

7. Crook T, Wrede D, Tidy J, Scholefield J, Crawford L, Vousden KH. Status of c-myc, p53, and retinoblastoma genes in human papillomavirus positive and negative squamous cell carcinomas of the anus. *Oncogene*. 1991;6:873-5.
8. Muraio K, Kubo Y, Fukumoto D, Matsumoto K, Arase S. Verrucous carcinoma of the scalp associated with human papillomavirus type 33. *Dermatol Surg*. 2005;31:1363-5.
9. Schell BJ, Rosen T, Rády P, Arany I. Verrucous carcinoma of the foot associated with human papillomavirus type 16. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:49-55.
10. Garven TC, Thelmo WL, Victor J, Pertschuk L. Verrucous carcinoma of the leg positive for human papillomavirus DNA 11 and 18: a case report. *Hum Pathol*. 1991;22:1170-3.

Urticaria a frigore asociada a mononucleosis por virus de Epstein-Barr

S.A. Arias-Santiago, F.M. Almazán-Fernández, P. Burkhardt-Pérez y R. Naranjo-Sintes

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España

Sr. Director:

Las urticarias físicas se caracterizan por la aparición de habones o angioedema tras la exposición a diversos estímulos físicos. En la urticaria a frigore (UF) los síntomas se producen con el frío. En la mayoría de estos pacientes no se encuentra ningún agente desencadenante, sin embargo, en algunos casos se ha asociado a infecciones víricas o bacterianas, enfermedades autoinmunes, hematológicas o tiroideas e ingesta de fármacos¹.

Presentamos el caso de una paciente de 14 años, sin antecedentes personales de interés, que acudió a la consulta en junio de 2007. Refería desde hacía un mes episodios de habones y prurito en la cara al bañarse en la playa con traje de neopreno. Sin embargo, las bebidas frías, los helados o el aire frío no desencadenaban el cuadro, tampoco el agua a otra temperatura. La urticaria aparecía a los pocos minutos del contacto con el agua fría y desaparecía espontáneamente en 20-30 minutos. No presentó angioedema, síncope, hipotensión, fenómeno de Raynaud o púrpura, ni otros síntomas cardiovasculares, respiratorios o gastrointestinales.

En el momento de la consulta la paciente se encontraba asintomática. Para confirmar el diagnóstico de UF se realizó una prueba de provocación con un cubito de hielo, apareciendo a los 5 minutos un habón de 3 × 2 cm en el antebrazo.

Dos semanas antes del primer episodio la paciente sufrió un cuadro de faringitis exudativa con fiebre y adenopatías submandibulares. Sospechando una UF secundaria a mononucleosis infecciosa se solicitaron serologías de virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y de otros virus relacionados con la UF como el virus de la hepatitis B (VHB), de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Además del hemograma y la bioquímica básicos se analizaron los niveles de inmunoglobulina E (IgE) total, complemento, crioglobulinas, crioprecipitinas y criofibrinógeno. Este estudio reveló la presencia de IgM frente al VEB, con resultados negativos

o normales en el resto de parámetros. En controles posteriores se observó una mejoría clínica de la UF, que coincidió con la seroconversión a IgG frente al VEB, encontrándose la paciente asintomática a los dos meses del inicio de la enfermedad (prueba del cubito de hielo negativa). Hasta la remisión del cuadro se recomendó evitar el contacto con agua fría, principal desencadenante, y tratamiento con cetirizina en dosis de 10 mg/24 horas.

La UF representa el 2-3% de las urticarias físicas² y fue descrita por primera vez en el año 1866 por Bourdon³. Se puede asociar a otras formas de urticaria física como dermatografismo (21%), urticaria por calor (10%) y urticaria colinérgica (8%)⁴. Wanderer⁵ las clasificó en tres grupos según la gravedad de las manifestaciones clínicas: tipo I (lesiones localizadas), tipo II (cuadro sistémico sin síntomas de hipotensión) y tipo III (con hipotensión o *shock*) que puede comprometer la vida del paciente.

En más del 95% de los pacientes con UF no se detecta ningún agente etiológico y son clasificadas como primarias o idiopáticas². En un pequeño porcentaje son secundarias a diversas infecciones virales o bacterianas como¹: *Mycoplasma*, *Treponema pallidum*, *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, VEB, CMV, VHB, VHC, VIH, etc.

La manifestación cutánea más frecuente en pacientes con mononucleosis infecciosa es el exantema generalizado asociado al tratamiento con betalactámicos⁶; además un 5% de los pacientes presenta urticaria en el curso de su enfermedad⁷. Sin embargo, Doeglas et al⁸, en una serie de 39 pacientes con UF, no hallaron diferencias significativas con el grupo control respecto a la infección por el VEB. En cambio, encontraron que otras infecciones como las producidas por *Mycoplasma*, CMV y virus del herpes simple fueron más frecuentes en los pacientes con UF.

En esta paciente observamos un claro paralelismo entre la infección por el VEB y el cuadro de UF. Coincidieron en el tiempo la clínica de urticaria y la serología positiva para IgM del proceso infeccioso, remitiendo la UF a medida

que se producía la seroconversión. Además, es interesante destacar la escasa duración del cuadro, 8-9 semanas, frente a los 6 a 9 años que por término medio dura la enfermedad⁴. Se ha demostrado que el curso de la UF se reduce considerablemente cuando se asocia a una infección viral⁴, como ocurre en el caso expuesto.

Se desconoce el mecanismo por el que aparecen lesiones de urticaria en pacientes con mononucleosis infecciosa. Se ha propuesto una reacción cruzada de la IgM o IgG con la IgE de la superficie de los mastocitos, favoreciendo su degranulación⁹. En otros casos se ha relacionado con la presencia en sangre de crioproteínas⁶. En nuestra paciente la urticaria coincidió con niveles elevados de IgM frente al VEB, sin detectarse crioglobulinas o crioprecipitinas.

El diagnóstico se confirma con la prueba de provocación con un cubito de hielo sobre piel normal al observar la formación del habón. Algunos autores establecen que la precocidad en la respuesta a esta prueba (inferior a tres minutos) se relaciona con una posible reacción sistémica grave (tipo III)⁵.

El tratamiento se basa principalmente en antihistamínicos anti-H₁; clásicamente se ha usado ciproheptadina, pero actualmente se emplea con más frecuencia cetirizina, más eficaz y con menos efectos secundarios. Se han descrito casos tratados con doxepina, terbutalina, antihistamínicos anti-H₂ o antagonistas de los leucotrienos (montelukast)¹⁰. Como medidas preventivas los pacientes deben abrigarse en los meses con bajas temperaturas, no ingerir alimentos muy fríos y bañarse en agua templada.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Carrasquer Moya C, López-Baeza JL, Fernández Alonso E, Durá M, Peláez Hernández A. Urticaria a frigore: características clínicas y diagnósticas. *Alergol Inmunol Clin*. 2001;16:218-24.
2. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13:636-44.
3. Bourdon H. Note sur l'urticaire intermittente. *Bull Mem Soc Med Hop Paris*. 1866;3:259-62.
4. Schäfer T, Ring J. Epidemiology of urticaria. En: Burr ML, editor. *Epidemiology of Clinical Allergy*. Monogr Allergy. Basel: Karger; 1993. p. 49-60.
5. Wanderer A. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;85:965-80.
6. Revenga Arranz F, Aguilar Franco C, Goicoetxea Salgueiro N, Paricio Rubio J. Urticaria: signo guía para el diagnóstico de una mononucleosis infecciosa. *Actas Dermosifiliogr*. 2001;92:470-4.
7. Cowdrey SC, Reynolds JS. Acute urticaria in infectious mononucleosis. *Ann Allergy*. 1969;27:182-7.
8. Doeglas HM, Rijnten WJ, Schröder FP, Schim J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *British J Dermatol*. 1986;114:311-8.
9. Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, Agnello V, Kaplan AP. Antibodies in urticarial syndromes. *J Invest Dermatol*. 1988;90:213-7.
10. Romani J, Serra E. Urticaria a frigore. Respuesta al tratamiento con montelukast. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:243-5.

Correspondencia:

Salvador A. Arias Santiago.
Servicio de Dermatología.
Hospital Clínico Universitario San Cecilio.
Avda. Dr. Oloriz, 16.
18012 Granada. España.
salvadorarias@hotmail.es