

العنوان:	إستخدام مضادات مستقبلات اللوكوتريين D4 في علاج البشري المزمّن مجهول السبب
المؤلف الرئيسي:	صادق، رشا
مؤلفين آخرين:	حمادي، نضال(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2009
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 129
رقم MD:	590375
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	علاج الشرى، الأمراض الجلدية
رابط:	http://search.mandumah.com/Record/590375

الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

مشفى الأمراض الجلدية و الزمرية الجامعي

استخدام مضادات مستقبلات اللوكوتريين D_4 في علاج الشرى المزمن مجهول
السبب

THE USE OF ANTILEUKOTRIEN D_4 RECEPTOR IN THE TREATMENT OF CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية و الزهرية

إعداد

الدكتورة رشا صادق

إشراف

الأستاذ المدرس نضال حمادي

٢٠٠٨-٢٠٠٩

كلمة شكر.....

أتوجه بجزيل الشكر الأستاذة هند داود ، الأستاذة المدرس نضال حمادي ، و
المدرس فايز دلالوي أعضاء لجنة التحكيم.

كما أشكر كل زملائي على مساعدتهم لي في إتمام هذا العمل.

الإهداء.....

إلى من يملأ عالمي بالياسمين...

إلى أمي....الزيفونة الخضراء دوماً ، الصابرة أبداً...

إلى أبي.....معلمي الأول ...

إلى مروة....الفراشة المائمة في أقواس القزح...

و إلى كل أصدقائي و أحبائي.....

الفهرس:

٥.....	المقدمة النظرية.....	-
٦٤.....	الدراسة العملية.....	-
١٠٦.....	ملخص البحث.....	-
١٠٧.....	ABSTRACT.....	-
١٠٨.....	المراجع.....	-

الدراسة النظرية

١ - التعريف :

يتميز الشرى URTICARIA بظهور الإنتبارات الشروية WHEELS و هي عبارة عن لويحات و حطاطات و ذمية محصورة ، مفردة أو متلاقية ، عابرة ، حاكة عادة ، تنجم عن تسرب البلازما خارج الأوعية الشعرية بالأدمة السطحية. تدوم هذه الآفات من ٣٠ دقيقة و حتى ٢٤ ساعة . و تصيب أي جزء من الجسم.^{١،٢،٣}

الوذمة العرقية ANGIOEDEMA تتميز بوذمة في الأجزاء العميقة من الجلد و تحت الجلد و المخاطيات، غير واضحة الحدود ، واسعة ، مؤلمة أكثر من كونها حاكة ، تصيب عادة الوجه (خاصة الشفتين و حول الحجاج)- الأطراف- و أحيانا اللسان و البلعوم.^{٤،٥}

قد يظهر كل من الشرى و الوذمة العرقية معاً أو بشكل منفصل.

التأق^١ ANAPHYLAXIS هو حالة إسعافية مهددة للحياة يحدث فيه تقبض قصبي ، وذمة الطرق التنفسية العلوية ، هبوط الضغط... و قد يؤدي للوفاة ، و يمثل نموذجاً شديداً من تفاعلات فرط الحساسية الفورية.

٢. لمحة تاريخية^{٦،٧} :

وصف الشرى منذ العام ١٠٠٠ قبل الميلاد في الصين.

وصف أبقراط (٤٦٠-٣٧٧ ق.م) آفات حاكة يسببها لدغ البعوض و نبات القراص NETTLE وأسمائها KNIDOSIS المشتقة من الكلمة اللاتينية KNIDE التي ترادف معنى القُرص.

استعمل PLINIUS تعبير UREDO الذي يعبر عن الحرق.

أفرد ابن سينا فصلاً خاصاً للشرى و علاجه في مؤلفه القانون في الطب قبل ألف عام تقريباً .

في عام ١٧٤٠ استخدم العالم ZEDLER كلمة URTICATIO

و في عام ١٧٦٩ أدخل WILLIAM CULLEN مصطلح الشرى URTICARIA على الأدب الطبي

في القرن الثامن عشر أيضاً تم وصف بعض أنواع الشرى الفيزيائي

في العام ١٨٨٦ وصف DONATO الودمة العرقية، بينما وصف OSLER الودمة العرقية الوراثية في عام ١٨٨٨

٣. التصنيف :

يتم تصنيف الشرى المزمن حسب الأعراض السريرية و العوامل المحرضة كما يلي:

- الشرى العادي^{٧،٨} ORDINARY و يقسم بدوره إلى حاد و مزمن
- الشرى الفيزيائي^{٧،٨،٩} ويتضمن: كتوية الجلد - شرى الضغط - الشرى الكولينبرجي - الودمة العرقية المحرضة بالضغط - شرى الحرارة - شرى البرد - الشرى الشمسي - الشرى الأدرينبرجي - شرى الماء - الشرى المحرض بالجهد
- شرى التماس

أما حسب المدة الزمنية فيتم تقسيم الشرى إلى: ١- حاد (أعراض يومية أو شبه يومية لمدة ≥ 6 اسابيع)

٢- مزمن (أعراض يومية أو شبه يومية لفترة ≤ 6 أسابيع)

و هذا التقسيم الزمني ينطبق فقط على الشرى العادي و ليس الشرى الفيزيائي الذي يرتبط بمحرض و يدوم عادة عدة سنوات ، و لا في شرى التماس الذي يتظاهر بنوب حادة متقطعة عند التماس مع العامل المسبب.

قد تتواجد عدة أنواع من الشرى معاً بأن واحد عند المريض.^٧

٤. الوبائيات و الانتشار EPIDEMIOLOGY & PREVELANCE :

الشرى مرض شائع نسبياً ، فقد وجدت دراسة بريطانية أن انتشار الشرى يتراوح بين ٠,٠٥-٢٣,٦ % في التعداد العام ، وأبلغ ١٥-٢٠% من طلاب الجامعة عن إصابتهم بالشرى مرة واحدة على الأقل، بينما كانت نسبة المرضى المصابين بالشرى و المحولين للعيادات الجلدية التخصصية ١-٣% فقط من المراجعين.^{٩،١٠}

وجدت الدراسة أيضاً ذروتين في التوزيع العمري للشرى : ذروة من الولادة و حتى عمر ٩ سنوات ، و ذروة بين عمر ٣٠-٤٠ عاماً.

في دراسة بريطانية راجعة على ٢٣١٠ حالة شرى خلال ٣٢ عاماً توزعت النسب بالشكل التالي:

النسبة	نوع الشرى
٧٢%	شرى عادي
٢٠%	شرى فيزيائي

حالات أرجية ٣,٤ %
التهاب أوعية شروي ٢,١ %
وذمة عرقية وراثية ٠,٥ %

في دراسة أجريت عام ٢٠٠٨ لوحظ أن ٨٥% من الأطفال المصابين بالشرى ، تظهر عندهم انتبارات شروية دون ظهور وذمة عرقية ، بينما ٤٠% من البالغين تترافق عندهم الإصابة الشروية مع الوذمة العرقية

٥.العوامل الوراثية :

أظهرت الدراسات الحديثة وجود زيادة بتواتر الأليلات التالية عند مرضى الشرى المزمن مجهول السبب مقارنة مع الشواهد الأصحاء :-HLA , HLA-DQB1*٠٣٠٢ , HLA-DRB1*٠٥ , HLA-DRB1*٠٤ , DQB1*٠٦^{١١}

أما عند مرضى الشرى المزمن المناعي الذاتي مع إيجابية أضداد المستقبل FC RI فيلاحظ زيادة تواتر الأليلات التالية: HLA-DQB1*٠٣٠٢, HLA-DQB1*٠٣٠١, HLA-DRB1*٠٤^{١٢}

الوذمة العرقية الوراثية (عوز مثبتب ESTERASE C١) ، تناذر MUCKLW-WELLS ، شرى البرد العائلي و بضع حالات شرى فيزيائي أخرى تورث بصفة جسمية قاهرة.

٦. الآلية الإمرضية PATHOGENESIS :

تنجم الإنتبارات الشروية عن زيادة النفوذية الوعائية موضعياً في الشعريات و الوريدات VENULES في الجلد. و هذه التغيرات تعتمد بشكل رئيسي على تفعيل الخلايا البدينة MAST CELLS التي تحرر العديد من الوسائط الإلتهابية و أهمها الهيستامين الذي يلعب الدور الأساسي في العملية الشروية^{١٢}

٦-١- دور الخلية البدينة في الشرى

الخلية البدينة هي الخلية الرئيسية KEY CELL في الشرى و الوذمة العرقية.^{١٢,١٣}

تشتق من نقي العظم ، و تتوزع في مختلف أنسجة الجسم خاصة الرئة و الجلد حيث تتركز بجوار الأوعية الدموية و للمفاوية و الأعصاب و تقدر كثافتها ب ٧٠٠٠-٢٠,٠٠٠ خلية لكل ملم^٢ من الجلد.^{١٢}

على سطحها يوجد مستقبل IGE عالي الألفة FC RI (و هو جزيئة رباعية مؤلفة من سلسلة واحدة ترتبط مع الجزء FC من الضد IGE و سلسلة B واحدة عابرة للغشاء و سلسلتي ترتبطان بجسور كبريتية)، مستقبلات

الكيموكينات $CCR1, CCR3, CCR5$ ، و المستقبل منخفض الألفة ل $IG G$: $FCRII$ و $GP1B$ و هما مستقبلان مثبّطان يؤدي تفعيلهما إلى نقص تحرر الحبيبات من الخلايا البدينة و نقص إنتاج اللوكوتريينات.^{١٥}

تلعب العوامل الجاذبة الكيماوية CHEMOTACTIC مثل CHIMOKINS دوراً أساسياً في حشد RECRUITMENT الخلايا البدينة في موقع الإلتهاب و كذلك عوامل المتممة $C3A, C5A$

تقوم الخلايا البدينة بتصنيع و خزن وسائط مختلفة في الحبيبات الإفرازية أهمها : الهيستامين ، البروتياز $PROTEASE$ ، التربتاز $TRYPTASE$ ، كما يتم استحداث وسائط أخرى بشكل فوري عند تفعيل الخلايا البدينة مثل مشتقات حمض الأراشيدونيك $ARACHIDONIC ACID$ و هي البروستاغلاندين $D2 (PG D2)$ و اللوكوتريينات $LT A4, LT B4, LT C4$ الذي يقبل بدوره إلى المستقبل الفعال و هو $LT E4, LTD4$.

يتم تفعيل الخلية البدينة بطريقتين: مناعي و غير مناعي:^{١٦}

I. التفعيل غير المناعي : يحدث بتأثير مواد عديدة مثل المتممة $C5A$ ، الببتيدات العصبية، VIP ، المادة P ($SUPSTANCE P$) ، أدوية مثل الأفيونات ($MORPHIN, CODEIN$) ، $VANCOMYCIN$ ، $BRADIKININ$ ، $POLYMYXIN$ ، مواد التصوير الشعاعي الظليل، أغذية مثل الفريز. و لوحظ أن الببتيدات العصبية تحرر الهيستامين لكن ليس $PG D2$ و لا $LT C4$.

II. التفعيل المناعي : يحدث عندما يتفاعل أرج $ALLERGN$ مع اثنين أو أكثر من الأضداد $IG E$ و كل منهما يرتبط إلى المستقبل $FCERI$ على سطح الخلية البدينة، كما يحدث التفعيل أيضاً بوجود الأضداد الذاتية التي تستهدف IGE المرتبط مع المستقبل $FCERI$ أو تحت الوحدة من المستقبل ذاته. و في هذا التفعيل تتحرر وسائط عديدة من الخلايا البدينة مثل الهيستامين، $PG D2$ ، سيتوكينات متنوعة مثل العامل المنخر للورم TNF ، و الإنترلوكينات $IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL13$

بالمقارنة مع الشواهد الأصحاء لوحظ أن الخلايا البدينة عند مرضى الشرى المزمن تحرر كمية أكبر من الهيستامين سواء عفوياً أو بالإستجابة للعوامل مزيلة التحبب غير النوعية مثل $CODEIN$.

تتحرر خمائر التربتاز $TRYPTASE$ و الكيماز $CHYMASE$ من الخلايا البدينة بالترافق مع تحرر الهيستامين، و من المحتمل أنها تلعب دوراً في إمرضية الشرى المزمن لأن الكيماز يحرض بدوره إزالة تحبب الخلايا البدينة، و كل من التربتاز و الكيماز يشطر المتممة $C3$ إلى $C3A$ التي يمكنها أن تفعل الخلايا البدينة، و $C3B$ التي تفعل السبيل البديل للمتممة.^{١٧}

تحرر منتجات الخلايا البدينة (هيستامين، سيتوكينات، كيموكينات) يؤدي لتغير النفوذية الوعائية، تلقيم راجع إيجابي لجزيئات الالتصاق على سطح الخلايا البطانية، تدرج $ROLLING$ الكريات البيض و التصاقها ثم هجرتها عبر الخلايا البطانية^{١٨}

٦-٢ دور الهيستامين في الشرى :

الهيستامين هو حمض أميني يتواجد بتركيز عالية في الرئة، الجلد، السبيل الهضمي. و تنتج كل من الخلايا البدينة و الأسسة و الصفائح ثم يخزن في الحبيبات الإقرازية حيث يتحرر من الخلايا البدينة و الأسسة استجابة لمنبهات مناعية و غير مناعية مثل التفاعلات التحسسية من النمط الأول، الأدوية، لدغ الحشرات، الرضوض.^{١٩}

يؤثر الهيستامين على نمو و تكاثر الخلايا، يعدل الإستجابة الإلتهابية و يقوم بدور ناقل عصبي عن طريق مجموعة من المستقبلات^{٢٠} تنتمي لعائلة SERPENTIN FAMILY و تتألف من ٧ قطاعات عابرة للغشاء TRANSMEMBRANE-SPANNING DOMAINS و يلعب البروتينين G دور المرسل الثاني لهذه المستقبلات G-PROTEIN-COUPLED SECOND MESSENGER . اكتشفت ٤ مستقبلات حتى الآن:

I. المستقبلات H₁ : توجد في العصبونات، الخلايا العضلية الملساء، الخلايا الظهارية، الخلايا البطانية، و أنواع أخرى من الخلايا. تفعيلها يؤدي إلى توسع الشعريات (و بالتالي هبوط الضغط)، زيادة النفوذية الوعائية (و بالتالي حدوث الوذمة)، تقبض العضلات الملس القصبية و المعوية، زيادة إفراز المخاط القصي، تفعيل المستقبلات العصبية الإلتهابية (و بالتالي حدوث حس الألم و الحرقة)، نقص النقل العقدي الأذيني البطني^{٢١}

II. المستقبلات H₂ : توجد في الجهاز الهضمي، الأغشية المخاطية، العضلات الملساء، الخلايا الظهارية و البطانية، القلب و أنواع أخرى من الخلايا. تفعيلها يؤدي لزيادة إفراز الحمض المعدي (و بالتالي حدوث القرحات)، زيادة النقل العقدي الجيبي الأذيني، تساهم بإحداث التوسع الوعائي و زيادة النفوذية لكن بدرجة أقل من المستقبل H₁، تتداخل بتنظيم فعالية اللمفاويات التائية حيث يلعب الهيستامين عبر المستقبل H₂ دوراً مثبطاً لتكاثر اللمفاويات و سميتها للخلايا الذاتية ALLOGENIC^{٢٠،٢١}.

III. المستقبلات H₃ : تتواجد في الجملة العصبية المركزية كمستقبلات مثبطة حيث يؤدي تفعيلها إلى نقص إنتاج و تحرر الهيستامين، و لم تكتشف في جلد الإنسان.^{٢١}

IV. المستقبلات H₄ :توجد في نقي العظم و الخلايا المولدة للدم المحيطية. لا تعرف وظيفتها بعد.^{٢١}

يتأكد الدور الهام للهيستامين في الشرى من خلال الإستجابة العلاجية على مضادات الهيستامين، و لوحظ أن تركيز الهيستامين يكون زائداً في السوائل المأخوذة من الآفات الشروية عند مرضى الشرى المزمن مجهول السبب، و كذلك في الجريان الدموي الناضح للمناطق الشروية عند مرضى الشرى الفيزيائي، كما تكون الأوعية الدموية الجلدية عند مرضى الشرى المزمن أكثر استجابة للهيستامين منها في جلد الشواهد الأصحاء. لكن لم يتوافر الدليل حتى الآن على نقص استقلاب الهيستامين في جلد المصابين بالشرى المزمن.^{٢٣}

عند حقن الهيستامين في الجلد يبدأ الانتثار الشروي بالتشكل خلال ١-٢ دقيقة و يبلغ الذروة خلال ١٠ دقائق، بينما يبلغ الوهيج FLARE ذروته خلال ٧-١٠ دقائق و هو منعكس عصبي المنشأ NEUGENIC REFLEX و ليس ناجماً عن الهيستامين لأن الهيستامين يوجد فقط بمنطقة الانتثار و ليس منطقة الوهيج.^{٢٤}

٦-٣ دور اللوكوتريينات في الشرى :

تصنف اللوكوتريينات مع مجموعة EICOSANOIDS (و هي مجموعة من الحموض الدسمة غير المشبعة التي تشتق من حمض الأراشيدونيك بفعل أنزيم الفوسفوليباز) و تتواجد في جميع الخلايا بتراكيز ضئيلة لكنها تصطنع و تتحرر عند الطلب ON DEMAND بالإستجابة لمنبهات عديدة (الإرتكاسات المتواسطة ب IGE ، الوسائط الإلتهابية ، الرض ، الحرارة. السموم TOXINS) و ترتبط بمستقبلات نوعية هي CYS-LT RECEPTORS يقوم فيها البروتين G بدور المرسال الثاني.^{٢٥}

تصطنع اللوكوتريينات من حمض الأراشيدونيك عبر أنزيم الليبواكسجيناز كما في المخطط التالي:^{٢٥}

تضم عدة أنواع:^{٢٦}

• $LT B \epsilon$: وسيط التهابي يقوم بجذب العدلات ، تفعيل عديدات النوى ، و زيادة تشكل الجذور الحرة مما يؤدي للأذية الخلوية.

• $LT A \epsilon$ و $LT C \epsilon$ الذي يقلب إلى $LT D \epsilon$ و $LT E \epsilon$: تؤدي للتأق و تقبض القصبات أكثر ب ١٠٠ إلى ١٠٠٠ مرة من الهستامين و البروستاغلاندين ، و تزيد الإفرازات القصبية و النفوذية الوعائية ،

وتسبب وذمة الطرق التنفسية و تبدل فعالية الخلايا الالتهابية.

٦-٤ دور الأضداد الذاتية المحررة للهستامين :

أول ملاحظة تقترح وجود أهبة مناعية عند مرضى الشرى المزمن هي ارتفاع نسبة وجود أضداد الدرق ANTITHYROID عند المرضى مقارنة بالجمهرة POPULATION ، فدراسة ١١٦ مريض شرى مزمن مجهول السبب وجدت أضداد المتقدرات أو البيروكسيداز (ANTIMICROSOMAL, ANTIPEROXIDASE) من نوع IGG عند ١٩,٨ % و من نوع IGE عند ٨٨% من المرضى ، كما وجدت أضداد الغلوبولين الدرقى ANTITHYROGLOBULIN . يكون معظم المرضى بحالة سواء درقى EUTHYROID بينما يظهر قصور درق سريري عند نسبة قليلة ، و نادراً ما يظهر فرط نشاط الدرق.^{٢٧،٢٨}

الملاحظة الثانية كانت بحقن مصل المريض المصاب بالشرى المزمن في جلد نفس المريض (و هو ما يعرف باختبار الجلد الذاتي AUTOLOGUS SKIN TEST أي AST) يظهر اختبار شروي عند ٦٠% من المرضى ، كما يحدث تحرر الهستامين في الزجاج IN VITRO من الخلايا الأسسة الموجودة في الشرائح الجلدية المأخوذة من أصحاء في ٥٠% من الحالات إذا حضنت مع مصل المرضى الذين يكون لديهم اختبار AST إيجابي.^{٢٩}

تعود هذه الفعالية لوجود أضداد IGG تستهدف تحت الوحدة من المستقبل FCERI على سطح الخلايا البدنية، و بشكل أقل شيوعاً الضد IGE المرتبط مع المستقبل FCERI و تكون هذه الأضداد الوظيفية بغالبيتها من نوع $IGG \epsilon$, $IGG \delta$. حيث تظهر هذه الأضداد عند ١٥-٢٥% من مرضى الشرى المزمن ، و تم تقسيم مرضى الشرى المزمن بحسب وجود الأضداد إلى شرى مزمن مناعي ذاتي (وجود أضداد المستقبلات FCERI أو أضداد IGE المرتبط مع هذه المستقبلات) و شرى مزمن مجهول السبب (حيث تكون الأضداد نادرة جداً أو غير موجودة). و يبين الشكل على الصفحة التالية تفعيل الخلايا البدنية بهذه الأضداد.^{٣٠،٣١،٣٢،٣٣}

شكل توضيحي يبين تفعيل الخلايا البدنية في الجلد بأضداد المستقبلات من نوع IGG وتفعيل المتمة اللاحق ثم تضخيم ان فراغ الخلايا البدنية الحاصل IG^{٣٤}

٦-٤-١ المقايسة الوظيفية لأضداد مستقبلات IGE FUNCTIONAL ASSAY OF ANTI IGE RECEPTOR ANTIBODIES, ٣٥

تتم مقايسة أضداد مستقبلات IGE في الحي IN VIVO و في الزجاج IN VITRO. و غالباً ما تستخدم الكريات البيض الأسة في الزجاج كبديل للخلايا البدنية نظراً لصعوبة تفعيل الخلايا البدنية في الزجاج. و تعتمد هذه الطريقة على تحرر الهيستامين عند حضان الأسسات مع مصل المريض أو مع الأضداد IGG المنقاة، لكن لا يحدث التحرر إذا كان هناك اضطراب بجزيئات نقل الإشارة LYN أو SYC على الأسسات (التي لا تستجيب بالتالي للتفعيل عبر مستقبل IGE، لكنها تستجيب للمنبهات بالطرق الأخرى مثل CYTOKINE MONOCYTE CHEMO ATTRACTANT P-١). النتائج الإيجابية للمقايسة الوظيفية كانت عموماً أعلى من نتائج اختبار الجلد الذاتي AST و تراوحت بين ٢٥-٥٠% (مقابل ٢٥% بطريقة AST).

إضافة تحت الوحدات للمصل الحاوي على أضداد ينقص إيجابية المقايسة بسبب نقص تحرر الهيستامين مما يؤكد على فعالية هذه الوحدات.

٦-٤-٢ مقايسة ارتباط أضداد المستقبلات BINDING ASSAY FOR ANTIRECEPTOR ANTIBODIES ٣٦

كانت المقايسة الكمية QUANTITATIVE لأضداد تحت الوحدة من النمط IGG غير ناجحة عموماً، و تمت أولى المحاولات لقياس نسبة الأضداد بواسطة اللطاخة المناعية IMMUNOBLOTTING لكنها لم تكن مفيدة بسبب النتائج الإيجابية الكاذبة المشاهدة عند المصابين بأمراض المناعة الذاتية (التهاب جلد و عضل، ذأب، فقاع شائع، فقاعاني فقاعي) و كذلك عند الشواهد الأصحاء أحياناً، كما لم تثبت الدراسات وجود ترابط CORRELATION بين نتائج اللطاخة الإيجابية و بين تحرر الهيستامين حيث قد تكون اللطاخة إيجابية و تحرر الهيستامين سلبي و العكس صحيح. و برغم كون المقايسة قليلة الحساسية لكنها قدمت البرهان أن الأضداد هي من نوع IGG. ثم استخدمت طريقة AFFINITY CHROMATOGRAPHY لتنقية أنماط IGG من مصل الشرى المزمن لتحديد النمط الفعال وظيفياً، و وجدت هذه الطريقة أن الأضداد الفعالة التي تؤدي لتحرر الهيستامين هي من نمط IGG١ أو IGG٣ و نادراً IGG٤، أما النمط IGG٢ فلا يؤدي لتحرر الهيستامين.

برغم وجود أضداد المستقبلات FCERI عند المصابين بأمراض المناعة الذاتية أو الأصحاء كما ذكر سابقاً، لكنها تكون غير وظيفية و لا تؤدي لتحرر الهيستامين من الخلايا الأسة في الدم المحيطي و لا من الخلايا

البدينة في الجلد، و ربما تلعب عوامل أخرى دوراً هنا مثل ألفة الأضداد للمستقبل، نوع الأضداد ، توزع الأضداد، اختلاف تمييز EPITOP .

الأضداد من نمط IGE وجدت عند مرضى الشرى المزمن مجهول السبب و عند ١٠-٥ % من مرضى التهاب الجلد التأتبي لكنها غير وظيفية.

٦-٥ دور المتممة بالشرى :

تلعب المتممة دوراً هاماً بالشرى من خلال تفعيل السبيل الكلاسيكي و تحرر C^٥A . و تم تأكيد هذا الدور بإضافة IGG مأخوذ من مريض الشرى إلى مصل طبيعي(مصدر للمتممة) و ليس مصل فيه عوز للمتممة C^٢ أو C^٥ . فلوحظ تضخيم تحرر الهيستامين من الخلايا البدينة و من الأسسات. إضافة C^٥ منقى إلى المصل المعوز ب C^٥ أدى إلى ظهور نفس الإستجابة السابقة بعد أن كانت غائبة ، أما إضافة أضداد مستقبلات C^٥A للمصل الطبيعي فقد أدى إلى تثبيط مساهمة المتممة في تحرر الهيستامين.^{٣٧،٣٨}

٦-٦ دور الخلايا الأسسة فى الشرى :

لاحظت إحدى الدراسات أن الأسسات عند مرضى الشرى المزمن تكون ناقصة الإستجابة لأضداد IGE ، و قد تتوافق مع نقص الأسسات BASOPENIA و مع الزمرة المناعية ACU . و فسرت هذه الملاحظة بوجود نزع تحسس DESENSITISATION في الحي للأسسات بوجود أضداد مستقبلات IGE الجواله.

أبدت دراسات أخرى نتائج متناقضة عند عزل الأسسات من مرضى الشرى المزمن ثم تفعيلها و مقارنتها مع الأصحاء ، فبرغم كون الأسسات المأخوذة من مرضى الشرى المزمن أقل استجابة لأضداد IGE بشكل واضح لكن حضنها مع المصل في الزجاج يؤدي لتحرر هيستامين مضخم سواء كان المصل مأخوذاً من أصحاء أو مرضى شرى مزمن آخرين أو من نفس المريض AUTOLOGUS .^{٣٩}

٧- التشريح المرضي و الرشاحة الخلوية بالشرى :

المظهر النسجي للانتبارات الشروية ليس نوعياً، حيث يشاهد توسع الأوعية الدموية و اللمفاوية، وذمة ، رشاحة حول وعائية مكونة من اللمفاويات، العدلات، الوحيدات، الحمضات. و يعتمد طيف التغيرات الخلوية على عمر الانتبار و سببه..،

- تبدي الخلايا البدينة بالمجهر الإلكتروني علامات إزالة التحبب DEGRANULATION ، كما وجدت إحدى الدراسات زيادة في عدد الخلايا البدينة الموجودة في الانتبارات الشروية عند مرضى الشرى المزمن تقدر بعشرة أضعاف عددها في الجلد السليم ، لكن لم تؤكد هذه الفرضية بأي دراسة أخرى تستخدم التريبتاز كواسم.^{٤٠}
 - تتركز اللمفاويات حول الأوعية، عددها قليل نسبياً، و تتألف بشكل أساسي من التائيات المساعدة و تفرز الإنترلوكينات IL ٤, IL ٥ و العامل المنخر للورم غاما TNF .
 - تتواجد العدلات بشكل واضح في جدران الأوعية او مبعثرة بالأدمة.^{٤١}
 - قد تلعب الحمضات دوراً أهم مما يقترحه عددها الضئيل المشاهد بالمجهر الضوئي ، حيث يتواجد بروتين الحمضات القاعدي الكبير EOSINIPHIL MAJOR BASIC PROTEIN بنسبة عالية في الانتبارات ، كما تتلون الحمضات بوسامات الفعالية ACTIVATION MARKERS .
 - يستدل على تفعيل الخلايا البطانية من وجود جزيئة الالتصاق بين خلوية ١ ADHESION MOLECULE و E-SELECTIN^{٤١}
- لم توجد فروقات هامة بالخزعة بين مرضى الشرى المزمن المناعي الذاتي و مرضى الشرى المزمن مجهول السبب، ففي الحالتين تتواجد رشاحة التهابية حول الوريدات الصغيرة في الضفائر الوريدية السطحية و العميقة تسيطر فيها اللمفاويات التائية المساعدة و الوحيدات و لا يوجد نظرياً أي لمفاوية بائية. كما تتفاوت أعداد المحببات لكنها تكون غزيرة في الطور الباكر للآفات، و تتواجد أيضاً العدلات و الحمضات مع إمكانية كشف البروتين القاعدي الكبير MBP في الآفات عند ٧٠% من المرضى على الأقل، و تم الكشف عن وجود الأسسات باستخدام أضداد BB١ . و بشكل عام فإن الرشاحة في الشرى المزمن تشبه رشاحة تفاعل الطور المتأخر الأرجي ALLERGIC LATE PHASE^{٤٠}.

٨- التظاهرات السريرية :

٨-١ الشرى العادي ORDINARY URTICARIA :

تظهر بقع حمامية حاكة تتطور إلى انتبارات شروية تتألف من مناطق مرتفعة من الجلد شاحبة إلى وردية، تشحب بالضغط ، و ذمية ، يحيط بها وهيج FLARE أحمر ، تظهر في أي جزء من الجسم بأعداد و أحجام مختلفة تتراوح من عدة ملمترات و حتى آفات عرطلة تغطي مساحات واسعة ، أشكالها مختلفة قد تكون دائرية أو متعددة الحلقات و قد يظهر فيها فقاعات أحياناً.^{٤٢}

تدوم الانتبارات من ٣٠ دقيقة و حتى عدة ساعات ، و تختفي تماماً خلال ٢٤ ساعة دون أن تترك أثراً ، تكون حاكة جداً و خاصة ليلاً لكن المرضى يقومون بفرك الجلد SCRUP و ليس الخدش SCRATCH لذلك لا يلاحظ تسحجات عادة عند المرضى.^{٤٣}

تترافق ٥٠% من حالات الشرى العادي مع وذمة عرقية بالوجه خاصة الأجنان و الشفتين و بالمخاطيات ،تدوم عدة أيام أحياناً و قد تكون مؤلمة.

قد يترافق الشرى مع أعراض جهازية : صداع ، دعث ، ضعف التركيز ، غثيان ، إقياء ، ألم بطني ،إسهال ، آلام مفصلية ،دوار ، إغماء . و بالشكل الحاد جداً قد يحدث التأق.^{٤٢}

يصنف الشرى العادي حسب المدة الزمنية إلى حاد و مزمن :

١-١-٨ الشرى الحاد ACUTE URTICARIA :

هو الشرى العادي الذي يدوم لفترة زمنية أقل أو تساوي ٦ أسابيع. و يقسم بدوره إلى عدة أنواع :

➤ الشرى الحاد مجهول السبب : لا يمكن تحديد السبب عند ٥٠% من مرضى الشرى الحاد ، أما عند ٥٠% الباقية فيكون أشيع سبب هو الإنتان التنفسي العلوي ثم السبب الدوائي في المرتبة الثانية ، بينما تشكل الحساسية الغذائية أو عدم التحمل الغذائي سبباً نادراً للشرى الحاد إلا أن الحساسية لحليب البقر هي السبب الأشيع للشرى عند الرضع ≥ ٦ أشهر.^{٤٤}

➤ الشرى الحاد الأرجي ALLERGIC : أشيع عند التأتبيين الذين لديهم ارتفاع ب IGE . ينجم عن ارتباط الأرج ALLERGEN مع IGE نوعي على سطح الخلية البدينة (آلية مناعية) . و هذا النمط من الشرى يتطلب حدوث تعرض أول للأرج ثم تحدث النوبة الشروية خلال دقائق إلى فترة أقصاها ٦٠ دقيقة من التعرض اللاحق . و تقوم العديد من المواد بدور الأرج مثل الأغذية ،الأدوية ،المواد المستنشقة ،و عادة ما يميز المرضى السبب و يبتعدون عنه.^{٤٣،٤٤}

-الشرى الحاد الأرجي الناجم عن الأدوية شائع نسبياً و يظهر خلال ٣٦ ساعة من تطبيق الدواء ،أشيع الأدوية المسببة هي البنسلينات و السيفالوسبورينات.و نادراً ما يحدث بسبب دواء يستخدم بشكل متواصل لعدة أشهر. عوامل الخطورة لهذا النمط تتضمن التعرض السابق ،الحساسية للدواء أو لمادة كيميائية مشابهة ،الاستخدام المتقطع للدواء ، استخدام عدة أدوية معاً ، الاستعداد العائلي.

-الشرى الحاد الأرجي الناتج عن الغذاء ينجم عادة عن التوابل و المضافات الغذائية (المواد الحافظة و الملونات و المنكهات) و ليس عن المكون الغذائي الرئيسي ، و يظهر عادة خلال عدة ساعات و نادراً خلال دقائق من تناول الطعام ، و في حالات نادرة لا يظهر الشرى إلا عند القيام بجهد فيزيائي بعد تناول الطعام .^{٤٥}

- الشرى الحاد الأرجي الناتج عن لدغ الحشرات من رتبة HYMENOPTERA مثل النحل و الدبابير شائع نسبياً و قد يؤدي للتأق و الوفاة، و يحدث غالباً عند مربى النحل و ليس بالضرورة التأتبيين .

يبين الجدول التالي بعض المواد التي تحرض الشرى بألية مناعية معتمدة على IGE: ^{٤٤}

الفستق خاصة الفول السوداني	الموز	مشتقات الدم و البلازما
البندق	الأطعمة البحرية	اللاتكس
البطاطا	الحليب	وخزات النحل و الدبابير
الجزر	الأنسولين	التفاح
الكرافس	اللقاحات	البرتقال
التوابل	البنسينات	الحبق PARSLEY
الرز	السيفالوسبورينات	

جدول ٢ : المواد التي تحرض الشرى الحاد بألية مناعية

➤ الشرى الحاد غير الأرجي NONALLERGIC : يدعى أيضاً بارتكاس عدم التحمل INTOLERANCE REACTION ، و إذا كان شديداً فيدعى ANAPHYLACTOID . يحدث نتيجة إزالة تحبب الخلايا البدنية المباشر و تحرر الهيستامين بشكل غير معتمد على IGE ، و قد يحدث بعد التعرض الأول للمادة المسببة. غالباً ينجم عن أدوية مثل MORPHIN ، CODEIN ، QURARIN ، POLYMYXIN ، CIPROFLOXACIN ، RIFAMPYCIN ، VANCOMYCIN . و يحدث بألية أخرى عند استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هي تثبيط أنزيم CYCLOXGYNASE بواسطة هذه الأدوية و تحويل استقلاب حمض الأراشيدونيك باتجاه LIPOXGYNASE و اصطناع اللوكوتريينات و إنقاص إنتاج البروستاغلاندين PGE₂ (و هو مثبط لنزع تحبب الخلايا البدنية) ، و تعرف هذه الآلية بالتفاعلات الأرجية الكاذبة.^{٤٤،٤٥}

يمكن أن ينتج الشرى الحاد غير الأرجي عن الأغذية التي تحوي إما أحماض أمينية فعالة وظيفياً تتضمن الهيستامين VASOACTIVE AMINES (الجبنة، اللحوم، البندورة، الأناناس، الأفوكادو) أو تحوي مواد تحرر الهيستامين (الفريز ، سمك SCROMPOID المستخدم في تصنيع التونة).^{٤٤،٤٥}

➤ الشرى الحاد الناجم عن الإنتان : قد يتلو انتانات لا نوعية ، فيروس ابشتاين-بار EBV ، التهاب الكبد HBV ، العقديات و تتضارب الدراسات حول حدوث الشرى خاصة المزمن نتيجة الإصابة بالمليويات البوابية HELICOBACTER PYLORI .^{٤٦}

٢-١-٨ الشرى المزمن CHRONIC URTICARIA :

هو كل شرى يستمر لفترة أكثر من ٦ أسابيع ، و لا يدخل الشرى الفيزيائي في هذا التعريف.^{٤٦}

يقسم إلى شرى مزمن مجهول السبب IDIOPATHIC (و هو ما يشار إليه في المراجع بالشرى المزمن العادي ORDINARY) و و الشرى المزمن المناعي الذاتي AUTOIMMUNE (وجود أضداد مستقبلات FCE RI أو IGE المرتبط مع هذه المستقبلات).

لا يوجد زيادة بالتأتب ATOPY عند المرضى ، و قد يترافق مع أنماط أخرى من الشرى خاصة الفيزيائي.^{٤٦}

- يتفاقم الشرى المزمن بعدة عوامل: ^{٤٦،٤٧}

- الأدوية: يكون دور الأدوية أوضح في الشرى الحاد أكثر منه في المزمن. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية تفاقم الشرى المزمن بألية غير مناعية (غير معتمدة على IGE) وخاصة الأسبيرين الذي يفاقم الشرى عند ٢٠-٣٠% من مرضى الشرى المزمن، حاصرات الخميرة القالبية للأنجيوتنسين ACE INHIBITORS تحرض الوذمة العرقية و تفاقم الشرى، البنسلين الموجود في مشتقات الألبان قد يفاقم الشرى المزمن عند الأشخاص فائقي الحساسية للبنسلين أو إذا كان البنسلين موجوداً في الألبان بكميات تفوق المسموح بها.

- الأغذية: تكون الأغذية سبباً مباشراً في تحريض الشرى المزمن عند ٣,٥% فقط من المرضى برغم وجود قائمة طويلة من الأدوية المتهمة. و غالباً ما يكون اختبار التحدي بالغذاء CHALLENGE TEST سلبياً عند معظم المرضى.

وجدت بعض الدراسات أن الإضافات الغذائية تفاقم الشرى المزمن في ١٠-٣٣% من الحالات، لكن هذه النسبة تختلف من دراسة لأخرى حسب الطريقة المستخدمة، العينة، استخدام مضادات الهيستامين أو الستيروئيدات في العلاج. أكثر مادة متهمه هي صبغة TARTRAZIN (E١٠٢) و أصبغة أخرى مثل AMARANTH (E١١٠) و SUNSET YELLOW، بينما تكون الحساسية للمواد الحافظة البنزواتية (E٢١٠، E٢١٩) و مضادات الأكسدة (E٣٢١، E٣٢٠) أقل شيوعاً. و قد تتواجد هذه المواد أيضاً في الأدوية لكن بكميات أقل منها في الأغذية. وتتناقص الحساسية للمضافات الغذائية تدريجياً عندما يتحسن الشرى. ^{٤٨}

إجراء الاختبارات الجلدية SKIN TEST بحقن المواد المشتبهة داخل الأدمة قد يكون مفيداً بإثبات العلاقة بين المضافات و الشرى لكن لا يعول عليها بسبب ارتفاع نسبة الإيجابية و السلبية الكاذبة. ^{٤٧}

اختبار التحدي الفموي ORAL CHALLENGE TEST يكون إيجابياً في أقل من ١% من الحالات فقط. ^{٤٧}

- الإنتانات: يتحرض الشرى المزمن بوجود إنتان فيروسي ربما بسبب السيتوكينات الجواله، أما دور الإنتان الجرثومي (خراج سني، انتان مجاري بولية، الأصابة بالملويات البوابية) فما يزال موضع خلاف بين الدراسات حيث يقترح بعضها أن الإنتان سبب نادر للشرى المزمن كما أن علاج الإنتان لا يحسن الشرى.

تشكل الطفيليات المعوية سبباً نادراً للإنتان المزمن في الدول المتقدمة، لكن يجب التفكير بها كسبب للشرى المزمن في حال ارتفاع الحمضات أو السفر للدول النامية.

الانتبارات الشروية الخطية قد تتبع هجرة الملقوات ANCYLOSTOMA أو الأسطوانيات STROGYLOIDS، كما لاحظت إحدى الدراسات وجود أزداد للسهمية الكلبية TOXOCARA CANIS عند بعض مرضى الشرى المزمن لكن لم تثبت العلاقة بينهما بعد. ^{٤٨}

- المواد المستنشقة : يمكن لكل من غبار الطلع ،أبواغ العث ،غبار المنازل ،مخلفات الحيوانات ،الدخان ، التبغ ، أن يحرض الشرى المزمن مع أو بدون أعراض تنفسية لكن بنسبة ضئيلة. و يكون العلاج بنزع التحسس DESENSITIZATION مفيداً في علاج الشرى إذا ثبتت علاقته مع الحساسية لغبار الطلع.^{٤٤،٤٧}

- الأمراض الجهازية : قد تتداخل أمراض المناعة الذاتية (ذأب ، جوغر ن ،...) في إمراضية الشرى المزمن لكنها عادة ما تترافق مع التهاب الأوعية الشري.^{٤٧}

و قد يترافق الشرى المزمن مع وجود الغلوبولين الكبري بالدم IGM MACROGAMMAGLOBULENIMIA .

كما ذكرنا سابقاً فإن الشرى المزمن المناعي الذاتي قد يترافق مع وجود أضداد الدرق ، لكن معظم المرضى يكونون بحالة سواء درقي ، و حتى عند وجود قصور أو فرط نشاط الدرق فإن تصحيح الاضطراب لا يؤثر على سير الشرى المزمن ، لكن بعض الدراسات تذكر أن إعطاء التيروكسين لتثبيط وظيفة الغدة الدرقية قد يفيد بتحسين الشرى عند بعض المرضى حتى في حالة السواء الدريقي.^{٣١،٤٤،٤٥}

لا يوجد دليل مقنع على ترافق الشرى المزمن مع الخباثات ، حيث لا يوجد فرق احصائي هام بين نسبة الشرى عند مرضى الخباثات و نسبته في المجتمع.^{٤٥}

- الطمث و الحمل : لا يوجد علاقة سببية بين الشرى و الحمل . قد يسوء الشرى بعد الطمث ، أما إذا ظهر فقط قبل الطمث فيمكن اعتباره ناجماً عن حساسية للبرجسترون أو بشكل أندر للإستروجين .^{٤٦}

- الغرسات IMPLANTS : ذكرت بعض التقارير ترافق الشرى المزمن مع استخدام المسامير المعدني في الفخذ ،التعويضات السنية المعدنية ،حشوات الأسنان.^{٤٦}

- أسباب نفسية : قد تحدث فوعات للشرى خلال الشدة النفسية ،كما أن الاكتئاب و القلق شائعان عند مرضى الشرى و لا يجب أن ننسى تأثير الشرى المزمن على نوعية الحياة QUALITY OF LIFE .^{٤٦}

٨-٢ الشرى الفيزيائي PHYSICAL URTICARIA : ٤٨،٤٩

مجموعة خاصة من الشرى تتميز بان الأعراض تتعرض بمنبه فيزيائي معين خلال عدة دقائق عادة من التعرض للمنبه.

نسبة شيوع الشرى الفيزيائي في المجتمع غير معروفة بدقة ، تقدر ب ١٩% من حالات الشرى التي تراجع مراكز أمراض الجلد و تشكل الكتوبية ٩% ، و الشرى الكولينيجي ٤% من هذه النسبة.

من الشائع ترافق الشرى العادي مع أحد أنواع الشرى الفيزيائي ، فمثلاً يظهر شرى الضغط المتأخر عند ٣٧% من مرضى الشرى المزمن.

يوجد نمطان للشرى الفيزيائي :

- إما أن تتعرض الانتبارات الشروية خلال عدة دقائق من التعرض للمنبه الفيزيائي في مكان تماسه مع الجلد و تدوم أقل من ٢ ساعة ، و هو نمط التماس المباشر مثل كتوبية الجلد.
 - أو أن يكون تعرض كامل الجسم للمنبه ضرورياً لحدوث الشرى ، و هو نمط المنعكس REFLEX مثل هبوط حرارة الجسم المركزية الذي يؤدي لشرى البرد.
- في بعض الحالات قد تنقضي عدة ساعات بين التعرض للمنبه و بين ظهور الشرى كما في كتوبية الجلد المتأخرة ،شرى الضغط المتأخر ، و نادراً شرى البرد المتأخر.

٨-٢-١- كتوبية الجلد DERMOGRAPHISM : ٤٨،٤٩،٥٠،٥١

هي أشيع أنماط الشرى الفيزيائي ، يقدر انتشارها ب ١،٥-٤،٥ % في المجتمع ، و تظهر عند ٢٢% من مرضى الشرى المزمن. ذروة حدوثها في العقد ٢-٣. و يقدر بأنها تستمر أكثر من ٥ سنوات عند ٢٢% من المرضى ، و أكثر من ١٠ سنوات عند ١٠%. و لا تترافق مع زيادة بنسبة التأتب.

تتعرض الكتوبية تجريبياً بفرك الجلد STROKE بأداة كليلية ، و تمر بثلاثة أطوار حيث تظهر أولاً حمamy موضعية (مرحلة توسع الشعريات) ، ثم وذمة ، ثم وهيج محيطي (مرحلة توسع الشريينات الانعكاسي) .

تقسم إلى عدة أنماط :

➤ الكتوبية الفورية : تظهر بعد فترة وجيزة من فرك الجلد و تزول خلال ٣٠ دقيقة ، حاكة بشدة و خاصة ليلاً. تحدث بأي عمر لكنها أشيع عند اليافعان حيث تظهر في أماكن الحكمة ، الرضوض ، الاحتكاك مع الثياب ... و يتحدد شكل الانتبار بشكل الفرك لذلك غالباً ما تكون خطية. مجهولة السبب عادةً لكنها قد تنلو الارتكاس الدوائي (التالي للبنسلين مثلاً) أو الاحتشار INFESTATION أو الجرب. وقد تستمر لأشهر أو سنوات.

لوحظ ارتفاع الهيستامين بالدم عند بعض المرضى ، و كذلك ارتفاع كل من الهيستامين ، التريبتاز ، المادة P (SP) ، VIP، في رشافة الفقاعة المحدثه بالشفط SUCTION BLISTER ، كما يمكن نقل الاستجابة الكتوبية DERMOGRAPHIC RESPONSE بشكل منفعل PASSIVE إلى الشواهد الأصحاء بنقل مصل المريض أو IGE المنقى (و أحياناً IGM). ويعتقد أن الخلايا البدينة المحسنة بغلوبولين مناعي خاصة IGE تستجيب لمستضد ما يتشكل عند التنبيه الميكانيكي للجلد و من ثم تطلق وسائطها ، و قد تسهم الببتيدات العصبية بإحداث الارتكاس.

➤ الكتوبية الحمراء : نادرة . تظهر انتبارات شروية صغيرة نقطية بعد الفرك المتكرر للجلد .

➤ الكتوبية الكولينيرجية : تظهر عند مرضى الشرى الكولينيرجي حيث تتألف الاستجابة الكتوبية من خط حمامي محاط بانتبارات الشرى الكولينيرجي الحطاطية الوصفية .

➤ الكتوبية المتأخرة : تظهر في مكان الفك بعد ٣-٦ ساعات من التنبيه مع أو بدون ظهور الاستجابة الكتوبية الفورية ، مؤلمة ، قد تدوم حتى ٤٨ ساعة و يعتقد حالياً أنها شكل من أشكال شرى الضغط المتأخر.

➤ الكتوبية البيضاء : لا يحدث الطور الحمامي نتيجة تقبض الشعريات المحدث بالفرك ، أشيع عند التأتبيين .

➤ الكتوبية السوداء : لا يوجد طور حمامي و إنما اضطراب بلون الجلد نتيجة الضغط عليه بمادة معدنية .

➤ الكتوبية المعتمدة على البرد COLD DEPENDENT : تتضخم الاستجابة الكتوبية و تصبح أوضح عند تبريد الجلد .

علاج الكتوبية الفورية العرضية باستخدام مضادات الهيستامين المركنة فعال غالباً خاصة باستخدام HYDROXYZINE ، و بالحالات غير المستجيبة يمكن إشراك ضادات H₁,H₂ معاً ، و بحال عدم الاستجابة للمشاركة قد يستفيد المصاب من العلاج ب UVB أو PUVA .

٨-٢-٢ شرى الضغط المتأخر LATE PRESSURE URTICARIA : ٥٠،٤٩

يظهر شرى الضغط المتأخر بدرجة ما عند ثلث مرضى الشرى المزمن ، و غالباً ما لا يميزه المرضى حتى يتم استجوابهم عنه بشكل مباشر . كما يلاحظ أن كل مرضى شرى الضغط المتأخر تقريباً لديهم مركبة شروية مزمنة . يمثل شرى الضغط المتأخر بشكله الشديد ٢% فقط من مجموع مرضى الشرى .

يظهر بشكل تورم أحمر مؤلم ، عميق ، موضع ، بعد ٣-٦ ساعات من تطبيق ضغط متواصل مديد على الجلد مثل الجلوس على كرسي قاس أو تحت الأحزمة أو الثياب الضيقة ، أو على اليدين بعد العمل اليدوي ، أو على القدمين بعد الركض . يدوم حوالي ١٢-٧٢ ساعة ، و قد يترافق مع أعراض عامة (حرارة ، عرواءات ، ألم مفصلي و عضلي ، ارتفاع سرعة التثقل ، ارتفاع الكريات البيض) . ذروة حدوثه في العقد الثالث .

آلية شرى الضغط المتأخر غير مفهومة بدقة ، لم تكتشف آلية معتمدة على IGE لكن لوحظ نقص الخلايا البدينة بالفحص النسيجي مما يقترح وجود تحريض مسبق لها و تحرر المواد الجاذبة الكيماوية . و هذا يفسر بدوره وجود رشاحة العدلات في معظم الآفات الباكرة ≥ 9 ساعات ، و بشكل أقل في الآفات المتأخرة ≤ 24 ساعة ، كما تتواجد الحمضات أيضاً في الآفات الباكرة و بدرجة أكبر في الآفات المتأخرة مع ترسب بروتين الحمضات القاعدي الكبير EMBP . كل هذه التغيرات ترتبط مع التلقيح الراجع الإيجابي UP-REGULATION لجزيئات الالتصاق E-SELECTIN و VCAM-١ ، كما يمكن أن يقوم