

# Urticária ao frio – Caso clínico

## *Cold urticaria – Case report*

Data de receção / Received in: 20/11/2010

Data de aceitação / Accepted for publication in: 30/11/2010

Rev Port Imunoalergologia 2010; 18 (6): 595-602

Filipa Ribeiro, Isabel Carrapatoso, Eugénia Almeida, António Segorbe Luís

Serviço de Imunoalergologia / Immunology Department, Hospitais da Universidade de Coimbra

### RESUMO

**Introdução:** A urticária crónica ao frio divide-se em familiar ou adquirida e esta última em primária ou secundária. As manifestações clínicas variam de urticária localizada a choque anafilático com eventual morte. **Caso clínico:** Adolescente de 15 anos com urticária localizada/generalizada em contacto com frio e um episódio de anafilaxia após banho de mar. Foram excluídas as formas familiar e secundária e aconselhado a evitar contacto com o frio. Foi medicado com anti-histamínico, antagonista dos receptores dos leucotrienos e adrenalina autoinjectável em SOS. **Conclusão:** Apesar de a urticária ao frio ser considerada habitualmente uma patologia benigna e autolimitada, um estudo complementar exaustivo deve ser sempre realizado, de forma a excluir patologia associada mais grave, que possa necessitar de outro tipo de abordagem terapêutica. A urticária ao frio é uma patologia potencialmente perigosa, tanto pelo risco de anafilaxia como pela possibilidade de esta ocorrer dentro de água, com eventual afogamento.

**Palavras-chave:** Urticária adquirida ao frio, teste de estimulação ao frio.

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic cold urticaria can be considered familiar or acquired and the latter further divided in primary or secondary. Clinical manifestations can range from localized urticaria to anaphylactic shock with possible death. **Clinical case:** Male patient, 15 years old, with localized/generalized urticaria after cold exposure and an episode of anaphylaxis after swimming in the sea. Familial and secondary forms of cold urticaria were excluded. He was advised to avoid swimming in the sea and was prescribed an anti-histamine, a leukotriene receptor antagonist and a self-injectable adrenaline emergency kit. **Conclusion:** Although cold urticaria is usual seen as a benign and self-limited pathology, it is advisable to perform an extensive laboratory work-up, in order to exclude any more serious associated disease, needing a different therapeutic approach. Cold urticaria is a potentially dangerous disease since there is a risk of anaphylaxis and because this may happen in the water, with a chance of drowning.

**Key-words:** Acquired cold urticaria, cold stimulation test.

## INTRODUÇÃO

**A** urticária é um grupo heterogéneo de doenças que partilham um padrão clínico comum: o desenvolvimento na pele de pápulas e/ou angioedema. Quando estas lesões se desenvolvem após contacto com o frio, estamos na presença de urticária ao frio. Esta pode ser familiar ou adquirida (Quadro I) e a última pode ser primária (idiopática) ou secundária a uma série de factores, como infeções, neoplasias ou vasculites<sup>1</sup>.

Os sintomas da urticária adquirida ao frio (UAF) ocorrem tipicamente minutos após a exposição cutânea a ar, líquidos ou objectos frios. Os sintomas são normalmente limitados à zona exposta mas, em caso de exposição extensa, podem ocorrer sintomas mais graves, desde urticária generalizada até reacções sistémicas afectando os sistemas respiratório, gastrointestinal ou cardiovascular<sup>2</sup>. Os padrões clínicos de UAF que reflectem a gravidade da doença são classificados em três tipos<sup>1</sup>:

- tipo I – urticária localizada e/ou angioedema;
- tipo II – reacções sistémicas caracterizadas por um ou mais episódios de urticária generalizada e/ou angioedema sem sintomas hipotensivos;
- tipo III – reacção sistémica grave com um ou mais episódios de urticária generalizada e/ou angioedema associados a sintomas hipotensivos.

Os doentes com urticária ao frio são susceptíveis a reacções anafiláticas durante actividades aquáticas, sendo uma situação que por si só pode ser fatal, mas que também pode ser fatal por ocorrer afogamento<sup>2</sup>.

A maioria das UAF são diagnosticadas pelo teste de estimulação ao frio, que pode ser realizado colocando um cubo de gelo na face anterior do antebraço, ou pela utilização do TempTest<sup>®3</sup> – instrumento utilizado para estimular a pele a uma temperatura exacta. Em ambos os casos, a positividade manifesta-se pelo aparecimento de pápula na zona estimulada, após reaquecimento. No

## INTRODUCTION

**C**hronic urticaria is a heterogeneous group of diseases which share a common clinical pattern, that of the occurrence of skin papules and/or angioedema. Cold urticaria is defined by the development of characteristic skin lesions following contact with cold, and is classified as familial or acquired (Table I). Acquired urticaria can be either primary (idiopathic) or secondary to different conditions, such as infection, cancer or vasculitis<sup>1</sup>.

Symptoms of acquired cold urticaria (ACU) typically occur within minutes of cutaneous exposure to cold air, liquids or objects. The symptoms are usually limited to the exposed area, but, when there is extensive exposure, more severe symptoms can occur. These range from generalised urticaria to systemic reactions affecting the respiratory, gastrointestinal and/or cardiovascular systems<sup>2</sup>. The clinical patterns of ACU, reflecting the severity of the disease, are classified into three types<sup>1</sup>:

- type I – localised urticaria and/or angioedema;
- type II – systemic reactions hallmarked by one or more episodes of generalised urticaria and/or angioedema with no hypotension;
- type III – severe systemic reactions with one or more episodes of generalised urticaria and/or angioedema associated with hypotension.

Patients with cold urticaria are susceptible to having anaphylactic reactions during water-based activities, which can be life-threatening not only due to anaphylaxis itself but also because drowning can occur<sup>2</sup>.

In the majority of cases, ACU is diagnosed via the cold-stimulation test, which is performed by placing an ice cube on the inner forearm or using a TempTest<sup>®</sup>, that stimulates the skin to a precise temperature. In both cases, a positive reaction is shown by the appearance of a wheal on the stimulated area upon warming. Some patients with ACU,

**Quadro I.** Classificação diagnóstica das síndromes de urticária adquirida ao frio, de acordo com Wanderer<sup>1</sup>

I. Síndromes de urticária adquirida ao frio (UAF)
A. Síndromes de UAF com teste de estimulação ao frio positivo
1. UAF primária
2. UAF secundária
Crioglobulinemia
Primária
Secundária
Leucemia linfocítica crónica
Linfossarcoma
Vasculite leucocitoclástica
Linfadenopatia angioimunoblástica
Vasculite leucocitoclástica
Doenças infecciosas
Mononucleose
Sífilis
Crioaglutininas
Crioemolisinas
Crioibrinogenemia
B. Síndromes UAF atípicas (resposta atípica ao teste de estimulação ao frio)
1. UAF sistémica atípica
2. Dermatografismo induzido pelo frio
3. Urticária colinérgica induzida pelo frio
4. Urticária retardada induzida pelo frio
5. Urticária ao frio reflexa localizada
II. Forma familiar de urticária ao frio
A. Urticária ao frio retardada (com transmissão autossómica dominante)

**Table I.** Diagnostic classification of acquired cold urticaria syndromes in accordance with Wanderer<sup>1</sup>

I. Acquired cold urticaria (ACU) syndromes
A. ACU syndromes with positive cold-stimulation test
1. Primary or idiopathic ACU
2. Secondary ACU
Cryoglobulinaemia
Primary
Secondary
Chronic lymphocytic leukaemia
Lymphosarcoma
Leukocytoclastic vasculitis
Angioimmunoblastic lymphadenopathy
Leukocytoclastic vasculitis
Infectious diseases
Mononucleosis
Syphilis
Cryoagglutinins
Cryohaemolysins
Cryofibrinogenaemia
B. Atypical ACU syndromes (atypical response to cold-stimulation test)
1. Atypical systemic ACU
2. Cold-induced dermatographism
3. Cold-induced cholinergic urticaria
4. Cold-induced delayed urticaria
5. Localised cold reflex urticaria
II. Familial form of cold urticaria
A. Delayed cold urticaria (autosomal dominant transmission)

entanto, um certo grupo de doentes com urticária adquirida ao frio não apresenta teste ao frio positivo – forma atípica –, pelo que o diagnóstico se baseia numa história clínica detalhada<sup>2</sup>.

Epidemiologicamente, as características da UAF não estão bem definidas. A incidência estimada é de cerca de 0,05% e, dentro das urticárias físicas, varia entre 5,2 e 33,8%, dependendo do estudo e região geográfica, havendo uma maior incidência em regiões mais frias<sup>2</sup>. Atinge igual número de doentes de ambos os sexos, podendo surgir em qualquer idade. Estão descritos casos de doentes com idade variando entre 3 meses e os 74 anos<sup>1</sup>. A duração média dos sintomas descrita para a UAF varia de 4,8 a 9,3 anos<sup>1</sup>.

however, do not present a positive cold-stimulation test – atypical form – and, as such, diagnosis is based on a detailed case history<sup>2</sup>.

Epidemiologic characteristics of ACU are not well defined. The estimated incidence of ACU is around 0.05%; within the subgroup of physical urticaria its incidence varies between 5.2% and 33.8%, depending on the study and geographical region in question, with a higher rate seen in colder regions<sup>2</sup>. The condition is seen in equal numbers in both genders and can occur at any age. Cases have been reported in patients aged from three months to 74 years<sup>1</sup>. The mean duration of symptoms seen in ACU ranges from 4.8 to 9.3 years<sup>1</sup>.

## CASO CLÍNICO

Descrevemos o caso de um adolescente de 15 anos, que, desde os 10 anos, apresenta episódios de urticária localizada ou generalizada em contacto com o frio. Refere o primeiro episódio aos 10 anos durante uma aula de Educação Física realizada no exterior e no período de Inverno. Desenvolveu lesões de urticária na face, pescoço e orelhas, após contacto com vento frio, que resolveram espontaneamente após 10 minutos. Após este episódio, refere queixas semelhantes sempre que em contacto com frio: produtos congelados, água fria, vento frio. Sempre que toma banhos de mar desenvolve quadro de urticária generalizada acompanhada de dispneia e cansaço fácil, com resolução espontânea ao fim de 5 minutos. Este quadro manteve-se constante até que, aos 12 anos, durante um banho de mar na Figueira da Foz, referiu lipotimia e, cerca de 5 minutos depois, desenvolveu quadro de urticária generalizada acompanhada de síncope. Este quadro reverteu espontaneamente ao fim de 10 minutos.

Trata-se de um doente com antecedentes de rinoconjuntivite desde os 6 anos e com antecedentes familiares irrelevantes, nomeadamente no que diz respeito a patologia imunoalergológica e/ou urticária.

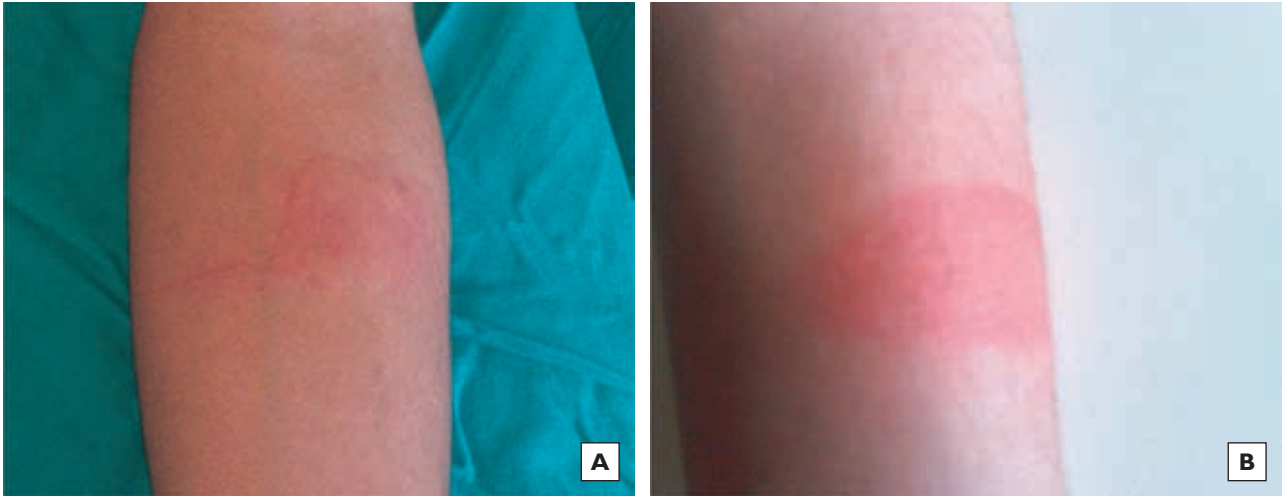
É enviado para a consulta de Imunoalergologia, onde, após história clínica detalhada, se procede à realização de um exaustivo estudo complementar diagnóstico: hemograma com fórmula leucocitária, velocidade de sedimentação, bioquímica, proteína C reactiva, imunoglobulinas séricas, estudo do complemento, crioglobulinas, triptase sérica basal, hormonas tiroideias, anticorpos antitiroideos e outros autoanticorpos, serologias para toxoplasmose, Epstein-Barr, *Treponema pallidum*, VIH 1 e 2 e vírus da hepatite B e C. Foram ainda realizados testes cutâneos com a bateria *standard* de aeroalergénios e IgE específicas de acordo com o resultado dos testes cutâneos; estudo da função respiratória e teste de estimulação ao frio com um cubo de gelo – aplicou-se um cubo de gelo na face

## CASE REPORT

We describe the case of a 15-year-old male who has suffered from episodes of localised or generalised urticaria on contact with cold since the age of ten. The first episode occurred at the age of ten during an outdoors Physical Education lesson in winter. The patient developed urticaria lesions on the face, neck and ears on contact with cold wind, which resolved spontaneously within ten minutes. This episode was followed by other similar complaints always caused by contact with cold: frozen goods, cold water and cold wind. Swimming in the sea resulted in the development of generalised urticaria, dyspnoea and fatigue, with spontaneous resolution within five minutes. This clinical picture remained constant until the patient, at the age of 12, went swimming in the sea at Figueira da Foz: he experienced lipothymia and, within five minutes, developed generalised urticaria followed by syncope. This resolved spontaneously within ten minutes.

The patient had rhinoconjunctivitis since the age of six years old and had had an irrelevant family history in terms of allergic and other immunologic diseases and/or chronic urticaria.

He was referred to an Immunoallergology appointment, where a detailed clinical history was taken. This was followed by an exhaustive diagnostic work-up: full blood count, sedimentation rate, biochemistry, C-reactive protein, serum immunoglobulins, complement, cryoglobulins, basal serum tryptase, thyroid hormones, antithyroid and other autoantibodies, serologies for toxoplasmosis, Epstein-Barr virus, *Treponema pallidum*, HIV 1 and 2 and hepatitis B and C virus. In addition, the following tests were performed: skin prick tests to the standard battery of aeroallergens and serum specific IgE in accordance with the skin tests' results, lung function test and cold-stimulation test with an ice cube, where an ice cube was applied to the inner fore-



**Figura 1.** Resultado do teste de estimulação ao frio utilizando um cubo de gelo (**A**) antes de iniciar terapêutica, com o desenvolvimento de pápula e (**B**) um mês após início de terapêutica combinada de anti-histamínico e antileucotrieno, onde se observa ausência de pápula, embora ainda com presença de eritema.

**Figure 1.** Results of cold-stimulation test using an ice cube (**A**) before treatment, with the development of a wheal, and (**B**) a month after combined treatment with antihistamine and antileukotriene, with no wheals and erythema only.

anterior do antebraço durante 20 minutos, após os quais se deixou reaquecer.

Do estudo analítico realizado destaca-se o aumento da IgE total (774UI/ml), factores C3 e C4 do complemento discretamente diminuídos; testes cutâneos positivos para gato (3mm de diâmetro médio da pápula, sendo o da histamina de 4mm); IgE específica a epitélio de gato 0,69kU/L (classe I); teste do cubo de gelo positivo (Figura 1A). Todos os outros parâmetros se encontravam dentro dos valores considerados normais.

Foi então diagnosticada urticária crónica adquirida idiopática ao frio. Foi medicado com ebastina 10mg *id*, montelucaste 10mg *id*, e adrenalina autoinjectável 0,3mg em SOS e recomendado evitar exposição ao frio, nomeadamente banhos de mar.

Após 1 mês sob a medicação referida, repetiu-se o teste do cubo de gelo, que foi negativo ao fim de 20 minutos (Figura 1B). De acordo com o estudo de Magerl et al.<sup>5</sup>, a ebastina inibe a pápula mas não o eritema, não interferindo com a resposta fisiológica da pele ao frio.

arm for 20 minutes and then the area was allowed to warm.

The diagnostic workup revealed: raised total IgE (774UI/ml), slightly decreased complement factors C3 and C4; positive skin prick tests to cat (wheal mean diameter 3mm; histamine diameter 4mm); specific IgE to cat dander 0.69kU/L (class I); positive ice cube test (Figure 1A). All other parameters were within normal range.

The diagnosis of chronic idiopathic ACU was confirmed. The patient was advised to avoid exposure to cold, particularly swimming in the sea, and was prescribed ebastine 10mg *od*, montelukast 10mg *od*, and self-injectable adrenalin 0.3mg as an emergency medication,

The ice cube test was repeated after one month of medication. The test was negative after 20 minutes (Figure 1B). According to the study by Magerl et al.<sup>5</sup>, ebastine inhibits wheals but not erythema, not interfering with the skin's physiological response to cold.

## DISCUSSÃO

Quando se avalia um doente com um quadro clínico compatível com urticária crónica é necessária uma história clínica completa e detalhada no sentido de descobrir a etiologia dessa mesma urticária. As mais fáceis de averiguar pela história são as urticárias físicas: ao frio, calor, solar, dermatográfica, pressão retardada, vibratória. No caso do doente descrito, desde logo se suspeitou de um caso de urticária ao frio. Quando assim é, é necessário verificar se se trata de uma patologia familiar, o que se excluiu neste caso por ausência de outros familiares afectados, ou adquirida. Dentro destas últimas, é necessário excluir as secundárias, que mais frequentemente se devem à presença de crioprecipitinas, mas que também podem ser induzidas por vírus ou neoplasias. Assim, o diagnóstico definitivo deste doente foi urticária crónica adquirida idiopática ao frio. A positividade do teste de estimulação ao frio contribuiu para confirmar este diagnóstico.

Após o diagnóstico, é necessário orientar o doente. Recomendou-se evicção da exposição ao ar frio com o uso nomeadamente de luvas, cachecóis, gorro, de modo a ter a menor área possível exposta ao vento frio no Inverno, bem como evicção de contacto com água fria ou outros objectos frios. Recomendou-se ainda evicção de banhos de mar, uma vez que foi aí que o doente experimentou a reacção mais grave. Adicionalmente às medidas de evicção, medicou-se o doente com um anti-histamínico de segunda geração, terapêutica de primeira linha nesta patologia<sup>4</sup>, usando-se um anti-histamínico (ebastina) que demonstrou eficácia na urticária ao frio, de acordo com Magerl *et al*<sup>5</sup>. Adicionalmente, instituiu-se ainda terapêutica com antagonista dos leucotrienos, esta mais controversa, havendo estudos que a suportam<sup>6</sup> e outros que não<sup>7</sup>. Optou-se pela sua introdução devido ao episódio anafilático ocorrido. Em adição a estas medidas profiláticas, forneceu-se ao doente adrenalina autoinjectável, instruindo, quer o doente quer os pais, quando e como administrar. Neste caso, as medidas terapêuticas instituídas parecem estar a produzir efeito,

## DISCUSSION

When evaluating a patient with a clinical picture suggestive of chronic urticaria, a full and detailed clinical history must be taken to try to find out the aetiology of the urticaria. Physical urticarias are the easiest to identify from the history as the lesions are consistently triggered by exposure to cold, heat, sunlight, dermatography, delayed pressure or vibration. In our patient, cold urticaria was suspected from the beginning. The possibility of familial cold urticaria was excluded as no family members were affected. Considering cold urticaria 'acquired' requires the investigation of possible underlying clinical conditions. These are more commonly due to cryoprecipitins, but can also be caused by viral infections or cancer. The definitive diagnosis in our patient was chronic idiopathic acquired cold urticaria, with the positive cold-stimulation test helping to confirm the diagnosis.

Once a diagnosis of cold urticaria is made, patient education is extremely important. Our patient was advised to avoid exposure to cold, mainly by wearing gloves, scarves and a hat to minimise the exposure to cold wind in the Winter. The patient was also advised to avoid contact with cold water or other cold objects, and avoid swimming in the sea, due to the severe reaction this elicited. In addition to these avoidance measures, the patient was medicated with a second-generation antihistamine, the first-line treatment for this condition<sup>4</sup>. Ebastine has been shown to be particularly efficacious in ACU by Magerl *et al*<sup>5</sup>. Further, treatment with a leukotriene receptor antagonist was instituted. This treatment is less consensual, with some studies supporting it<sup>6</sup> and some not<sup>7</sup>. We chose to introduce it due to the episode of anaphylaxis that had occurred. In addition to these prophylactic measures, the patient was also prescribed self-injectable adrenaline and the patient as well as his parents were instructed about when and how to use it. In this case, the preventive treatment instituted seemed to be effective as the repeated ice cube tests was negative (Figure 1B).

uma vez que quando se repetiu o teste do cubo de gelo este foi negativo (Figura 1B).

Outras terapêuticas alternativas, referidas na literatura, que mostraram alguma eficácia em casos refractários à terapêutica convencional, são: anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumab)<sup>8</sup>, antagonista do receptor da interleucina-1 (anakinra)<sup>9</sup>, ciclosporina<sup>10</sup> e indução de tolerância ao frio. Esta última terapêutica consiste em submergir todo o corpo num banho frio inicialmente acima do limite de indução de lesões de urticária, baixando-se a temperatura ao longo de vários dias. Este procedimento repete-se diariamente, uma vez por dia<sup>11</sup>. Apesar de o mecanismo pelo qual a tolerância se desenvolve não ser claro, propõe-se que a repetida exposição ao frio origine desgranulação dos mastócitos, resultando na exaustão dos seus mediadores<sup>12</sup>. A indução de tolerância ao frio parece ser uma opção terapêutica eficaz mas fastidiosa, não sendo possível pôr de parte a possibilidade de reacções adversas, que podem passar pelo choque anafilático. Assim, um estudo retrospectivo apresentado por von Mackensen e Sticherling<sup>12</sup> demonstrou que em 23 doentes em que a tolerância ao frio foi tentada, ao fim de pouco tempo todos tinham desistido da terapêutica, quer pela ocorrência de efeitos adversos quer pela falta de motivação.

## CONCLUSÃO

Apesar de a urticária ao frio ser considerada habitualmente uma patologia benigna e autolimitada, um estudo complementar exaustivo deve ser sempre realizado, de forma a excluir patologia associada mais grave e que necessita de outro tipo de abordagem terapêutica. Por outro lado, a urticária ao frio é uma patologia potencialmente perigosa, tanto pelo risco de anafilaxia como da possibilidade de esta ocorrer dentro de água, com eventual afogamento.

**Financiamento:** Nenhum.

**Declaração de conflitos de interesse:** Nenhum.

Alternative treatments, mentioned in the literature, which have proven efficacious in cases which are refractory to conventional treatments, are monoclonal anti-IgE antibody (omalizumab)<sup>8</sup>, interleukine-1 receptor antagonist (anakinra)<sup>9</sup>, cyclosporin<sup>10</sup> and induction of tolerance to cold. The latter consists of submerging the entire body in a cold bath, initially above the limit of induction of urticaria lesions, and lowering the temperature over the course of several days. This is repeated once a day on a daily basis<sup>11</sup>. Although the mechanism by which tolerance is developed remains unclear, it has been suggested that repeated exposure to cold gives rise to degranulation of the mast cells, causing exhaustion of their mediators<sup>12</sup>. Inducing tolerance to cold seems to be an efficacious but fastidious treatment option, with the ever-present possibility of adverse reactions including anaphylactic shock. Accordingly, a retrospective study by von Mackensen and Sticherling<sup>12</sup> demonstrated that in 23 patients in whom tolerance to cold was attempted, all abandoned treatment after a short while, due either to the onset of adverse reactions or lack of motivation.

## CONCLUSION

Although cold urticaria is usually considered a benign and self-limited condition, an exhaustive laboratory work-up must be performed to exclude any associated severe disease which requires a different therapeutic approach. In addition, cold urticaria is a potentially dangerous pathology, both due to the risk of anaphylaxis and the possibility of it occurring in water, which could lead to drowning.

**Funding:** None.

**Conflicts of interest disclosure:** None.

*Contacto / Contact:*

Filipa Ribeiro

filipalourencoribeiro@gmail.com

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:965-81
2. Katsarou-Katsari A, Makris M, Lagogianni E, Gregoriou S, Theoharides T, Kalogeromitros D. Clinical features and natural history of acquired cold urticaria in a tertiary referral hospital: a 10-year prospective study. *J EADV* 2008; 22:1405-11.
3. Metz M, Scholz E, Ferrán M, Izquierdo I, Giménez-Arnau A, Maurer M. Rupatadine and its effects on symptom control, stimulation time, and temperature thresholds in patients with acquired cold urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104:86-92.
4. Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica GW, Church MK, Giménez-Arnau A, et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines: management of urticaria. *Allergy* 2009; 64:1427-43.
5. Magerl M, Schmolke J, Siebenhaar F, Zuberbier T, Metz M, Maurer M. Acquired cold urticaria symptoms can be safely prevented by ebastine. *Allergy* 2007; 62:1465-8.
6. Di Lorenzo G, Pacor LM, Mansueto P, Esposito-Pellitteri M, Ditta V, Lo Bianco C, et al. Is there a role for antileukotrienes in urticaria? *Clin Exp Dermatol* 2006; 31:327-34.
7. Nuutinen P, Harvima I, Ackerman L. Histamine, but not leukotriene C4, is an essential mediator in cold urticaria wheals. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:9-13.
8. Boyce JA. Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1415-8.
9. Bodar EJ, Simon A, de Visser M, van der Meer JWM. Complete remission of severe idiopathic cold urticaria on interleukin-1 receptor antagonist (anakinra). *Neth J Med* 2009; 67:302-5.
10. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol* 2003; 149:214-5.
11. Keahey TM, Indrisano J, Kaliner MA. A case study on the induction of clinical tolerance in cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:256-61.
12. von Mackensen YA, Sticherling M. Cold urticaria: tolerance induction with cold baths. *Br J Dermatol* 2007; 157:835-6.