

Urticaria por frío: revisión de 12 casos

M. Santaolalla Montoya, M.^{añ}l. Martínez Molero, F. Santaolalla San Juan^a, M.^{añ}L. Baeza, E. Alonso Lebrero y L. Zapatero Remón

Servicio de Alergia Infantil. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. ^aC. E. Pediatría. C. S. Espartero. Logroño. España.

RESUMEN

Introducción: La urticaria por frío se desencadena tras exposición a estímulos fríos, como agua, aire o alimentos. Es la tercera forma más frecuente de urticaria física en población pediátrica.

Métodos y resultados: Revisamos 12 pacientes con urticaria por frío, analizando distintas variables con los siguientes resultados: edad media de 12 años y 9 meses, más frecuente en niñas, el 67 % eran atópicos y el 25 % padecían además otras urticarias físicas; en ningún caso había antecedentes familiares de la enfermedad. El 83 % presentaba síntomas locales y generales. La prueba de estimulación por frío fue positiva en el 92 %. La detección de crioglobulinas y crioaglutininas fue negativa en todos los casos que se investigaron. Sólo en 2 pacientes hubo un proceso infeccioso asociado. La mayoría fueron tratados con cetirizina con un 70 % de buenos resultados. La duración media de la enfermedad fue de 3 años y 6 meses y sólo el paciente con la prueba de estimulación por frío negativo permanece asintomático.

Conclusiones: La urticaria por frío debe ser inicialmente diagnosticada por la prueba de estimulación por frío y la historia clínica. La cetirizina se ha mostrado eficaz y con menos efectos secundarios que otros antihistamínicos utilizados tradicionalmente.

Palabras clave: Urticaria por frío. Urticaria *a frigore*. Urticaria crónica. Crioglobulinas. Crioaglutininas. Cetirizina.

INTRODUCCIÓN

La urticaria por frío (UF) se caracteriza por la aparición de urticaria y/o angioedema tras exposición a es-

tímulos fríos tales como agua, aire y alimentos (1). Constituye la tercera forma más frecuente de urticaria física en población pediátrica tras el dermatografismo y la urticaria colinérgica (2). Según la clasificación de Wanderer (3) (tabla 1), los síndromes de UF pueden ser adquiridos o familiares, y atendiendo a la gravedad de los síntomas, se clasifican en tipo I (urtica-

Tabla I

Clasificación diagnóstica de los síndromes de urticaria por frío

Adquiridos (síndromes de urticaria por frío adquiridos: ACU)

Con test de estimulación por frío positivo (típicos):

Primario

Secundario

Crioglobulinemia:

Primaria

Secundaria

Leucemia linfocítica crónica

Linfosarcoma

Vasculitis leucocitoclástica.

Linfadenopatía angioinmunoblástica

Vasculitis leucocitoclástica

Enfermedades infecciosas: mononucleosis, sífilis, otras

Crioaglutininas

Crioaglutininas

Crioaglutinógeno

Otros factores

Atípicos (por respuestas atípicas a la estimulación por frío)

Urticaria por frío adquirida (ACU) atípica sistémica

Dermografismo dependiente del frío

Urticaria colinérgica inducida por frío

Urticaria por frío retardada

Urticaria refleja por frío localizada

Familiares

Urticaria por frío retardada, con herencia autosómica dominante.

* El síndrome de urticaria por frío familiar no se incluye en esta clasificación porque no presenta urticaria inducida por frío.

ria y/o angioedema localizado), tipo II (reacciones sistémicas caracterizadas por episodios de urticaria y/o angioedema sin síntomas de hipotensión) y tipo III (reacciones sistémicas graves con episodios de urticaria y/o angioedema generalizados asociados con hipotensión o choque). Es importante el diagnóstico y tratamiento de estos procesos fundamentalmente de las reacciones de tipo III, puesto que pueden comprometer la vida del paciente.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisó la historia clínica de 12 pacientes que habían sido diagnosticados de urticaria por frío y se recogieron datos referidos a la edad y sexo, coexistencia de otras urticarias físicas, la existencia de signos de atopia y si tenían antecedentes familiares de la enfermedad. Se estudió si presentaban síntomas que permitieran la clasificación de la gravedad en tipos I, II o III, de acuerdo con los datos antes citados. A todos los pacientes se les realizó una prueba de estimulación por frío consistente en la aplicación de un estímulo frío (de 0 a 4 °C), generalmente un cubito de hielo dentro de una bolsa de plástico, en el antebrazo durante 5 min. Se retira el cubito de hielo y a los 10 min (1), tras el recalentamiento, se observa si aparece un habón en la zona de aplicación del estímulo. El estudio analítico de todos los pacientes consistió en hemograma, bioquímica sanguínea, VSG, IgE sérica total, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR), fracciones C3 y C4 del complemento, serología frente a virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), toxoplasma, rubéola, VHB, VHC, virus herpes y micoplasma. En 9 pacientes se determinaron crioglobulinas (CG) y en 7 crioaglutininas (CA); el resto de pacientes no se pudieron cuantificar por mala conservación de las muestras. A todos los niños se practicó radiografía de tórax. También se registró la duración de los síntomas desde el inicio de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico y se siguió la evolución tras el inicio del tratamiento.

RESULTADOS

La edad media de inicio de la enfermedad fue de 12 años y 9 meses. Ocho son niñas y cuatro niños. Siete de los pacientes (67 %) son atópicos. En tres (25 %) hay asociadas otras formas de urticaria física: uno dermatografismo (DG), otro urticaria solar (US) y el tercero DG, US y urticaria colinérgica (UC). En ninguno de los pacientes existían antecedentes familiares de la enfermedad. En cuanto a la gravedad,

10 pacientes (83 %) presentaron síntomas tipo II, uno sólo síntomas de tipo I y el otro tuvo sólo síntomas de tipo III, con hipotensión al bañarse en agua fría. El tiempo medio de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la última visita ha sido de 3 años y 6 meses, oscilando la duración entre 10 meses y 8 años. La prueba de estimulación por frío sólo fue negativa en uno de los pacientes. En todos los casos fueron normales el hemograma, la bioquímica, VSG, radiografía de tórax, FR, niveles de C3 y C4 y ANAS. La IgE total estaba elevada en 7 pacientes. Las crioglobulinas y crioaglutininas realizadas fueron negativas.

La serología para VEB, CMV, toxoplasma, rubéola, VHB, VHC, virus herpes y micoplasma, únicamente reveló infección concomitante en dos de los pacientes; uno por VEB y el otro por CMV. Inicialmente 10 pacientes (83 %) fueron tratados con cetirizina a dosis de 10 mg/día. Siete de estos diez (83 %) mejoraron claramente quedando uno de ellos asintomático tras 8 meses de tratamiento. Los tres restantes precisaron añadir ciproheptadina para mejorar. Los 2 pacientes restantes recibieron de inicio loratadina y ebastina, respectivamente, y este último precisó añadir también ciproheptadina.

DISCUSIÓN

En tres de los pacientes había asociación entre urticaria por frío y otras urticarias físicas: uno asociaba DG, otro US y el tercero DG, US y UC. En la literatura hemos encontrado asociación entre UF y US (4), UF y urticaria acuagénica (5), UF y urticaria por presión (6), así como UF y DG (7). En una serie de 220 pacientes (8) con UF, el 21 % asociaban DG, el 8 % UC y un 10 % urticaria por calor.

Las adquiridas son las formas más frecuentes de urticaria por frío y dentro de las adquiridas las idiopáticas (9). Esto concuerda con nuestros hallazgos pues ningún paciente tiene antecedentes familiares de la enfermedad y además sólo en dos de ellos se ha encontrado cierta relación con un posible agente causal: los 2 pacientes en que se observó infección por VEB y CMV, respectivamente. En ambos pacientes las infecciones pasaron clínicamente inadvertidas y se diagnosticaron por la serología. La relación de infección por VEB con la urticaria por frío ha sido bien documentada (10-13). Asimismo se ha podido relacionar la urticaria por frío con otros agentes infecciosos tales como VIH (14, 15) y *Helicobacter pylori* (16) entre muchos otros. También, aunque de manera más aislada, se la ha relacionado con otros desencadenantes como picaduras de insectos e inmunoterapia (17-19). Siete de nuestros pacientes son atópi-

cos, tenían IgE elevada y cinco de ellos recibían inmunoterapia; dos con extracto de ácaros y tres con extracto de pólenes, pero en ninguno de ellos hemos observado relación clara entre inicio del tratamiento inmunoterápico y/o aplicación de dosis y aparición o exacerbación de la UF.

En 3 pacientes no se pudieron determinar CG y en cinco CA puesto que las muestras no se mantuvieron en las condiciones adecuadas de temperatura y tiempo para ser correctamente valoradas (20-22). En los pacientes en que se realizaron fueron negativas y parece no estar indicada una búsqueda sistemática de las mismas puesto que en la mayoría de los casos de urticaria por frío no hay CG ni CA (23, 24). El resto de exploraciones complementarias realizadas fueron normales excepto que la IgE estaba elevada en los pacientes atópicos, como ya hemos señalado. Según Koeppel et al (25) el diagnóstico de UF puede estar basado en la historia clínica y en la prueba de estimulación por frío e inicialmente no está indicada una búsqueda más exhaustiva de la causa.

La mayoría de los pacientes (83 %) tenían síntomas tipo II, con reacciones sistémicas pero sin síntomas de hipotensión y sólo un paciente presentaba reacciones sistémicas que cursaban con choque al sumergirse en agua fría.

En nuestro estudio, la prueba de estimulación por frío, realizada en todos los pacientes a los 5 min, fue negativa en un solo paciente, el único con UF atípica según la clasificación de Wanderer, y que además es el único que permanece asintomático, pero no reúne ninguna otra característica especial. Un elemento importante para predecir gravedad y seguir la evolución puede ser la valoración de la respuesta a la prueba de estimulación por frío tras distintos tiempos de exposición, a los 3, 5 y 10 min (1, 3). Parece claro que cuanto menos tiempo de exposición sea necesario para provocar una respuesta positiva, mayor será la gravedad de los síntomas.

En todos los pacientes se recomendaron medidas preventivas como abrigarse los meses fríos, no ingerir bebidas ni alimentos muy fríos y bañarse en agua templada. Además, si el paciente se introduce en mar o piscina debe hacerlo acompañado. Ante intervenciones quirúrgicas debe vigilarse la temperatura ambiente del quirófano y de las soluciones empleadas por vía intravenosa (26). Estas medidas deben ser extremas cuando los síntomas correspondan al tipo III de gravedad, con hipotensión, como ocurre con uno de nuestros pacientes. Además de estas medidas es fundamental el tratamiento farmacológico para el que se deben utilizar antihistamínicos. Diez de los pacientes recibieron tratamiento inicial con cetirizina. Tradicionalmente se ha utilizado

ciproheptadina (27), pero debido a los efectos secundarios que suele ocasionar (somnolencia, aumento del apetito), se ha ido sustituyendo por los nuevos antihistamínicos, entre los que la cetirizina se ha mostrado eficaz (28, 29).

El tiempo de evolución de la enfermedad es muy variable, pudiendo durar desde meses hasta años, como también se ha observado que ocurre en nuestros pacientes. En los casos de larga duración, si los síntomas no son muy incapacitantes, se puede realizar un tratamiento farmacológico discontinuo, en los meses o temporadas en que el paciente empeore y si se prevé una exposición a frío intensa.

SUMMARY

Background: Cold urticaria is caused after exposition to cold air, water and food. It is the third more frequent physical urticaria in pediatric population.

Methods and results: We reviewed twelve patients, studied different characteristics and obtained following results: mean age is 12 years and 9 months and it is more frequent in female subjects, atopy is present in 67 % of patients, other physical urticaria are present in 25 % and there is not familial inheritance. 83 % of patients have localized and generalized symptoms. Cold stimulation test is positive in 92 %. Cryoglobulins and cold agglutinins are negative in 100 % of patients in which these tests were made. There is infectious disease in only two patients. Cetirizine was used in most of patients and it was succesful in 70 %. Mean duration is 3 years and 6 months. Only patient with negative cold stimulation test remains without symptoms.

Conclusions: Cold urticaria must be initially diagnosed by cold stimulation test and clinical history. Cetirizine is effective and cause less adverse effects than other antihistamines traditionally used.

Key words: Cold urticaria. Cryoglobulin. Cryoagglutinin. Chronic urticaria. Cetirizine.

Correspondencia:

Dra. M. Santaolalla Montoya
Jazmín 40, 6.^ª A
28033 Madrid.
Tel.: 913 028 015
E-mail: marcelasm@terra.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Wanderer A. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:965-80.
2. 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.
3. Martorell A, Sanz J. Urticarias de causa física. *Allergol et Immunopathol* 1999;27:85-96.
4. Sanz de Galdeano C, Gardeazabal J, Oleaga JM, Diaz Perez JL. Solar urticaria and cold urticaria in the same patient. *Br J Dermatol* 1994;131:143-5.
5. Mathelier-Fusade P, Aissaoui M, Chabane MH, Mounedji N, Leynadier F. Association of cold urticaria and aquagenic urticaria. *Allergy* 1997;52:678-9.
6. Valsecchi R, Rozzoni M, Sena P, Panseca B. Cold urticaria and delayed pressure urticaria in the same patient. *Acta Derm Venereol* 1996;76:89.
7. Juhlin L. Dermatographism and cold-induced urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(6 Pt 2):1087-9.
8. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:636-44.
9. Fontaine JF. Urticaria al frío. *Practica otoneumoalergia*. 2000;9:6-7.
10. Lamanske RF, Bush RK. Cold urticaria in infectious mononucleosis. *JAMA* 1982;247:1604.
11. Wesley M, Frank W. Infectious mononucleosis and cold urticaria. *JAMA* 1982;246:828.
12. Doeglas HM, Rijntjes WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: a clinical and serological study in 39 patients. *British J Dermatol* 1986;114:311-8.
13. Wu LYF, Mesko JW, Petersen BH. Cold urticaria with infectious mononucleosis. *Ann Allergy* 1983;50:271-4.
14. Lin RY, Schwartz RA. Cold urticaria and HIV infection. *Br J Dermatol* 1993;129:465-7.
15. Yu RC, Evans B, Cream JJ. Cold urticaria, raised IgE and HIV infection. *J R Soc Med*. 1995;88:294-5.
16. Kränke B, Mayr-Kanhäuser S, Aberer W. *Helicobacter pylori* in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis*. 2001;44:57-8.
17. Carrasquer C, López-Baeza JL, Fernández E, Durá M, Peláez A. Urticaria a frigore: características clínicas y diagnósticas. *Allergol Immunol Clin* 2001;16:218-24.
18. Hogendijk S, Hauser C. Wasp sting-associated cold urticaria. *Allergy* 1997;52:1145-46.
19. García F, Blanco J, Pérez R, Alonso L, Marcos M, Carretero P, et al. Localized cold urticaria associated with immunotherapy. *Allergy* 1998;53:110-111.
20. Ciscar F, Farreras P. Diagnóstico hematológico. Laboratorio y clínica. Tomo II. Barcelona: Jims, 1972; p. 1212-13 y 1566.
21. Moroz LA, Rose B. The cryopathies. Samter M. Immunological diseases, 2^a ed. Edinburgh and London: Little, Brown, 1971;459-82.
22. Grey HM, Kohler PF. Cryoimmunoglobulins. *Semin Hematol* 1973;10:87-112.
23. Farreras P, Rozman C. Medicina interna. vol. II. Ed. 12. Barcelona: Doyma, 1992; p. 2696.
24. Milovanovic M, Despotovic N, Bojovic I, Paranos S, Dmitrovic V, Rezić T. Histamine, cryoglobulins and cold agglutinins in patients with cold urticaria. *Allergy* 1997;52 (Suppl 37):75.
25. Koepfel MC, Bertrand S, Abitan R, Signoret R, Sayag J. Urticaria caused by cold. 104 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:627-32.
26. Arino P, Aguado L, Cortada V, Baltasar M, Puig M. Cold urticaria associated with intraoperative hypotension and facial edema. *Anesthesiology* 1999;90:907-9.
27. Kaplan A. Urticaria and angioedema. En *Allergy*, 2^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997; p. 575-77.
28. Villas F, Contreras FJ, López Cazana JM, López Serrano MC, Martínez F. A comparison of new non-sedating and classical antihistamines in the treatment of primary acquired cold urticaria. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992;2:258-62.
29. Spencer CM, Faulds D, Peters DH. Cetirizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993;46:1055-80.