perfil de segurança, o que faz deles o **tratamento de 1.ª linha** para a urticária¹⁵. Para além disso, possuem algum efeito anti-inflamatório pela inibição da libertação de mediadores pelos basófilos e mastócitos, nomeadamente histamina, prostaglandina D2, factor activador de plaquetas (PAF), tromboxanos, leucotrienos e citocinas (IL-6, IL-8, TNF- α e GM-CSF), o que poderá trazer benefícios adicionais^{1,2,5,6,15}. Até à data, existe uma

lacuna no que diz respeito a estudos randomizados controlados para avaliar a eficácia e segurança dos diferentes anti-histamínicos H1 de 2.ª geração¹⁵. No entanto, em muitos casos, uma dose única de anti-histamínico H1 por dia, não é suficiente para controlar os sintomas^{6,15,16}. Assim, baseado na evidência e na opinião de muitos dos peritos que elaboraram as *guidelines* do consenso da EAACI/GA²LEN/EDF/WAO¹⁵, antes de se passar a um fármaco alternativo, recomenda-se o aumento da dose dos anti-histamínicos H1 2.ª geração até quatro vezes as doses usadas para a rinite alérgica^{6,15,16}. Pensa-se que esta abordagem será mais segura para o doente do que optar por outros fármacos, que poderão ter mais efeitos secundários nas doses necessárias para controlar as queixas de urticária e, como tal, são considerados fármacos de 2.ª linha^{6,15,16}. No entanto, é preciso ter em conta que os efeitos dos anti-histamínicos são dose dependentes e, portanto, em doses elevadas, alguns efeitos secundários (por exemplo, a sedação) podem ocorrer. A **terapêutica de 2.ª linha** é considerada nos doentes que não respondem aos anti-histamínicos H1 de 2.ª geração ou nos intolerantes a doses elevadas destes fármacos^{6,15-17}. Muita da informação que dispomos acerca do uso destas substâncias na urticária provém de casos clínicos ou ensaios abertos e não de estudos randomizados controlados^{6,15-17}. Portanto, é necessário analisar caso a caso, ponderar a relação risco/benefício e manter uma monitorização apertada dos possíveis efeitos laterais^{6,15-17}.

Das terapêuticas de 2.ª linha, os **antileucotrienos** apresentam-se como sendo o grupo mais bem estudado^{15,17}. São fármacos seguros, úteis tanto em monoterapia como em associação aos anti-histamínicos H1¹⁷. Foi demonstrada a eficácia do montelukaste num doente com urticária ao frio¹⁸. A associação de zafirlucaste com a cetirizina provou ser mais eficaz do que qualquer um dos fármacos isoladamente, após testes de provocação ao frio em dois doentes¹⁹. Após a demonstração da eficácia do montelukaste na urticária de pressão retardada²⁰, surgiram dois ensaios randomizados controlados que demonstraram a superioridade do montelukaste em associação com a

loratadina versus a loratadina isoladamente²¹, e do montelukaste em associação com a desloratadina versus a desloratadina isoladamente ou placebo²², neste tipo de urticária. A **dapsona** é preconizada na vasculite¹⁷; no entanto, revelou também eficácia num ensaio em cinco doentes com urticária de pressão retardada em doses baixas (50 mg/dia ou em dias alternados)²³. Em alguns deles, a dapsona pareceu ter um efeito verdadeiramente imunomodulador, com remissões mesmo após a suspensão do fármaco²³. A **sulfassalazina** demonstrou, num estudo, ser eficaz em dois doentes com urticária de pressão retardada, que se mantiveram assintomáticos tomando 2 g deste fármaco por dia²⁴. O único ensaio randomizado controlado que fez a comparação da **colquicina** versus placebo na urticária de pressão retardada (12 doentes) demonstrou não haver benefício do fármaco sobre o placebo²⁵. A **cloroquina** foi já há 40 anos referida como sendo eficaz no tratamento da urticária solar²⁶, mas têm surgido evidências da ausência de utilidade deste fármaco²⁷. Poucos estudos existem sobre a utilização da **ciclosporina** nas urticárias físicas¹⁷. Um deles revelou a sua eficácia numa dose de 3 mg/kg/dia (que foi depois reduzida para dose de manutenção de 1,7 mg/kg/dia) num doente com urticária ao frio²⁸.

Quando os anti-histamínicos H1 e os fármacos de 2.^a linha se mostram ineficazes no controlo das queixas de urticárias físicas, temos ainda uma **3.^a linha** à qual podemos recorrer²⁹. Mais uma vez se reforça que estas são substâncias para as quais existem poucos estudos, com elevado risco de efeitos laterais indesejados e um custo elevado²⁹. Os **corticoesteróides** mantêm-se sempre como termo de comparação, dado que possuem uma toxicidade muito elevada e não têm capacidade para intervir no curso natural da doença, não sendo, portanto, recomendados para uso prolongado^{15,29}. No entanto, são fármacos de baixo custo e por vezes eficazes para reduzir o número de dias de doença durante as exacerbações da urticária^{15,29}.

Dentro dos fármacos de 3.^a linha, as **imunoglobulinas intravenosas (IGIV)** apresentam-se como os agentes com, teoricamente, maior capacidade imunomoduladora²⁹. Apesar de haver pouca experiência nas urticárias físicas, foi

documentada resposta clínica em 5 de 8 doentes com urticária de pressão retardada, utilizando uma infusão de 2 g/kg durante um período de 2 a 3 dias³⁰. A remissão mantida dos sintomas foi demonstrada em 3 doentes, apesar de num deles terem sido necessárias três infusões (nos outros dois doentes a remissão ocorreu com apenas uma infusão)³⁰. Um doente com urticária solar apresentou resposta completa após três ciclos terapêuticos de IGIV e permaneceu assintomático até um ano de *follow-up*³¹. Noutro doente foi necessária fototerapia concomitante para atingir um melhor resultado³². Relativamente à **fototerapia**, esta engloba terapia com radiação UV-A (isoladamente, ou coadministrada com psoraleno – PUVA) e UV-B²⁹. Um ensaio aberto de 1982, de Parrish JA *et al*, concluiu que a terapêutica com PUVA é mais eficaz do que os anti-histamínicos H1 na abordagem da urticária solar³³. Um caso clínico ainda mais antigo, de Hölzle E *et al*, demonstrou uma remissão duradoura após a descontinuação do tratamento³⁴. Outro doente com urticária solar que respondeu parcialmente à terapêutica com PUVA, mas com efeitos laterais intoleráveis, melhorou posteriormente com a utilização de fotoquimioterapia extracorporal (diariamente durante dois dias e depois quinzenalmente durante oito meses)³⁵. No entanto, este doente recidivou oito semanas após ter terminado o tratamento³⁵. A fototerapia também pode ser aplicada noutros tipos de urticárias físicas, por exemplo urticárias ao frio e dermatográfica^{36,37}. A utilidade da **ciclofosfamida** foi avaliada para a urticária dermatográfica, em doses baixas por via oral, devido aos efeitos laterais graves deste fármaco^{29,38,39}. Os resultados foram decepcionantes, embora não seja claro se isto aconteceu por ter sido usada uma dose insuficiente do fármaco durante um curto período de tempo^{29,38,39}. Os **bloqueadores dos canais de cálcio** foram utilizados em 18 doentes com urticária dermatográfica num estudo de 1988, de Lawlor F *et al*⁴⁰. Os investigadores verificaram que tanto na dose de 5 mg como na de 10 mg três vezes ao dia, estes fármacos não se revelaram eficazes, especulando-se que esta seria uma dose insuficiente⁴⁰. A **plasmaferese**, tal como a fototerapia, está muito asso-

ciada ao tratamento da urticária solar²⁹. Vários casos clínicos foram descritos, demonstrando o benefício desde o primeiro dia de tratamento para a urticária solar, mas a possibilidade de remissão a longo prazo não foi demonstrada de modo tão consistente^{41,42}. A plasmaferese também foi usada em combinação com a fototerapia na abordagem das urticárias solares, tendo sido demonstrada uma maior percentagem de remissões totais⁴³.

Alguns tratamentos não são actualmente recomendados na abordagem das urticárias físicas, nomeadamente beta-agonistas, xantinas ou indometacina²⁹.

O anticorpo monoclonal anti-IgE, **omalizumab**, apresenta-se como uma nova terapêutica promissora, mas ainda insuficientemente estudada²⁹. Refira-se o caso particular de um doente de 11 anos com urticária ao frio e asma, ambas refractárias à terapêutica convencional⁴⁴. Este doente apresentou resposta parcial entre 2 a 4 semanas após o início do tratamento, progressão para uma resposta completa após cinco meses e recorrência um mês após ter interrompido o tratamento⁴⁴. O omalizumab foi também usado com sucesso no tratamento da urticária solar⁴⁵.

CONCLUSÃO

As urticárias físicas constituem um vasto grupo de entidades relacionadas com estímulos físicos, sendo desconhecida a sua verdadeira prevalência na população em geral. A urticária dermatográfica é o subtipo mais frequente, seguido pela urticária provocada pelo frio, sendo as restantes formas raras. O diagnóstico pode ser feito através de testes de provocação, sendo fundamental a sua uniformização, para que os resultados sejam reprodutíveis e comparáveis. Devido ao grande impacto na qualidade de vida dos doentes, o tratamento deverá ser rapidamente iniciado, baseando-se na evicção do estímulo desencadeante (única abordagem electiva, embora nem sempre exequível) e no alívio sintomático. Os anti-histamínicos H1 de 2.ª geração constituem os fármacos de primeira linha para o tratamen-

to das urticárias físicas. Possuem um bom perfil de segurança e podem ser usados em doses elevadas em doentes não respondedores em fase inicial. A terapêutica de 2.ª e 3.ª linhas deverá ser considerada apenas nos doentes que não respondem aos anti-histamínicos H1 de 2.ª geração ou nos intolerantes a doses elevadas destes fármacos.

Conflitos de interesse: nenhum.

Conflict of interest disclosure: none.

Financiamento: nenhum

Funding: none

Contacto:

Patrícia Cristina Correia Barreira
Serviço de Imunoalergologia
Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho – EPE
Rua Conceição Fernandes 4434 – 502 Vila Nova de Gaia
pccb23@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Kaplan A, Soter N. Urticaria and Angioedema. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S (Eds.). Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. 6th ed. McGraw-Hill Professional; 2003: 1262-72.
2. Pereira C, Tomáz E. Urticária e angioedema. In: Todo-Bom A (Ed.). Atlas de imunoalergologia. Algés: Euromédice, Edições Médicas Lda; 2004: 151-69.
3. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. Position paper EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. Allergy 2009; 64: 1417-26.
4. Palma Carlos AG, Palma Carlos ML, Pereira dos Santos MC, Branco Ferreira M (Eds.). Dicionário de alergias. Lisboa, Schering-Plough Farma, 2000.
5. Delgado L. Da urticária à síndrome urticariana: imunopatogenia. In: Pereira C (Ed.). Urticária: imunopatologia, clínica e terapêutica. Lisboa: Permanyer Portugal; 2001: 35-41.
6. Zuberbier T. Urticaria. Allergy 2003; 58: 1224-34.
7. Morais Almeida M. Urticária crónica: física. In: Pereira C (Ed.). Urticária: imunopatologia, clínica e terapêutica. Lisboa: Permanyer Portugal; 2001: 193-207.
8. Kontou-Fili K, Borici-Mazi R, Kapp A, Matjevic LJ, Mitchel FB. Physical urticaria: classification and diagnostic guidelines. An EAACI position paper. Allergy 1997; 52: 504-13.

9. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB, et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy* 2008; 63: 953-61.
10. eaaci.net (homepage on the internet). Warsaw'09 handouts. Grattan CEH. New diagnostic tools in urticaria. Available from: <http://eaaci.net>.
11. Brodell LA, Beck LA. Differential diagnosis of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 181-8.
12. Lopes dos Santos. Da urticária à síndrome urticariana: diagnóstico diferencial. In: Pereira C (Ed.). *Urticária: imunopatologia, clínica e terapêutica*. Lisboa: Permanyer Portugal; 2001: 53-60.
13. Malheiro D, Cadinha S, Rodrigues J, Vaz M, Castel-Branco MG. Nimesulide-induced fixed drug eruption. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 285-7.
14. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Disorders presenting in the skin and mucous membranes. Photosensitivity photo-induced disorders and disorders caused by ionizing radiation. In: Wolff K, Johnson RA, Suurmond D (Eds.). *Fitzpatrick's color atlas & synopsis of clinical dermatology*. 5th ed. McGraw-Hill Professional; 2004.
15. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. Position paper EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64: 1427-43.
16. eaaci.net (homepage on the internet). Warsaw'09 handouts. Zuberbier T. Diagnosis and treatment of urticaria: new guidelines 2009. Available from: <http://www.eaaci.net>.
17. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 403-12.
18. Hani N, Hartmann K, Casper C, et al. Improvement of cold urticaria by treatment with the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 229.
19. Bonadonna P, Lombardi C, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Treatment of acquired cold urticaria with cetirizine and zafirlukast in combination. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 714-6.
20. Berkun Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy* 2000; 55: 203-4.
21. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, Ferrannini A, Tursi A. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 212-3.
22. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, Vacca A. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2006; 155: 1279-82.
23. Dayani A, Gould DJ, Cambell S. Delayed pressure urticaria: treatment with dapsone. *J Dermatolog Treat* 1992; 3: 61-2.
24. Engler RJM, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155-9.
25. Lawlor F, Black AK, Ward AM, Morris R, Greaves MW. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol* 1989; 120: 403-8.
26. Sams WM Jr, Epstein JH, Winkelmann RK. Solar urticaria: investigation of pathogenetic mechanisms. *Arch Dermatol* 1969; 99: 390-7.
27. Edström DW, Ros AM. Cyclosporin: a therapy for severe solar urticaria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1997; 13: 61-3.
28. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic cyclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149: 214-5.
29. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: an evidence-based review, part 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 517-26.
30. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, O'Neill SM, Douglas WS. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 2003; 149: 836-40.
31. Puech-Plottova I, Michel JL, Rouchouse B, Perrot JL, Dzviga C, Cambazard F. Solar urticaria: one case treated by intravenous immunoglobulin. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 831-5.
32. Darras S, Ségard M, Mortier L, Bonneville A, Thomas P. Treatment of solar urticaria by intravenous immunoglobulins and PUVA therapy. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 65-9.
33. Parrish JA, Jaenicke KF, Morison WL, Momtaz K, Shea C. Solar urticaria: treatment with PUVA and mediator inhibitors. *Br J Dermatol* 1982; 106: 575-80.
34. Hölzle E, Hofmann C, Plewig G. PUVA-treatment for solar urticaria and persistent light reaction. *Arch Dermatol Res* 1980; 269: 87-89.
35. Mang R, Stege H, Budde MA, Ruzicka T, Krutmann J. Successful treatment of solar urticaria by extracorporeal photochemotherapy (photopheresis): a case report. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002; 18: 196-8.
36. Hannuksela M, Kokkonen EL. Ultraviolet light therapy in chronic urticaria. *Acta Derm Venereol* 1985; 65: 449-50.
37. Borzova E, Rutherford A, Konstantinou GN, Leslie KS, Grattan CE. Narrowband ultraviolet B phototherapy is beneficial in antihistamine-resistant symptomatic dermatographism: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 752-7.
38. Kumar R, Verma KK, Pasricha JS. Efficacy of H₁ antihistamine, corticosteroids and cyclophosphamide in the treatment of chronic dermatographic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002; 68: 88-91.
39. Eiser AR, Singh P, Shanies HM. Sustained dapsone-induced remission of hypocomplementemic urticarial vasculitis: a case report. *Angiology* 1997; 48: 1019-22.

40. Lawlor F, Ormerod AD, Greaves MW. Calcium antagonist in the treatment of symptomatic dermographism: low-dose and high-dose studies with nifedipine. *Dermatologica* 1988; 177: 287-91.
41. Duschet P, Leyen P, Schwarz T, Hocker P, Greiter J, Gschnait F. Solar urticaria: treatment by plasmapheresis. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 712-3.
42. Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G, Grabensee B, Kutkuhn B. Plasmapheresis in solar urticaria. *Photodermatol* 1987; 4: 308-9.
43. Hudson-Peacock MJ, Farr PM, Diffey BL, Goodship TH. Combined treatment of solar urticaria with plasmapheresis and PUVA. *Br J Dermatol* 1993; 128: 440-2.
44. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1415-8.
45. Guzelbey O, Ardelean E, Magerl M, Zuberbier T, Maurer M, Metz M. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy* 2008; 63: 1563-5.