

Um caso clínico de urticária retardada de pressão

A clinical case of delayed pressure urticaria

Rev Port Imunoalergologia 2006; 14 (3): 257-263

Sónia Rosa, Miguel Borrego, José Rosado Pinto

Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

RESUMO

A urticária retardada de pressão é uma forma rara de urticária física que se caracteriza pelo aparecimento de urticária e angioedema após aplicação de pressão mecânica. Na maioria dos casos está associada a urticária crónica idiopática. Difere das restantes formas de urticária pelo aparecimento tardio das lesões, pela maior duração das mesmas, que se podem prolongar para além das 24-48 horas e por uma resposta terapêutica ausente ou parcial aos anti-histamínicos H_1 . A sua patogénese permanece por esclarecer. Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, no qual foram experimentadas diferentes abordagens terapêuticas, na tentativa de evitar o recurso a corticoterapia prolongada. Dada a ausência de resposta terapêutica aos fármacos utilizados, com exceção dos corticóides sistémicos, manteve-se a corticoterapia diária, utilizando a dose mínima eficaz para o controlo dos sintomas. Apesar de vários relatos publicados na literatura se referirem à eficácia terapêutica de diferentes fármacos no controlo desta patologia, a maioria dos doentes requer corticoterapia sistémica para alcançar o controlo sintomático.

Palavras-chave: Caso clínico, urticária física, urticária retardada de pressão, tratamento.

ABSTRACT

Delayed pressure urticaria is a rare form of physical urticaria, characterized by the appearance of urticaria and angioedema after the application of mechanical pressure. In most cases it is associated with chronic idiopathic urticaria. It differs from other forms of urticaria by the late onset of cutaneous lesions, that can last as long as 24-48 hours and by an absent or ineffective therapeutic response to H₁ anti-histaminic. The pathogenesis remains to be established. The authors present the clinical case of a male patient in who were tried different therapeutic approaches in the attempt to avoid prolonged systemic steroid therapy. Given the absence of therapeutic response to other drugs than glucocorticoids, the patient was kept on daily systemic steroid therapy, after reaching the minimal effective dose. Although several published reports refer to the clinical efficacy of different drugs in the control of this disease, most patients require oral glucocorticoids to control their symptoms.

Key-words: *Clinical case, delayed pressure urticaria, physical urticaria, treatment.*

INTRODUÇÃO

A urticária retardada de pressão (URP) é uma forma rara de urticária física,¹ descrita pela primeira vez em 1929 por Urbach *et al.*,² que ocorre em resposta a um estímulo físico reprodutível. Como o nome indica, a aplicação de pressão ao nível da pele é o estímulo físico desencadeante das lesões de urticária e de angioedema nestes doentes. Caracteristicamente surge edema doloroso da pele cerca de 4 a 8 horas após a aplicação de pressão mecânica.^{3,4}

Distingue-se das restantes formas de urticária pelo aparecimento tardio das lesões após a aplicação do estímulo, pela maior duração das mesmas, que se podem prolongar para além das 24-48 horas, pela maior profundidade de envolvimento cutâneo (derme profunda e tecido celular subcutâneo) e por uma resposta terapêutica ausente ou parcial aos anti-histamínicos H₁.^{5,6,7}

O impacto desta patologia na qualidade de vida dos doentes foi estudado através da aplicação de questionários específicos para urticária e de questionários para avaliação da qualidade de vida.⁸ Os resultados demonstram que os doentes com URP estão sujeitos a várias limitações nas

suas actividades quotidianas, nomeadamente diminuição da tolerância a períodos prolongados em pé, limitações das actividades nos períodos de lazer, como correr ou permanecer sentado, e até restrições no tipo de roupa que podem usar.⁹

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, de 51 anos, natural e residente em Mafra, empregado de balcão. Nos seus tempos de lazer pratica equitação e efectua trabalhos agrícolas.

Em aparente estado de saúde até há dois anos, altura em que passou a referir, pela primeira vez, quadro de lesões cutâneas de urticária, caracterizado pelo aparecimento de pápulas eritematosas, pruriginosas, generalizadas, que desapareciam à digito-pressão sem deixar marca residual, com duração inferior a 24 horas, de carácter diário. Foi medicado pelo seu médico assistente com dois anti-histamínicos H₁ não sedantes: loratadina, um comprimido de 10 mg de manhã e cetirizina, 1 comprimido de 10 mg ao deitar, com regressão parcial da sintomatologia.

Negava relação com alimentos, fármacos, com outros estímulos físicos (calor, frio, água, vibração, radiação solar ou exercício), infecções, picadas de insecto, nem referiu sintomas de contacto ou de inalação. Sem outros antecedentes pessoais relevantes. Nega hábitos tabágicos, medicamentosos, etanólicos ou toxifílicos.

Referia desde há seis meses queixas de angioedema doloroso localizado, cerca de 5 a 6 horas após um estímulo mecânico, podendo ter uma duração de 24 a 36 horas. As lesões localizavam-se preferencialmente na região glútea (após equitação ou permanecer sentado), nos ombros (após utilização da máquina de sulfatar) e na planta dos pés (ao longo do dia). Referia sensação de mal-estar, mialgias e calafrios durante os episódios.

Negava outros sintomas acompanhantes (respiratórios, gastrointestinais, cardiovasculares ou articulares). Não apresentava dermatografismo retardado.

Na avaliação do quadro de urticária crónica, foram pedidos os seguintes exames laboratoriais: hemograma completo com plaquetas, velocidade de sedimentação, função renal e hepática, proteínas séricas, função tiroideia, anticorpos anti-tiroglobulina e anti-microssomas, marcadores das hepatites virais, anticorpos antinucleares, serologia para vírus Epstein Barr, estudo do complemento, incluindo estudo quantitativo e funcional do C1 inactivador, e análise sumária da urina. Nenhum dos exames referidos mostrou alterações.

Com o intuito de controlar as queixas relacionadas com o componente de pressão, adicionou-se ao tratamento anteriormente prescrito, durante um período de 3 meses, 10 mg diários de montelucaste, sem qualquer benefício adicional, pelo que foi retirado do esquema terapêutico. O doente começou a restringir, por iniciativa própria e dentro do que lhe era possível, as suas actividades diárias, de modo a controlar a exacerbação das queixas.

Posteriormente, introduziu-se sulfassalazina, com uma dose inicial de 500 mg/dia, com aumento progressivo até 1500 mg/dia, associada a 6 mg/dia de deflazacort, dada a possibilidade de agravamento do quadro clínico nas duas primeiras semanas de tratamento com sulfassalazina. O

tratamento com sulfassalazina teve a duração de 2 meses, tendo sido suspenso pela ausência de qualquer benefício terapêutico, bem como pelo aparecimento de tonturas e sensação de enfartamento.

A resposta clínica apresentada durante a administração de corticóide sistémico foi bastante positiva, com desaparecimento dos sintomas, permitindo ao doente retomar as suas actividades habituais. Actualmente encontra-se medicado com 1,5 mg/dia de deflazacort e com 10 mg de loratadina de manhã e 10 mg de cetirizina à noite, mantendo-se assintomático.

DISCUSSÃO

A URP é uma entidade rara na população em geral, caracterizada pelo aparecimento de urticária associada a edema subcutâneo doloroso, após a aplicação de pressão mecânica localizada. Existe uma variante rara de URP, a urticária de pressão bolhosa, caracterizada pelo aparecimento de vesículas e flictenas após a aplicação de pressão localizada.^{10,11}

A patogénese da URP permanece desconhecida, apesar de terem sido propostos diversos mecanismos. O aparecimento tardio e a duração prolongada das lesões, as manifestações sistémicas associadas e a má resposta aos anti-histamínicos H₁ não são consistentes com reacções de hipersensibilidade do tipo imediato, sendo mais característicos das reacções tardias. Atendendo ao facto de os leucotrienos serem mediadores inflamatórios potentes e devido ao seu papel na patogénese da urticária ao frio,¹² foi colocada a hipótese de uma eventual participação na génese da URP. No entanto, nos trabalhos de Lawlor *et al*, a medição dos níveis de leucotrienos (B₄, C₄, D₄, E₄) e de prostaglandina E₂ em áreas de pele sã e em áreas com lesões cutâneas em doentes com URP não mostraram quaisquer diferenças.¹³ Da análise das biópsias cutâneas de doentes com URP, realizadas em áreas lesionais (após prova de provocação com pressão) e de pele sã, verificou-se que a actividade da IL-6 era superior

nos primeiros.¹⁴ O exame histológico de uma biópsia cutânea efectuada num doente com a variante bolhosa da URP, cerca de 24 horas após a prova de provocação com aplicação de pressão localizada, revelou flictenas contendo eosinófilos, infiltrado eosinofílico da derme e deposição extracelular da proteína catiónica do eosinófilo, apontando para a participação dos eosinófilos no mecanismo da URP.¹⁰

As lesões cutâneas surgem em resposta a vários estímulos, como andar, permanecer sentado ou em pé, usar roupas apertadas, durante actos de higiene pessoal, ao transportar pesos ou com a utilização de ferramentas. Deste modo, os locais mais frequentemente afectados são as mãos e os pés (em 95% dos casos), o tronco e as nádegas.

No estudo de Dover *et al.*, englobando 44 doentes com URP, verificou-se que a média etária da população estudada foi de 33 anos (5-63 anos). As lesões de urticária apareciam, em média, 3 horas e meia após o estímulo, e as de angioedema surgiam um pouco mais tarde, cerca de 10 horas após o estímulo.¹⁵ Estão, no entanto, descritos na literatura dois casos de urticária de pressão imediata: um doente com urticária com 10 anos de evolução e com prova de provocação positiva cerca de um minuto após a aplicação de pressão e outro com uma síndrome hipereosinofílica.^{4,16}

A maioria dos doentes, tal como acontece no presente caso, apresenta simultaneamente lesões de urticária crónica idiopática (UCI).^{5,15} A incidência de URP em doentes com UCI varia, de acordo com diferentes autores, entre 37 e 50%, pelo que deve ser considerada em todos os doentes com UCI que não respondam favoravelmente aos anti-histamínicos H₁.^{5,9,17}

O dermatografismo retardado, definido como o aparecimento de eritema e pápula entre 30 minutos a 6 horas após estimulação cutânea com um objecto rombo, pode surgir em mais de metade dos doentes com URP e é considerado por alguns autores como uma manifestação de URP provocada por um método diferente de aplicação de pressão.^{15,18}

Os episódios de urticária/angioedema podem ser acompanhados de sintomas sistémicos. Na série de Sussman *et al.* 78% dos doentes apresentava febre, calafrios e artralgias.⁵ As artralgias constituem a manifestação articular mais comum, ocorrendo, em 20% dos casos, nas articulações mais próximas das lesões cutâneas.¹⁹

Podem também verificar-se alterações laboratoriais, como a presença de leucocitose com neutrofilia e um aumento da velocidade de sedimentação glóbular.⁵

Para a confirmação do diagnóstico pode ser realizada uma prova de provocação através da aplicação de pressão localizada, de modo a reproduzir a lesão. Não existe nenhum método padronizado para efectuar estas provas de provocação com pressão. Este teste considera-se positivo quando surge uma lesão palpável cerca de 30 minutos após a aplicação de qualquer tipo de pressão. A leitura do teste é feita habitualmente 6 horas após a prova, uma vez que a maioria das respostas positivas ocorre neste período. Para que o teste possa ser reprodutível e fiável, a área onde é aplicada a pressão tem de ser bem definida.

Estes testes podem ser realizados utilizando pesos suspensos, um dermatografómetro calibrado ou através de varas perpendicularmente aplicadas no dorso do doente, às quais podem ser adicionadas pequenas placas com pesos. Foi efectuada um estudo comparativo entre o dermatografómetro calibrado e a utilização de varas com pesos em doentes com URP, com resultados sobreponíveis.¹⁷ No mesmo estudo ficou demonstrado que a aplicação do dermatografómetro calibrado para 100g/mm² durante 70 segundos é fiável para o diagnóstico de URP. Estes *et al.* verificaram a existência de um período refractário a estímulos adicionais, com uma duração de 24 a 48 horas, em dois doentes com URP submetidos à aplicação de pressão localizada.⁶

O exame histológico das biópsias cutâneas destes doentes é bastante semelhante ao dos doentes com UCI, com infiltrado inflamatório da derme profunda e tecido celular subcutâneo com neutrófilos e eosinófilos.^{4,9} Foi realizado um estudo sobre a expressão *in vivo* de mo-

léculas de adesão em doentes com URP e foi encontrado um aumento da expressão da E-selectina às 6 e às 24 horas após a aplicação de pressão e de VCAM 1 (molécula de adesão vascular) às 24 horas, sugerindo uma activação precoce do endotélio vascular após o teste de pressão.²⁰

A actividade da URP varia de intensidade ao longo do tempo, com exacerbações/remissões e com variações na resposta ao teste de pressão que tornam difícil a avaliação da resposta à terapêutica instituída. Habitualmente, os anti-histamínicos H₁ são ineficazes no tratamento dos sintomas destes doentes, podendo ser úteis apenas para controlar a UCI concomitante.^{5,6} Foi publicado um estudo que sugere que a cetirizina, na dose de 10 mg em 3 tomas diárias, leva à redução do diâmetro da pápula após a prova de pressão e a uma redução do número de eosinófilos no local da lesão.²¹ Numa das séries publicadas, a melhoria clínica dos doentes deveu-se, em 80% dos casos, à administração de anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e não aos anti-histamínicos.⁵ Porém, o uso de AINE pode levar a um agravamento da UCI coexistente. A indometacina foi utilizada num ensaio em dupla ocultação em 14 doentes com URP e não se observou melhoria clínica nem redução da área das pápulas.¹⁵

A maioria dos doentes requer corticoterapia sistémica por períodos prolongados. Apesar de ser o tratamento mais eficaz nestes doentes, os seus efeitos secundários podem limitar a sua utilização a longo prazo.⁹ Para contornar esta situação, podem usar-se corticóides sistémicos apenas durante os períodos de exacerbação ou tentar encontrar a dose mínima eficaz que permita o controlo sintomático dos doentes.

Foi também estudado o efeito dos corticóides tópicos em 6 doentes com URP, que aplicaram pomada de propionato de clobetasol nas coxas, durante 6 meses, tendo-se verificado uma redução da área das pápulas. Os autores concluem que esta redução da resposta clínica se poderá dever a uma redução do número de mastócitos.²² No entanto, dada a ausência de resposta clínica aos anti-histamínicos, é pouco provável que os mastócitos desempe-

nhem um papel relevante nesta patologia. Vena *et al.* realizaram um estudo em dupla ocultação controlado com placebo, no qual foi administrado propionato de clobetasol em espuma a 13 doentes com URP durante 4 semanas.²³ Foram excluídos do estudo doentes com outros tipos de urticária e doentes medicados com anti-histamínicos ou corticosteróides sistémicos. Foi efectuada prova de pressão a todos os doentes antes da aplicação da espuma e na 2.^a e na 4.^a semana do estudo. A espuma foi aplicada nas áreas mais afectadas, não podendo exceder os 50 g/semana. Verificou-se uma redução da área da lesão e do eritema e uma melhoria clínica no grupo tratado com propionato de clobetasol, pelo que os autores concluem que este fármaco é seguro e eficaz no tratamento de curta duração da URP.

Num ensaio aleatório controlado em dupla ocultação em 13 doentes com URP, foi administrada colchicina, que não demonstrou qualquer efeito terapêutico.²⁴ A dapsona, na dose de 50 mg/dia, foi eficaz em 5 doentes com URP.²⁵ A utilização de sulfassalazina na dose de 4 mg/dia levou à resolução completa dos sintomas em dois doentes com URP mal controlada e medicada com doses altas de corticóides sistémicos.²⁶

Berkun *et al.* descreveram o caso de um doente com URP, medicado com doses elevadas de corticóides sistémicos,³ em que foi tentada terapêutica com 10 mg/dia de montelucaste, com resolução dos sintomas ao fim da primeira semana de tratamento.

Foi publicado recentemente um estudo prospectivo, no qual foi investigado o efeito da teofilina em 23 doentes com URP. Os doentes receberam, numa primeira fase, tratamento com teofilina (200 mg 2 vezes/dia) associada a cetirizina (10 mg/dia) durante 6 meses. Posteriormente, durante 5 meses, receberam 10 mg diários de cetirizina e placebo (2 vezes/dia). Os autores observaram uma melhoria clínica estatisticamente significativa com o uso de teofilina em associação com a cetirizina, quando comparada com o uso isolado de cetirizina.²⁷

O ácido tranexâmico, agente anti-fibrinolítico usado no tratamento do angioedema hereditário e recorrente,^{28,29}

foi administrado com sucesso durante 8 semanas, na dose de 500 mg 3 vezes/dia, num doente com URP.³⁰ A dose inicialmente utilizada foi de 500 mg 3 vezes/dia. No entanto, no decurso do tratamento, o doente desenvolveu ton-turas, um efeito secundário conhecido do ácido tranexâmico, pelo que passou a tomar 250 mg 5 vezes/dia com boa tolerância.

Com base na eficácia da imunoglobulina endovenosa (IGIV) no tratamento de doentes com urticária auto-imune, Dawn *et al.* decidiram verificar o efeito da IGIV em 8 doentes com URP grave, tendo observado uma resposta favorável em 5 destes doentes.³¹ Os doentes com URP grave, que não respondem a outros fármacos e nos quais há uma grande diminuição da qualidade de vida, poderá ser efectuado tratamento com IGIV ou com ciclosporina.⁹ Ao contrário do que sucede com a UCI e com outras urticárias físicas, a informação relativa à utilização e eficácia de ciclosporina nestes doentes é escassa.

No presente caso clínico, a existência de lesões localizadas de urticária e de angioedema, desencadeadas pela aplicação de pressão mecânica, que surgem cerca de 6 horas após o estímulo, com uma duração de 24 a 48 horas, acompanhadas de mialgias e calafrios e associadas a sintomas de UCI, assim como a excelente resposta terapêutica aos corticóides sistémicos na ausência de resposta clínica aos anti-histamínicos H₁, é compatível com o diagnóstico de URP. Não se verificaram artralguas, dermatografismo retardado ou alterações laboratoriais. Com base em estudos anteriores, que revelaram bons resultados com a utilização de outros fármacos, que não os corticóides, foi tentada terapêutica com montelucaste na dose de 10 mg/dia, que não levou a qualquer tipo de melhoria clínica. A utilização da sulfasalazina (1500 mg/dia), para além de não proporcionar qualquer tipo de alívio sintomático, provocou alguns efeitos secundários no doente.

Apesar de vários relatos publicados na literatura se referirem à eficácia terapêutica de diferentes fármacos no controlo desta patologia, a maioria dos doentes requer corticoterapia sistémica para alcançar o controlo sintomático.

Contacto:

Dra. Sónia Rosa
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa
E-mail: hde.imunoalergo@mail.telepac.pt

BIBLIOGRAFIA

1. Urbach E, Fasal P. Mechanische spaturticaria ein weit ener beitrug zur physikalischen allergie in den haut. *Klin Wschr* 1929;8:2368 (em alemão).
2. T. Zuberbier *et al.* EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2006; 61:316-20.
3. Berkun Y, Shalit M. Successful treatment of delayed pressure urticaria with montelukast. *Allergy* 2000; 55: 203-4.
4. Commins SP, Kaplan AP. Immediate pressure urticaria. *Allergy* 2002; 57: 6-7.
5. Sussman GL, Harvey RP, Schocket AL. Delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 337-42.
6. Estes SA, Yung CW. Delayed pressure urticaria: An investigation of some parameters of lesions induction. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 25-31.
7. Morais Almeida M. Urticárias Físicas. *In Urticária: Imunopatologia, clínica e terapêutica.* Ed Celso Pereira. Edições Permanyer Portugal 2001:193-207.
8. O'Donnell B, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol* 1997; 136: 197-201.
9. Kobza-Black A. Delayed pressure urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6: 148-9.
10. Kerstan A, Rose C, Simon D, Simon HU, Brocker EB, Trautmann A, Leverkus M. Bullous delayed pressure urticaria: pathogenic role of eosinophilic granulocytes? *Br J Dermatol* 2005; 153: 435-9.
11. Mijailovic BB, Karadaglic DM, Ninkovic MP, Mladenovic TM, Zecevic RD, Pavlovic MD. Bullous delayed pressure urticaria; pressure testing may produce a systemic reaction. *Br J Dermatol* 1997; 136: 434-6.
12. Maltby NH, Ind PW, Causon RC, Fuller RW, Taylor GW. Leucotriene E4 release in cold urticaria. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 33-6.
13. Lawlor F, Barr R, Kobza-Black A, Cromwell O, Isaacs J, Greaves M. Arachidonic acid transformation is not stimulated in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989; 121: 317-21.
14. Lawlor F, Bird C, Camp RD, Barlow R, Barr RM, Kobza-Black A, *et al.* Increased interleukin 6, but reduced interleukin 1, in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1993; 128: 500-3.

15. Dover JS, Black AK, Ward AM, Greaves MW. Delayed pressure urticaria. Clinical features, laboratory investigations, and response to therapy in 44 patients. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1289-98.
16. Lawlor F, Kobza Black A. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin N Am* 2004; 24: 247-58.
17. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, Black AK, Greaves MW. Diagnosis and incidence of pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 954-8.
18. Warin RP. Clinical observations on delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1989; 121: 225-8.
19. Hassikou H, Le Guilchard F, Nembo J, Lespessailles E, Martin L, Benhamou CL. Delayed pressure urticaria in a patient with ulcerative colitis. [Letter] *Joint Bone Spine* 2002; 69: 519-20.
20. Barlow RJ, Ross EL, MacDonald D, Black AK, Greaves MW. Adhesion molecule expression and the inflammatory cell infiltrate in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol* 1994; 131: 341-7.
21. Kontou-Fili K, Maniatakou G, Demaka P, Gonianakis M, Palaiologos G, Aroni K. Therapeutic effects of cetirizine in delayed pressure urticaria: clinicopathologic signs. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1090-3.
22. Barlow RJ, MacDonald DM, Black AK, Greaves MW. The effects of topical corticosteroids on delayed pressure urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995; 287: 285-8.
23. Vena G, Cassano N, D'Argento V, Milani M. Clobetasol propionate 0,05% in a novel foam formulation is safe and effective in the short-term treatment of patients with delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 353-6.
24. 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.
25. Lawlor F, Kobza Black A. Delayed pressure urticaria. *In: Immunology and Allergy Clinics of North America* 2004; 24: 247-58.
26. Engler RJ, Squire E, Benson P. Chronic sulfasalazine therapy in the treatment of delayed pressure urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74: 155-9.
27. Kalogeromitros D, Kempuraj D, Katsarou-Katsari A, Gregoriou S, Makris M, Boucher W, et al. Theophylline as add-on therapy in patients with delayed pressure urticaria: a prospective self-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 595-602.
28. Martins P, Gaspar A, Pires G, Godinho N, Morais de Almeida M, Rosado Pinto J. Angioedema hereditário em idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergologia* 2003; 11: 410-20.
29. Bouillet L, Ponard D, Drouet C, Massot C. Non-histaminic angioedema management: diagnostic and therapeutic interest of tranexamic acid. *Rev Med Interne* 2004; 25: 924-6.
30. Shedden C, Hight AS. Delayed pressure urticaria controlled by tranexamic acid. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 295-6.
31. Dawn G, Urceley 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.