

**ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE
LOS NEUMOALERGENOS Y ALERGENOS
ALIMENTARIOS EN LA ETIOPATOGENIA
DE LA DERMATITIS ATÓPICA
EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

Mercedes Escarrer Jaume

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA,
PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**

AREA DE PEDIATRÍA

**ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS
NEUMOALERGENOS Y ALERGENOS ALIMENTARIOS EN
LA ETIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA
EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

Memoria de tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Presentada por: D^a MERCEDES ESCARRER JAUME

Dirigida por: Prof. FRANCISCO MUÑOZ LÓPEZ

Prof. JUAN VILAPLANA VILAPLANA

Barcelona, octubre de 2000

FRANCISCO MUÑOZ LÓPEZ, Doctor en Medicina y Cirugía , Ex-Profesor
Asociado de Pediatría de la Facultad de Medicina de Barcelona

CERTIFICA que el Proyecto de Investigación realizado por D^a Mercedes Escarrer Jaume, con objeto de ser presentado para optar al Grado de Doctor, titulado ESTUDIO DE LA PARTICIPACIÓN DE LOS NEUMOALERGENOS Y ALERGENOS ALIMENTARIOS EN LA PATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA EN LA EDAD PEDIÁTRICA, la ha llevado a cabo bajo mi dirección y supervisión.

El planteamiento de la Tesis, su desarrollo y metodología y los estudios estadísticos llevados a cabo por la interesada, los considero totalmente correctos y sus conclusiones bien obtenidas, por lo que que el trabajo reúne las condiciones científicas y los requisitos necesarios para ser presentado a la consideración del Tribunal que debe juzgarlo.

Barcelona a 7 de abril de 2000

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Francisco', with a stylized flourish at the end.



UNITAT DE DERMATOLOGIA
Director Prof. Dr. J.M. Mascarià
DEPARTAMENT DE MEDICINA
DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUD
UNIVERSITAT DE BARCELONA

c/ Casanova, 143
Tel./Fax (34.3) 227 54 33
Email: j.mascarià@medicina.ub.es
08035 - BARCELONA

El abajo firmante, Prof. Dr. **Juan VILAPLANA VILAPLANA**, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular de Dermatología de la Facultad de Medicina Rovira i Virgili,

CERTIFICA

que el Proyecto de Investigación realizado por la Dra. Mercedes Escarrer Jaume, con objeto de ser presentado para optar al Grado de Doctor, y cuyo título es:

Estudio de la participación de los neumoaerergenos y aerergenos alimentarios en la patogenia de la dermatitis atópica en la edad pediátrica,

la ha llevado a cabo bajo mi dirección y supervisión.

El planteamiento de la Tesis, su desarrollo y metodología y los estudios estadísticos llevados a cabo por la interesada, los considero totalmente correctos y sus conclusiones bien obtenidas, por lo que el trabajo reúne las condiciones científicas y los requisitos necesarios para ser presentado a la consideración del Tribunal que debe juzgarlo.

Barcelona, a 5 de Julio de 2000

A MI FAMILIA

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

- Al Profesor Dr. Francisco Muñoz López, por su confianza y apoyo constantes en la dirección de esta tesis doctoral.
- A mi marido, el Dr. Alejandro Pou, por su apoyo incondicional y su ayuda en la parte de dermatología.
- Al equipo de dermatopatología del Hospital Clínico de Barcelona, tanto al Dr. Palou como al equipo de enfermeras, por su colaboración en la elaboración de las piezas cutáneas.
- A las anatomopatólogas Dra. T. Tuñón y Dra. Carla Valentí, por su colaboración en la lectura de las piezas cutáneas
- Al Sr. Antonio Casero por su colaboración en la parte estadística
- Al Dr. Vilaplana por su colaboración en la interpretación en las pruebas del parche
- A todo el equipo de Inmunoalergia del Hospital San Juan de Dios por su apoyo y ayuda en la recogida de datos

INDICE

INDICE

	Pág.
1.- Introducción	1
2.- Dermatitis atópica	5
<u>2.1 Concepto</u>	7
2.1.1 Prevalencia-epidemiología	7
2.1.2 Curso y pronóstico	9
2.1.3 Predicción de dermatitis atópica	10
<u>2.2 Criterios diagnósticos</u>	12
<u>2.3 Clínica de la Dermatitis Atópica</u>	24
<u>2.4 Histología</u>	26
<u>2.5 Etiopatogenia de la dermatitis atópica</u>	29
2.5.1 Aspectos genéticos	29
2.5.2 Anomalías de los nucleótidos cíclicos	33
2.5.3 Anomalías de la permeabilidad de las estructuras epiteliales	36
2.5.4 Alteraciones inmunológicas	42
2.5.4.1 IgE e hipersensibilidad inmediata	43
2.5.4.2 Inmunidad celular y dermatitis atópica	49
2.5.4.3 Células de Langerhans	55
2.5.4.4 Eosinófilos	60
2.5.4.5 Mastocitos y basófilos	65
2.5.4.6 Moléculas de adhesión	69
2.5.5 Papel de los alergenosen la dermatitis atópica	72
2.5.5.1 Ácaros	72
2.5.5.2 Pólenes	75
2.5.5.3 Hongos	77
2.5.5.4 Epitelio de animales	77
2.5.5.5 Papel de los alimentos en la etiopatogenia de la dermatitis atópica	77
A. Leche de vaca	81
B. Huevo	82
C. Pescado	83
D. Otros alimentos	84

3.- Hipotesis de trabajo	85
4.- Objetivos	89
5.- Material y métodos	93
<u>5.1 Material</u>	95
5.1.1 Clasificación en grupos	95
5.1.2 Descripción de los grupos: criterios de inclusión	96
5.1.3 Criterios de exclusión de todos los grupos	98
<u>5.2 Métodos</u>	98
5.2.1 Cuestionario	105
5.2.2 Metodología estadística e informática	107
6.- Resultados	109
<u>6.1. Estadística descriptiva</u>	111
6.1.1 Grupo nº1: niños no alérgicos	112
6.1.2 Grupo nº2: niños con alergia respiratoria (A.R.)	112
6.1.3 Grupo nº3: niños con D.A. y A.R.	114
6.1.4 Grupo nº4: niños con D.A. sin A.R.	120
6.1.5 Resultado de las pruebas del parche	125
6.1.5.1 Resultados de las pruebas del parche por grupos de edad y existencia o no de patología respiratoria	125
6.1.5.2 Resultado de las pruebas del parche por alergen	126
6.1.5.3 Resultado de las biopsias (patch-test positivas)	126
6.1.5.4 Patrón lesional en pacientes con prueba del parche positiva según clínica respiratoria	131
<u>6.2 Estadística analítica</u>	133
6.2.1 Comparación de IgE sérica total entre los diferentes grupos estudiados	133
6.2.2 Comparación de la puntuación clínica de la lesión eczematosa	134
6.2.2.1 Puntuación clínica y grupos de edad	134
6.2.2.2 Puntuación clínica y diferencias etiológicas	135
6.2.3 Comparación de los resultados de las pruebas en función de la presencia de clínica respiratoria	135

6.2.3.1 Comparación en los resultados del PRICK entre los grupos control y experimental	136
6.2.3.2 Comparación de los resultados del RAST entre los grupos control y experimental	138
6.2.3.3 Comparación de los resultados del PATCH -test entre los grupos control y experimental	140
6.2.3.4 Diferencias etiológicas según clínica respiratoria	141
6.2.4 Comparación de los resultados en los grupos de edad	143
6.2.4.1 Diferencias en los resultados del PRICK-RAST-PATCH según la edad en el grupo con D.A. pura	143
6.2.4.2 Diferencias en los resultados del PRICK-RAST-PATCH según la edad en el grupo con D.A. + A.R.	145
6.2.4.3 Diferencias etiológicas entre los grupos de edad	146
6.2.5 Correlación entre respuesta inmediata (PRICK y/o RAST) y respuesta tardía (PATCH) en los pacientes con D.A.	148
6.2.6 Valores coincidentes PRICK-RAST-PATCH en el grupo de pacientes con D.A. (con o sin alergia respiratoria)	152
7. Discusión	155
<u>7.1. Material</u>	157
<u>7.2 Métodos: validez de las pruebas diagnósticas empleadas</u>	157
7.2.1 Prueba cutánea: Prick-test	157
7.2.3 IgE específica: RAST	161
7.2.4 Prueba del parche: PATCH test	162
<u>7.3 Discusión de resultados</u>	166
7.3.1 IgE Sérica total	166
7.3.2 Puntuación clínica del eczema	167
7.3.3 Diferencias etiológicas según clínica respiratoria	167
7.3.4 Diferencias etiológicas según la edad	169
7.3.5 Correlación entre respuesta inmediata (PRICK y/o RAST) y respuesta tardía (PATCH) en los pacientes con D.A.	171
7.3.6 El papel del PATCH test en el diagnóstico de la D.A.	176
8. Conclusiones	187
9. Bibliografía	191

1.- INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCION

La dermatitis atópica o eczema atópico es una enfermedad inflamatoria cutánea, caracterizada por la morfología de la lesión, su patrón de distribución y el curso crónico y recidivante, cuyo síntoma subjetivo característico es el prurito. Afecta a individuos de todas las edades, aunque es mucho más frecuente en la edad infantil.

Está influida por múltiples factores interrelacionados entre sí, como son los genéticos, inmunológicos, ambientales, psicológicos, etc.

Los hechos etiopatogénicos que permiten explicar este proceso todavía son poco conocidos, aunque el perfeccionamiento de las técnicas inmunológicas y los avances en biología molecular han permitido aportar nuevos datos.

No cabe duda de que los mecanismos inmunológicos juegan un papel importante. Una de las principales alteraciones en la dermatitis atópica es la producción de anticuerpos IgE frente a neumoalergenos y alergenios alimentarios. Trabajos recientes ^(1,2) indican que los mecanismos inmunitarios mediados por células T se hallan implicados en la patogenia de la enfermedad; también se destaca últimamente el papel de las células de Langerhans como presentadoras de antígeno^(3,4).

Los pacientes con dermatitis atópica frecuentemente tienen niveles altos de IgE y test cutáneos inmediatos positivos a neumoalergenos y a alimentos comunes, datos que hacen sospechar que tanto los neumoalergenos como los alergenios alimentarios pueden inducir reacciones típicas de dermatitis atópica^(5,6).

Recientemente diversos trabajos especulan sobre el papel que pueden jugar los aeroalergenos por contacto directo sobre la piel en la etiopatogenia de la dermatitis atópica⁽⁷⁾.

La mayoría de trabajos publicados a este respecto se refieren especialmente a la edad adulta, faltando trabajos en niños de diferentes edades, puesto que la etiología puede ser variable en función de la edad.

Es muy probable que el eczema del lactante y primera infancia tenga unas bases etiopatogénicas diferentes que en otras edades. En el niño pequeño es bien conocida la participación de reacción alérgica mediada por IgE específica frente a alérgenos alimentarios, sobre todo proteínas de leche de vaca y huevo, aunque no en todos los casos se puede demostrar la implicación de alergia alimentaria. Por el contrario en niños mayores la etiología alimentaria es más discutible.

2.- DERMATITIS ATÓPICA

2.DERMATITIS ATOPICA:

2.1.CONCEPTO

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, caracterizada por unas lesiones de morfología y distribución específicas y un curso crónico y recidivante, que cursa con una variada presentación clínica, destacando la presencia de piel seca y prurito importante. Puede aparecer a cualquier edad, siendo más frecuente en la edad infantil. Con frecuencia hay una historia familiar de atopia y también el mismo niño puede padecer otros procesos alérgicos (asma, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica).

2.1.1.PREVALENCIA-EPIDEMIOLOGÍA

Los procesos atópicos, en conjunto, afectan a un 5-15% de la población general, aunque es difícil precisar la incidencia real de la dermatitis atópica por una serie de razones:

- 1) La terminología empleada en la literatura es amplia y confusa.
- 2) Los diferentes métodos de valoración, desde los cuestionarios hasta la exploración meticulosa, pueden inducir a error. Habría que diferenciar la incidencia de la prevalencia, y también distinguir las diferentes categorías de edad.
- 3) El diagnóstico en algunos casos puede ser arduo, al no existir pruebas específicas, sobre todo en los lactantes, en los que a menudo se diagnostica como dermatitis atópica un eczema seborreico y viceversa; por tanto, al estimar la prevalencia habrían de excluirse otras variedades de inflamación eczematosa y seborreica, sobre todo en lactantes. También se plantean dudas diagnósticas en las fases de remisión de la enfermedad, en las que los pacientes se encuentran libres de manifestaciones.

4) Por último es posible que existan atópicos latentes, que sólo son capaces de manifestar enfermedad activa en determinadas condiciones, no siendo considerados fuera de esas circunstancias como tales.

En cualquier caso, y pese a estas consideraciones, los estudios en amplios grupos de población apuntan una prevalencia del 0,69% al 2,4%, correspondiendo los máximos valores de estas cifras, a la edad infantil ⁽⁸⁾. Aproximadamente el 80 % de los casos pediátricos aparecen durante el primer año de vida, y el 95 % de todos los casos son aparentes en el transcurso de los primeros cinco años ⁽⁹⁾.

Alrededor de un 20 % de las visitas dermatológicas pediátricas y aproximadamente un 1 % de visitas pediátricas generales se relacionan con dermatitis atópica ⁽¹⁰⁾.

Recientes estudios indican que la prevalencia de la dermatitis atópica ha aumentado en las últimas décadas, y en la actualidad se estima que afecta a un 10-15 % de la población general⁽¹¹⁾.

En un estudio realizado por Kay et al ⁽¹²⁾, en 1104 niños entre 3 y 11 años, observaron que la prevalencia de dermatitis atópica estaba en el 20% para los niños y 19% en las niñas. En el mismo estudio se concluye que la lactancia materna no protege del desarrollo posterior de la dermatitis.

La dermatitis atópica es una enfermedad de extensión universal que afecta a todas las razas, destacando que los asiáticos presentan una susceptibilidad aumentada ⁽¹³⁾, mientras que es menos frecuente en la raza negra y mucho menos en esquimales.

Ambos sexos se afectan por igual, aunque en edades precoces es más frecuente en varones (1,2 a 1 a su favor).

La gran mayoría de los pacientes (80%) tienen antecedentes personales (20%) o familiares (60%) de atopia.

2.1.2.CURSO Y PRONOSTICO

El pronóstico, según los diferentes estudios, difiere considerablemente dependiendo del método de selección de los casos, de los criterios diagnósticos y de otras muchas variables.

La mayoría de los pacientes desarrollan su enfermedad en los primeros cinco años de vida. Existe una tendencia general hacia la resolución con la edad. Relativamente pocos casos persisten más allá de los 30 años.

En un estudio de Linna et al ⁽¹⁴⁾ en 40 niños, con un seguimiento entre 11 y 13 años, se comprobó que el 18 % estaba asintomático y que el 65% había mejorado. Independientemente del estado de la piel, el 78 % padecían rinitis alérgica y el 53 % asma. Encontraron, pues, una importante mejoría de su estado dermatológico con la edad, pero con un alto riesgo de desarrollo de asma y/o rinitis alérgica.

Aunque en la actualidad no se conoce la causa de dicha curación, se ha sugerido que podría deberse a la normalización de algunos parámetros inmunológicos, pero queda pendiente saber si se trata de un fenómeno primario o secundario. Un argumento a favor de lo primero radica en la rápida mejoría de las lesiones eczematosas descrita tras un trasplante eficaz de médula ósea en pacientes con síndrome de Wiscott-Aldrich.

Los factores que se citan como desfavorables al pronóstico son: las formas extensas, sobre todo en extremidades y manos, que tienen dos veces más probabilidad de presentar enfermedad persistente ⁽¹⁵⁾. La presencia de alergia respiratoria y también los casos tempranos de alergia alimentaria - según Sampson et al - pueden presentar una dermatitis más grave y persistente ⁽¹⁶⁾. En el sexo femenino el pronóstico es peor.

En cuanto a la edad de aparición, Kjellman y Hattevig ⁽¹⁷⁾ estudiaron dos grupos de niños con eczema, en función de la existencia o no de riesgo alérgico. Éste se definió por la presencia de IgE de cordón umbilical superior a 0'9 KU/L y por la existencia de antecedentes familiares de atopia. Encontraron que en los niños sin riesgo alérgico existía una diferencia significativa según la edad de aparición de la dermatitis antes o después de los dos años, presentando cifras más altas de IgE y más manifestaciones de alergia aquellos niños cuya dermatitis se había manifestado antes de los dos años. En el grupo de alto riesgo, existía también diferencias con respecto a la edad de aparición, predominando la sensibilización a alergenitos alimentarios en el grupo de menos de dos años, mientras que en los de más de dos años prevalecían los neumoalergenitos. La aparición precoz de la dermatitis parece implicar una mayor tendencia alérgica. Esto ha llevado a los autores a plantear si existen diferentes tipos de dermatitis atópica con distinto fondo genético, por ejemplo un tipo de dermatitis asociada con una propensión a la hiperproducción de IgE y tendencia a la aparición precoz de la dermatitis, y otro tipo con similares manifestaciones cutáneas, pero no asociada con alergia y de aparición más tardía.

Los casos persistentes se asocian con frecuencia con manifestaciones respiratorias, reacciones múltiples a neumoalergenitos y alergenitos alimentarios, niveles elevados de IgE sérica y factores psicológicos, pero estos datos no proporcionan una explicación de la naturaleza prolongada de la dermatitis atópica.

2.1.3.PREDICCIÓN DE DERMATITIS ATÓPICA

Durante un tiempo, la concentración de IgE en sangre de cordón parecía ser un buen test predictivo en la enfermedad atópica ⁽¹⁸⁾. Más recientes estudios han puesto en duda su valor, siendo alta su especificidad para predecir alergia, pero su sensibilidad como test screening es baja e inferior a la historia familiar. Es necesario un método mejor para distinguir entre aquellos niños con una historia familiar positiva, que tienen o no un alto riesgo de desarrollar enfermedad alérgica ⁽¹⁹⁾.

Vasella et al ⁽²⁰⁾ demostraron que la capacidad predictiva de la IgE en sangre de cordón mejora tanto en especificidad, sensibilidad y eficacia al incluir la historia familiar de alergia y también los niveles de IgG anti-IgE en sangre de cordón. Concluyen que niveles altos de IgG anti-IgE (superiores a 350 AU/L) protegen al niño con riesgo alérgico de desarrollar una enfermedad atópica, a la vez que disminuyen la gravedad de los síntomas. Igualmente encuentran que niños con niveles altos de IgG anti-IgE en el nacimiento a menudo tenían niveles más bajos de IgE a los 18 meses, de lo que deducen que los anticuerpos anti-IgE podrían estar implicados en la disminución de la producción de IgE por parte de las células B.

En el establecimiento del eczema atópico se ha demostrado recientemente que juega un papel importante el déficit de interferón-gamma. Warner et al. ⁽²¹⁾ analizaron sangre de cordón de 34 recién nacidos que tenían al menos un progenitor con atopía. Se valoró la respuesta proliferativa y la producción de interferón-gamma por parte de las células mononucleares de sangre periférica, estimuladas con anti-CD3, extracto de piel de gato, betalactoglobulina y ovoalbúmina. Se hizo un seguimiento hasta la edad de un año, los niños que tuvieron eczema y presentaban test cutáneos positivos a leche y/o huevo a la edad de un año tenían asociada de forma significativa una respuesta proliferativa aumentada y un déficit en la producción de interferon-gamma tras estimular las células con betalactoglobulina y/o ovoalbúmina, lo que no se observó en aquellos niños que no desarrollaron eczema ni en los que éste no estaba relacionado con alimentos.

Estas implicaciones son importantes para predecir no sólo la probabilidad de ser alérgico, sino también de poder conocer los alérgenos específicos responsables del eczema. Las demostraciones de Warner et al. han aportado dos hechos:

- 1) La disminución de producción de interferón-gamma predice eczema en un grupo de neonatos de alto riesgo.
- 2) Una respuesta específica a proteínas de leche de vaca o huevo al nacimiento podría predecir el caso de eczema asociado a alergia alimentaria.

Muchos estudios han llevado a la conclusión de que la incidencia de enfermedad alérgica en niños con historia familiar positiva podría reducirse evitando el contacto con los alérgenos; sin embargo, reducir los alérgenos más frecuentemente implicados es una ardua labor, que será más eficaz si se identifican dichos alérgenos.

En otro estudio, Tang et al ⁽²²⁾ midieron la cantidad de interferón-gamma en sangre de cordón de 35 neonatos, que fueron posteriormente controlados por si desarrollaban enfermedad atópica hasta la edad de un año. Encontraron que los niños que desarrollaron algún síntoma de enfermedad alérgica o presentaban test cutáneos positivos a los 12 meses habían tenido significativamente niveles inferiores de interferón-gamma al nacimiento que aquellos que no lo presentaron ($p=0,005$). Esta disminución en la secreción de interferón-gamma indica que el defecto es primario, más que secundario, a la enfermedad.

2.2 CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El establecimiento de unos criterios diagnósticos para la dermatitis atópica, se deriva de la necesidad de proporcionar exactitud diagnóstica, así como homogeneidad para los sujetos en grupos de trabajo.

Dichos criterios, excesivamente detallados para la práctica clínica, son necesarios, dado que la dermatitis atópica carece de una lesión cutánea primaria y de un marcador de laboratorio objetivo para la enfermedad.

Para establecer criterios uniformes, Hanifin y Rajka en 1980 ⁽²³⁾ consideraron los aspectos que reflejan y sumarizan los puntos de vista americano y europeo (tabla 2-1). Aunque según el propio Rajka, no es un listado perfecto y algunos detalles pueden ser controvertidos, incluido el orden de enumeración de los criterios menores. Se ha propuesto una modificación de estos criterios para los niños, tabla 2-2 .

Tabla 2-1

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA DERMATITIS ATOPICA Hanifin y Rajka (1980)
<p>CRITERIOS MAYORES:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Prurito 2) Morfología y distribución típicas: <ol style="list-style-type: none"> a) Liquenificación flexural o linealidad en los adultos b) Afectación facial y de zonas extensoras en los niños 3) Dermatitis crónica o con recaídas frecuentes 4) Historia familiar y/o personal de atopía (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica) <p>CRITERIOS MENORES:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Xerosis 2) Ictiosis/hiperlinearidad palmar/hiperqueratosisfolicular 3) Reactividad cutánea inmediata positiva 4) IgE sérica elevada 5) Comienzo precoz 6) Tendencia a las infecciones cutáneas (Estafilococo y Herpes simple) 7) Tendencia a la dermatitis inespecífica de las manos o de los pies 8) Eccema del pezón 9) Queilitis 10) Conjuntivitis recurrente 11) Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan 12) Queratocono 13) Cataratas subcapsulares anteriores 14) Oscurecimiento orbitario 15) Palidez facial o eritema facial 16) Pitiriasis alba 17) Pliegues anteriores del cuello 18) Prurito con el sudor 19) Intolerancia a la lana y a los solventes lipídicos 20) Acentuación perifolicular 21) Intolerancia alimentaria 22) Curso influido por factores emocionales y ambientales 23) Dermografismo blanco

Para el diagnóstico deben cumplir 3 o más criterios mayores y 3 o más criterios menores.

Hanifin y Rajka realizaron revisiones de estos criterios basados en la experiencia práctica.

Criterios mayores:

1) Prurito: Es el síntoma primero y más importante en la dermatitis atópica. El diagnóstico de dermatitis atópica activa no puede ser realizado si no existe historia de prurito. Además, el hecho de no existir una lesión cutánea primaria, puede ser debido a que todos los cambios cutáneos son secundarios a las lesiones de rascado. En su presencia, aparecen lesiones nuevas (excoriaciones por rascado, liquenificación, alteraciones en uñas), y se agravan y cronifican las ya existentes. El prurito puede ser generalizado o localizado. Algunas zonas son más susceptibles a éste (o quizá más accesibles al rascado), tales como el cuero cabelludo, orejas, cuello, manos, muñecas, tobillos y dorso de pies. Suele ser intermitente durante el día, incrementándose al atardecer y antes del sueño nocturno. En los niños suele obedecer a variaciones de temperatura. El prurito puede ser provocado también por estímulos irritantes leves, como prendas de vestir ásperas, especialmente si son de lana o de determinadas fibras sintéticas. Es significativo, como constatan algunos autores, que antes de los dos meses de edad - en que el rascado coordinado aún no existe- no se desarrolle la dermatitis atópica ⁽⁸⁾.

2a) Liquenificación: Es característica de la enfermedad cuando aparece en localizaciones típicas. Es un engrosamiento de algunas áreas cutáneas, mal definidas, con acentuación de los pliegues habituales de la piel, configurándose así placas ligeramente grisáceas, de piel gruesa, surcadas por pliegues que figuran dibujos romboidales. Las lesiones muy crónicas suelen acompañarse de hiper o hipopigmentación. La liquenificación suele localizarse en huecos antecubitales y poplíteos, cuello, dorso de manos y pies, y de forma difusa en cara, todas ellas zonas accesibles a la manipulación. Es la respuesta habitual al rascado persistente, tanto en relación con la dermatitis atópica como fuera de ella.

2b) Distribución típica: La distribución de las lesiones en la dermatitis atópica varía en función de la edad, distinguiéndose varias fases (lactante, infancia y adolescente).

3) Curso crónico: Es típico de la dermatitis atópica su cronicidad y la presencia de recaídas. En los niños a veces esta cronicidad no es todavía obvia.

4) Historia de atopia:

a) Personal: Las manifestaciones de enfermedad respiratoria alérgica están presentes en alrededor de un 50% de pacientes, aunque las cifras varían con la edad, ya que muchos niños con eccema no manifiestan enfermedad respiratoria alérgica hasta que son mayores.

b) Familiar: Aproximadamente un 60%-70% de los pacientes con dermatitis atópica tienen familiares con una o más manifestaciones de atopia.

Criterios menores:

1) Xerosis: La piel seca (xerodermia o xerosis), es una condición clínica, caracterizada por piel áspera y finamente descamativa, localizada en zonas de piel no inflamada. Es más evidente en cara de extensión de extremidades y espalda. La presencia de piel seca generalizada es altamente sugestiva de dermatitis atópica. Este hecho tiende a fluctuar con la gravedad de la enfermedad, y durante las remisiones puede no ser detectable. Suele empeorar en los períodos de baja humedad, agravándose el prurito. En comparación con la piel normal, la piel seca tiene menor capacidad de fijación de agua y mayor pérdida transepidérmica.

2) Ictiosis: Aparece en un 2-6% de pacientes con dermatitis. Si se asocia a hiperlinealidad palmar, queratosis pilar y xerosis, debe considerarse como evidencia de fenotipo ictiosis, y la asociación debe ser más alta. Los rasgos atópicos se ven al menos en un 50% de pacientes con ictiosis.

3) Reactividad cutánea inmediata positiva: Rajka muestra que aproximadamente el 80% de pacientes con dermatitis atópica tienen pruebas cutáneas positivas.

4) IgE sérica elevada: Es un dato no específico de dermatitis, puesto que se encuentra elevada en otras enfermedades. Niveles muy elevados, pueden añadir un considerable soporte al diagnóstico de dermatitis atópica. Pero las cifras normales no la excluyen, ya que en un 20% de los pacientes esas cifras son normales.

5) Comienzo precoz: Aunque no sea específico, puede ser de ayuda para aceptar o rehusar el diagnóstico de dermatitis atópica. Un 90% de los pacientes presentan el debut de su enfermedad en los primeros cinco años. Es excepcional que aparezca los dos primeros meses de la vida, o al final de la vida adulta.

6) Tendencia a las infecciones cutáneas: En la dermatitis atópica está incrementada no sólo la incidencia sino también la gravedad de las infecciones cutáneas. Todavía es un tema controvertido si ello se debe a alteraciones inmunológicas o a alteraciones en la función barrera de la piel. Se sabe que existe una disminución de la inmunidad celular y un mal funcionamiento de la quimiotaxis de los neutrófilos. Todo ello favorece las infecciones, entre las que destaca la infección por estafilococo aureus. En la piel de los pacientes con dermatitis atópica, tiende a haber un mayor número de estafilococos, incluso sin evidencia clínica de infección. Más del 90% presentan su piel colonizada por estafilococo aureus coagulasa +, con una densidad más alta en las zonas de eczema. La infección clínica en pacientes con dermatitis atópica es muy común. Las infecciones por virus - principalmente el herpes simple- siendo también más susceptibles al padecimiento de verrugas y molluscum contagioso. Por último, el *Trichophytum rubrum* es la causa más habitual de la infección micótica del paciente con dermatitis atópica.

7) Dermatitis inespecífica de manos o pies: Las manos y los pies pueden afectarse como parte de las manifestaciones generales de la dermatitis atópica, o de forma aislada. Un estudio de Agrup muestra que el eczema de las manos aparece en un 70% de los casos de dermatitis atópica, y que la enfermedad se inicia en las manos en un tercio de los casos. Desde otra perspectiva, el 20% de los eczemas de manos se deben a la atopia. La afectación plantar es típica de niños en edad escolar y adolescentes, es la llamada dermatitis plantar juvenil, que parece estar en relación directa con el calzado utilizado.

8) Eczema areolar: Las lesiones eczematosas en el pezón y areola son frecuentes en adolescentes atópicas. El roce y el contacto con prendas sintéticas pueden ser factores desencadenantes.

9) Queilitis: Los labios de los pacientes con dermatitis atópica suelen mostrar una gran sequedad, que con frecuencia se acompaña de descamación y formación de fisuras y grietas. Estos trastornos suelen designarse como queilitis descamativa o atópica. Suele observarse en la infancia, mientras que en los lactantes y niños pequeños son habituales lesiones irritativas por la saliva en la semimucosa labial y en áreas vecinas.

10) Conjuntivitis recurrente: Este problema frecuentemente coexiste con rinitis alérgica y puede ser indicativo de una fuerte reactividad reagénica. Puede también ocurrir independientemente de la rinitis.

11) Pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan: Descrito por el autor que le dio nombre en 1948, como signo sugestivo de atopia. Consiste en la aparición en el párpado inferior de un doble pliegue, similar al observado en el síndrome de Down, que puede resultar visible desde el nacimiento o poco después. Ha sido interpretado como un rasgo fenotípico secundario a la xerosis cutánea. Está presente como un hecho aislado en hasta un 70% de pacientes con dermatitis atópica y puede apoyar el diagnóstico. Sin embargo el rasgo aislado es menos específico.

12) Queratocono: Este rasgo ha sido muy mencionado en el pasado, pero no es específico de la dermatitis atópica, y en la actualidad no se ve con frecuencia.

13) Cataratas subcapsulares anteriores: El desarrollo espontáneo de cataratas bilaterales anteriores es bastante específico de dermatitis atópica. Éstas suelen desarrollarse en la segunda década o más tarde, y afecta hasta un 16% de pacientes, la mayoría afectados de dermatitis grave. Estudios recientes sugieren que no se justifica la investigación de rutina de cataratas en pacientes con dermatitis atópica.

14) Oscurecimiento orbitario: Se ve en varios procesos alérgicos, y está presente en la mayoría de pacientes con dermatitis atópica.

15) Palidez o eritema facial: Estos rasgos pueden presentarse simultáneamente, y ambos son frecuentemente poco valorados como rasgos de dermatitis atópica. La palidez es más llamativa en la zona del triángulo nasogeniano y en los párpados por contraste con la zona adyacente, generalmente afectada, y por tanto eritematosa, en la etapa del lactante.

16) Pitiriasis alba: También llamada dertos volante, es una hipopigmentación moderada post-inflamatoria, que ocurre con más frecuencia en niños y adolescentes, sobretodo en áreas expuestas al sol de pacientes con piel oscura. En ocasiones aparece tras la regresión de lesiones eczematosas y en otras aparentemente de novo. También se ve en otros pacientes sin evidencia de atopia, aunque su presencia puede sugerir la existencia de atopia en algunos casos.

17) Pliegues anteriores del cuello: Estos rasgos horizontales no son específicos, pero están presentes en la mayoría de pacientes con dermatitis.

18) Prurito con el sudor: Es un síntoma universal entre pacientes con dermatitis atópica. Puede ser precipitado por el esfuerzo, por sudor térmico o emocional y por oclusión de ropas no porosas o ungentos.

19) Intolerancia a la lana y a los solventes lipídicos: Es un rasgo muy común.

20) Acentuación perifolicular: Consiste en la aparición de pequeñas formaciones queratósicas en la desembocadura de los folículos pilosebáceos, lo que le confiere a la piel un aspecto granulento y un tacto rasposo. Suele presentarse acompañando a la xerosis atópica y predomina en las caras laterales de muslos y brazos. Es especialmente marcado en los pacientes con piel oscura, y se considera patognomónico de la enfermedad.

21) Intolerancia alimentaria: El papel de los alérgenos alimentarios está mucho mejor determinado y es más claro en lactantes. Estos alérgenos ingeridos pueden no sólo exacerbar sino también producir lesiones eczematosas. La mayoría de estos lactantes son alérgicos a uno o dos alimentos, siendo los más frecuentes las proteínas de leche y huevo. Esta sensibilización suele disminuir durante la infancia, aunque una pequeña proporción de pacientes adultos demuestra sensibilidad alimentaria, a veces manifestada como urticaria de contacto al huevo, al pescado y a otros alimentos.

22) Curso influido por factores emocionales y ambientales: Quizá ninguna otra alteración dermatológica esta tan fuertemente asociada con el estrés y los cambios ambientales. Es muy conocido por los propios enfermos que se producen exacerbaciones de los brotes en estados de fuerte tensión emocional, estrés o ansiedad.

23) Dermografismo blanco: Al arañar la piel normal de pacientes con dermatitis atópica puede producirse una línea blanca en vez de la respuesta triple normal. La inyección de metacolina normalmente produce enrojecimiento alrededor del sitio de inyección, pero en el caso de los pacientes de dermatitis atópica se produce una reacción blanquecina.

VALORACIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNOSTICOS

En un estudio realizado por Rudzki et al. ⁽²⁴⁾ en 481 pacientes con dermatitis atópica observaron que un 72% presentaba cuatro criterios mayores, y que en un 96% aparecían seis criterios menores; esto representa mucho más que lo mínimo requerido por Hanifin y Rajka para realizar un diagnóstico de certeza. La incidencia de los criterios menores varía según los subgrupos de pacientes; por ejemplo, la incidencia de asma ocurre con más frecuencia si el inicio de la dermatitis ocurre antes de los seis meses, mientras que la alergia alimentaria es más frecuente en pacientes con niveles más altos de IgE.

Es importante insistir que la dermatitis atópica es una enfermedad dinámica, lo cual hace surgir alguna duda sobre el valor de unos criterios estrictamente aplicados dependiendo de un único síntoma clínico/inmunológico encontrado en un período dado de tiempo. Puede ocurrir que en un momento dado los pacientes no presenten todos los rasgos necesarios para un diagnóstico firme de D.A. Sin embargo uno o más de los rasgos anteriores, puede estar presente para orientarnos en el diagnóstico. Generalmente evaluaciones posteriores nos darán un diagnóstico de certeza. Estos criterios son de ayuda en el diagnóstico de pacientes con enfermedad cutánea ambigua.

Los rasgos diagnósticos puramente clínicos como éstos, son necesariamente imprecisos y pueden fallar en distinguir entre posibles subgrupos, por lo general genética y bioquímicamente diferentes. Un subgrupo puede basarse en las diferencias clínicas (presencia o no de síntomas respiratorios, alergia alimentaria, etc). Otros subgrupos se basan en las diferencias inmunológicas (producción elevada de IgE, grado de inmunidad celular, etc) o sobre las características fisiopatológicas (presencia o ausencia de respuesta de reactividad vascular).

Según Rajka ⁽²⁵⁾, la distinción de subgrupos dentro de la dermatitis atópica puede aumentar el interés de algunas características para algunos pacientes, y puede posiblemente ser útil en la selección de una terapia determinada.

El mismo Hanifin et al. ⁽²⁶⁾ han modificado dichos criterios adaptándolos a los niños.

Tabla 2-2

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS EN NIÑOS
CRITERIOS MAYORES: <ol style="list-style-type: none"> 1) Historia familiar de enfermedad atópica. 2) Afecación facial típica o eczema zona extensora o dermatitis liquenificada 3) Evidencia de prurito.
CRITERIOS MENORES: <ol style="list-style-type: none"> 1) Xerosis, ictiosis, hiperlinearidad palmar. 2) Acentuación perifolicular. 3) Fisuras postauriculares. 4) Descamación del cuero cabelludo crónica.

Deben cumplirse tres criterios mayores y tres menores.

Muchos médicos implicados en el cuidado de pacientes con dermatitis atópica confían en los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka. Sin embargo, los métodos de valoración están lejos de ser estandarizados, y los estudios terapéuticos son con frecuencia difíciles de interpretar. Recientemente se han realizado esfuerzos para clasificar los pacientes en grupos de gravedad, como el realizado por Rajka y Langeland ⁽²⁷⁾ (tabla 2-3) que establece distintos grados de la enfermedad. La graduación básica puede efectuarse a partir de una única consulta, que permite diferenciar la D.A. en leve moderada y grave, a través de una puntuación, usando la regla del nueve para el cálculo de las áreas afectadas. Así, a la cabeza se le asigna 9%, extremidades superiores 9%, tronco anterior 18%, tronco posterior 18%, extremidades inferiores 18% y a la zona genital el 1%.

Tabla 2-3

1. Extensión:	
A) Infancia y fase adulta:	
- Menos del 9% aproximado de la superficie corporal.	=1
- Afectación valorada como más de 1 y menos de 3.	=2
- Más del 36% aproximado de la superficie corporal	=3
B) Fase infantil:	
- Afectación de menos del 18% de la piel.	=1
- Afectación valorada como más de 1 y menos de 3.	=2
- Más del 54% de la piel afectada.	=3
2. Evolución:	
- Más de 3 meses de remisión en un año.	=1
- Menos de 3 meses de remisión en un año.	=2
- Curso continuo.	=3
3. Intensidad:	
- Prurito leve, sólo excepcionalmente altera el sueño.	=1
- Prurito nocturno, valorado como superior a 1 e inferior a 3	=2
- Prurito grave, generalmente altera el sueño nocturno.	=3

En la duda, también se puede utilizar la puntuación de 1'5 o 0'5.

PUNTUACION:

- Leve: 3-4
- Moderada: 4'5-7'5
- Grave: 8-9

Hanifin, en 1989 ⁽²⁸⁾, estableció los parámetros utilizados para graduar la gravedad de la dermatitis en estudios clínicos:

- 1) Eritema (requisito básico)
- 2) Induración/pápulas
- 3) Prurito/excoriación (requisito básico)
- 4) Liquenificación (puede ser útil en estudios sistémicos o evaluaciones más extensas o a largo plazo)
- 5) Descamación/sequedad (útil en las mismas situaciones que el punto anterior)

6) Erosión/exudación/humedad (requisito en poblaciones pediátricas jóvenes, en general no relevante para poblaciones adultas)

A pesar de todas estas propuestas aún no se ha conseguido un consenso para valorar esta compleja enfermedad crónica.

La necesidad de cuantificar y unificar criterios, ha llevado al grupo europeo- representado por diez centros en diez países- a desarrollar un método fácil para reproducir la puntuación clínica de la dermatitis atópica, mediante el establecimiento del Scoring Atopic Dermatitis o SCORAD Índice ⁽²⁹⁾. Se trata de un índice de gravedad, mediante un método estadístico, para unificar todos los métodos previos.

Dicho índice selecciona dos tipos de criterios: objetivos y subjetivos.

Entre los criterios objetivos esta la extensión y la intensidad de la lesión. La extensión de la enfermedad se calcula usando la regla de los nueve, que ha sido aplicada en medicina para quemados durante mucho tiempo, y que ha sido adaptada según la edad. Se han seleccionado seis síntomas para valorar la intensidad: eritema, edema y pápula, exudación y costra, excoriación, liquenificación y sequedad cutánea (evaluada en las áreas no afectas). Cada síntoma es valorado de 0 a 3 (0=ausencia, 1=leve, 2=moderado, 3=grave). Para cuantificar el grado de cada síntoma se mostraban diapositivas ilustrativas de los distintos grados. Las variaciones inter-individuales eran más importantes para aquellos síntomas difíciles de fotografiar, como el edema.

Los criterios subjetivos incluyen el prurito y la pérdida de sueño durante los últimos tres días y noches, valorados con una escala de 0 a 10 cm.

El índice de SCORAD se calcula dando a la extensión y a los criterios subjetivos un 20% a cada uno, mientras que los síntomas de intensidad representan un 60%.

Parece difícil proponer un sistema de valoración en una enfermedad crónica como la dermatitis atópica.

2.3 CLINICA DE LA DERMATITIS ATOPICA

La dermatitis atópica es una enfermedad fluctuante, que puede aparecer en cualquier edad variando, según ésta, la morfología y distribución de las lesiones. El 75% de los casos se inicia antes de los seis meses y en general tiene tendencia a la mejoría espontánea a lo largo de la infancia, con una ligera recaída en la adolescencia.

Teniendo en cuenta esta historia natural, se consideran una serie de etapas, con unas características clínicas definidas: fase del lactante, fase del niño y fase del adolescente-adulto. Como ya se ha mencionado, no siempre el enfermo pasa por todas ellas, sino que la enfermedad puede iniciarse, desaparecer o surgir de nuevo en cualquiera edad ⁽⁸⁾.

FASE DEL LACTANTE

Comprende las edades situadas entre los dos meses y los dos años de edad. La lesión que predomina es la de eczema, lo que justifica la denominación inicial de eczema infantil o eczema constitucional, con unas localizaciones características.

Las lesiones se inician en las mejillas, que se enrojecen a modo de chapetas, cubriéndose después de vesículas, que se erosionan dando lugar a costras. Bajo ellas, una vez eliminadas, la piel queda eritematosa y descamativa hasta un nuevo brote. En el curso de la enfermedad, se pueden afectar la frente y resto de la cara (respetando siempre el triángulo nasolabial), los pabellones auriculares, tronco, dorso de manos y de pies. Si la extensión progresa, alcanza los planos de extensión de miembros y nalgas. Durante la fase de gateo las rodillas pueden estar muy afectadas. Las placas de eczema exudativo, húmedo, se acompañan de prurito intenso que produce llanto, inquietud y crisis de rascado. El área del pañal suele estar respetada, pero también puede afectarse, ocupando siempre el fondo de los pliegues.

Las lesiones siguen un curso fluctuante, influidas por factores como la dentición, infecciones, irritación mecánica o cambios psicológicos.

Hacia el final de la etapa, comienza a aparecer la afectación característica de las flexuras. Terminado el segundo año, el 50% de los pacientes deja de tener brotes de forma más o menos gradual.

FASE INFANTIL

Abarca de los 25 meses a los diez años, y puede ser la continuación de la fase del lactante o comenzar de novo.

Las lesiones predominantes son las de prurigo, eczema seco y liquenificación con una distribución característica.

La localización electiva de las placas eczematosas y liquenificadas, son las flexuras antecubital y poplítea, y otras zonas como la nuca, manos y tronco. No es infrecuente la afectación de los párpados.

Además, la afectación de los labios y la dermatitis perioral puede ser otra característica de esta fase. A veces puede darse en el dorso de los muslos y nalgas, y también el área plantar.

Así pues, la sequedad, las fisuras y la liquenificación son los rasgos clínicos más característicos, pero también pueden observarse lesiones de prurigo y placas eczematosas numulares.

El prurito sigue siendo el síntoma subjetivo, y los niños aparecen inquietos, ansiosos e hiperactivos.

Hacia los diez-doce años, el proceso remite en muchas ocasiones, quedando un número de casos que prolongan su enfermedad hacia la siguiente fase.

FASE DEL ADOLESCENTE/ ADULTO JOVEN

Se extiende desde los diez años en adelante, aunque su persistencia por encima de los treinta es excepcional.

La lesión predominante en esta etapa es la liquenificación, en forma de placas que se sitúan preferentemente en nuca, caras laterales del cuello, flexuras de miembros y dorso de muñecas. No es infrecuente la aparición de eczema en manos, alcanzando el dorso, los dedos, incluyendo los pulpejos y de modo secundario las uñas, que presentan diferentes alteraciones tróficas, con aspecto seco y deslustrado, estriaciones longitudinales y transversales o depresiones puntiformes.

También durante este período pueden aparecer otras manifestaciones cutáneas, simultáneamente con el resto de lesiones, o de manera aislada: dishidrosis (en manos y pies), eczema numular (de forma diseminada, en pequeño o gran número), liquen simple crónico (en nuca, cuello, ingles, y cara externa de las piernas), y prurigo nodular en brazos y piernas.

2.4 HISTOLOGÍA

Los cambios histológicos de la dermatitis atópica no son específicos y corresponden a los del eczema subagudo o crónico, y por tanto, no revelan datos distintivos ni diagnósticos.

Son considerables las dificultades que conlleva describir el cuadro histológico de la dermatitis atópica, ya que el patrón no sólo difiere según la fase de la enfermedad, sino que distintas áreas también pueden presentar un aspecto distinto que depende de factores tan importantes como puede ser el prurito, y por tanto el rascado.

En todas las dermatitis se comprueban alteraciones epidérmicas y dérmicas. El cuadro histológico de los diversos tipos casi nunca es diagnóstico, porque las reacciones son similares: micro o macrovesículas espongíóticas con exudado en las formas agudas, acantosis con paraqueratosis en las crónicas, y una combinación de estos dos patrones en las subagudas⁽³⁰⁾.

El cuadro histológico suele ser el de una dermatitis crónica con acantosis y distintos grados de espongirosis. Sólo en casos excepcionales la espongirosis en las áreas de exudado es tan acentuada como para constituir una dermatitis subaguda con microvesículas intraepidérmicas. En las zonas de espongirosis se observa exocitosis de células mononucleares y paraqueratosis. En las lesiones de larga evolución, las redes de crestas sufren elongación regular. De acuerdo con las determinaciones enzimáticas, el infiltrado consta sobre todo de linfocitos, pero también contiene abundantes monocitos. Se identifican mastocitos, pero los eosinófilos son poco frecuentes.

En la piel seca se detectan alteraciones inflamatorias moderadas, habiendo una disminución del número de glándulas sebáceas en el cuero cabelludo de los bebés con dermatitis atópica.

Mediante marcadores inmunológicos se detectan principalmente linfocitos T en los infiltrados dérmicos perivasculares⁽³¹⁾. Se trata predominantemente de linfocitos T helper CD4+; mientras que el número de linfocitos T supresores CD8+ acostumbra a ser bajo, el índice CD4:CD8 varía según las series. En un trabajo de Leung et al.⁽³²⁾ encontraron variaciones entre 2:1 a 20:1. La mayor diferencia entre las lesiones agudas o crónicas que observaron fue que las lesiones más agudas presentaban un mayor número de linfocitos T, principalmente en la epidermis. Casi todos los linfocitos colaboradores y supresores se encuentran activados y expresan antígenos Ia, después de estimulación antigénica o mitógena⁽³³⁾. El menor número de linfocitos CD8+ infiltrando la piel, sobretodo en dérmis, puesto que ocasionalmente se ven en la epidermis, sugiere que la disminución de dichos linfocitos en sangre no es debida a una migración selectiva de CD8+ a la piel, hecho que constatan muchos autores⁽⁴⁾.

Con el anticuerpo monoclonal anti-T6 se observa tinción de células dendríticas en la epidermis y en la dermis. La mayoría de estas células corresponden a células de Langerhans, que aparecen aumentadas en la dermis y en menor proporción en la epidermis de los pacientes comparada con piel normal⁽³⁴⁾. Se ha podido observar que no existe aumento de estas células en áreas de piel no afectada de pacientes con dermatitis atópica.

A nivel cutáneo es manifiesta la presencia de eosinófilos en la dermis de los atópicos y su implicación en los procesos inflamatorios crónicos. Su producción es regulada por la IL-5 producida por los linfocitos Th2. Los eosinófilos liberan el contenido de sus gránulos, principalmente la proteína básica mayor y la proteína catiónica eosinofílica, a la circulación periférica y/o a las lesiones cutáneas, provocando una exacerbación clínica. La proteína catiónica eosinofílica (ECP) es también útil como marcador de la actividad eosinofílica “in vivo”, estando sus niveles elevados en el suero de pacientes con dermatitis atópica, a la vez que se correlaciona con el grado de afectación clínica ⁽³⁵⁾. También estudiando los depósitos dérmicos de proteína básica mayor (MBP) en pacientes con dermatitis se ha podido comprobar un depósito importante de dicha proteína en la parte superior de la dermis, mientras que se visualizaban pocos eosinófilos. Estos resultados sugieren que los eosinófilos comúnmente liberan las proteínas de sus gránulos en la dermis y que el papel que juegan los eosinófilos en esta enfermedad, no se puede basar únicamente en el número de los mismos en la piel ⁽³⁶⁾.

Los análisis inmunohistoquímicos con anticuerpos anti-ECP, anti-MBP y anti-EPO son mucho más sensibles que la clásica tinción hematoxilina-eosina para detectar infiltración por eosinófilos. El número de inmunoreactantes granular y fibrilar MBP y EPO positivos es superior al detectado por anticuerpos anti-ECP. Puesto que la ECP es más citotóxica y potente en dañar los tejidos que la MBP y EPO, es concebible que la ECP sea limpiada de los tejidos antes que la MBP y EPO en las lesiones de dermatitis atópica.

Los mastocitos se encuentran elevados en la piel de pacientes de dermatitis atópica con evolución crónica, pero no en las lesiones más agudas. Participan en las reacciones inflamatorias e inmunológicas, principalmente en las de tipo inmediato, pero también en los mecanismos no inmunológicos. Se han implicado en la respuesta alérgica, siendo la activación por un mecanismo IgE dependiente. Sin embargo, recientes investigaciones refieren que los mastocitos de la piel pueden ser activados por múltiples estímulos independientes de la IgE, en particular por neuropéptidos dérmicos. La capacidad de la sustancia P- un neuropéptido liberado por los nervios cutáneos- para degranular los mastocitos proporciona otro mecanismo para liberar histamina, hecho que puede ser relevante en la explicación de la estrecha relación entre el estrés psíquico y la inflamación cutánea en la dermatitis atópica ⁽³⁷⁾. Los mastocitos participan en la inflamación mediante la liberación de mediadores, entre los que destaca la histamina como más importante en el proceso inflamatorio e inmunoregulator, seguido por los factores quimiotácticos, que atraen a las células inflamatorias.

2.5. ETIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

2.5.1 ASPECTOS GENÉTICOS

La naturaleza familiar de la dermatitis atópica y la concordancia alta en gemelos monocigóticos son fuertes indicadores de la base genética de esta enfermedad. Casi todos los estudios importantes sobre herencia se enfocan en la enfermedad atópica en general y a veces se excluye a la dermatitis atópica en los análisis.

Desde los trabajos clásicos de Cooke y Vander Veer en 1916 se tiene conocimiento empírico de que las enfermedades alérgicas se desarrollan en un terreno familiar; estos autores sugirieron que la herencia era autosómica dominante. En la década de los 60, la mayoría de investigadores apoyaron la hipótesis acerca de que la atopía es un proceso constitucional de transmisión poligénica y multifactorial. Diferentes genes (poligénica) intervendrían en su herencia, siendo factores genéticos y no genéticos (multifactorial) los que determinarían la expresión de las enfermedades vinculadas a la constitución atópica. La mayoría de los

estudios se refieren a la atopía en general, habiéndose prestado menos atención a los mecanismos genéticos implicados en el eczema atópico.

Existen muchos trabajos que analizan la herencia del eczema atópico y los porcentajes en los que se observó una herencia positiva de atopía ⁽³⁸⁾. De todos estos trabajos se puede concluir que entre los pacientes con eczema atópico, aproximadamente entre un 50% y un 70% presentan una historia simple o doble de atopía entre los padres (eczema atópico, asma bronquial, rinitis alérgica). De este modo se establece un riesgo empírico de eczema atópico ⁽³⁹⁾:

Tabla 2-4

Historia familiar de atopía	% de riesgo
- Ambos progenitores afectados	50-75%
- Un solo progenitor afecto	25-30%
- Progenitores no afectados y un hijo atópico	20-25%
- Historia negativa de los progenitores	10-15%

Entre los progenitores afectados, el porcentaje de riesgo varía si los dos tienen la misma enfermedad atópica, que se sitúa en el 70%, mientras que si se trata de distintas enfermedades atópicas se reduce al 30% ⁽⁴⁰⁾.

La forma de herencia genética de la atopía es incierta. La mayoría de los estudios recientes apoyan un modelo multifactorial y poligénico más que la acción de un solo gen autosómico dominante de penetrancia reducida. Una serie de factores apoyan este mecanismo multifactorial:

- a) Una penetrancia reducida inferior al 50% en los casos basados en la población con eczema atópico.
- b) Se trata de una enfermedad muy frecuente y que se ha hecho mucho más común durante la última generación.

- c) La demostrada existencia de casos de gemelos monocigotos discordantes, sugiere que la enfermedad esta influida por factores exógenos.
- d) Actualmente parece improbable pensar que un solo defecto bioquímico o inmunológico pueda ayudar a entender de forma simple la enfermedad.

SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y ECZEMA ATÓPICO

La mayoría de las enfermedades asociadas al sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) se caracterizan por una inmunidad anormal. Por esta razón es interesante el estudio de la distribución de los antígenos HLA en el eczema atópico.

Krain y Terasaki ⁽⁴¹⁾ publicaron el primer estudio acerca de los antígenos de histocompatibilidad y el eczema atópico. Registraron un incremento de la frecuencia del HLA-A3 y HLA-A9, pero posteriormente esta asociación no se ha podido confirmar.

La relación entre ciertos HLA y la respuesta de IgE fue definida inicialmente por Levine et al. con un alérgeno al polen (DR2-DW2 en relación al alérgeno del polen de ambrosía). Ciertos HLA (A2-B7, A1-B8, DW2 DW3) se encuentran en pacientes atópicos con una frecuencia altamente significativa.

En cualquier caso, los estudios de población en el campo del HLA y del eczema atópico no han suministrado observaciones concluyentes⁽⁴²⁾, debido al reducido número de familias estudiadas. Se ha mencionado la asociación casual entre los haplotipos A2, BW35, CW2 y eczema atópico en cinco miembros de la familia en tres generaciones.

Recientemente se ha descubierto que las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tienen una función en las células presentadoras de antígeno y ofrecen un nuevo entendimiento en la asociación del IgE con dicho complejo mayor de histocompatibilidad.

INMUNOGENÉTICA

Dos descubrimientos de la década de los 1960 han cambiado radicalmente la manera de entender la genética de la atopia: la relevancia de la IgE y la demostración de genes de respuesta inmunitaria en cepas de ratones.

Deben considerarse dos tipos de control inmunogenético de la atopia: la regulación de la biosíntesis y del metabolismo de los anticuerpos de clase IgE y los genes específicos de respuesta inmunitaria que forman parte de una área compleja de la investigación.

Se ha descrito la relación genética entre la respuesta de la IgE y el cromosoma 11q13⁽⁴³⁾ en un número limitado de familias. Los mismos autores detectaron que la subunidad beta del receptor de elevada afinidad para la IgE (Fc epsilon RI beta) también estaría codificada por el cromosoma 11q13, estando en estrecha relación genética con el gen de la atopia⁽⁴⁴⁾.

Otros autores han intentado confirmar estas observaciones, sin constatar una relación o unión significativa entre la atopia y el locus 11q13. Estos hallazgos vuelven a confirmar la presencia de una gran heterogeneidad de elementos genéticos en la atopia, incluso cuando se pretende que la atopia esté determinada principalmente por un solo gen.

Estudios más recientes han relacionado la atopia con el cromosoma 5, más concretamente el control de los niveles totales de IgE con el locus 5q31-33⁽⁴⁵⁾.

El aumento de prevalencia de la dermatitis atópica en las últimas tres décadas es difícil de explicar desde el punto de vista únicamente genético. Los factores ambientales, tales como la exposición a alérgenos, se cree que contribuyen a la expresión fenotípica del eczema. Falta, sin embargo, un entendimiento exacto de cómo los factores ambientales determinan si el genotipo atópico se expresa en un fenotipo atópico.

Se han sucedido numerosas teorías etiopatogénicas a lo largo de los últimos decenios, pero ninguna permite actualmente explicar todas las manifestaciones de esta afección.

Hasta ahora se han invocado tres mecanismos fisiopatológicos que permiten explicar la mayoría de hechos clínicos y biológicos en la dermatitis atópica:

I) La alteración metabólica de los nucleótidos cíclicos, caracterizada por un exceso o una hiperactividad de la fosfodiesterasa específica del AMP cíclico.

II) Permeabilidad anómala de las estructuras epiteliales de las mucosas, facilitando la sensibilización de los alérgenos del ambiente.

III) La existencia de una actividad inmune alterada a expensas de una funcionalidad anómala de las subpoblaciones linfocitarias T, de las células de Langerhans, neutrófilos, basófilos y sus mediadores.

2.5.2 ANOMALÍAS DE LOS NUCLEÓTIDOS CÍCLICOS.

Fue por primera vez en 1972 cuando Parker y Eisen ⁽⁴⁶⁾ presentaron evidencia de una anormal respuesta del AMP cíclico al isoproterenol en cultivos de leucocitos de dermatitis atópica.

La disminución del AMP cíclico en los leucocitos ha sido muy bien estudiada por el equipo de Hanifin ⁽⁴⁷⁾, observando que el aumento de su catabolismo se debe a un exceso de fosfodiesterasa específica. Se ha descrito este incremento de la actividad enzimática en adultos atópicos y en sangre de cordón de niños con antecedentes familiares de atopia.

Otros autores como Coulson et al. ⁽⁴⁸⁾ no pudieron confirmar una elevación significativa de esta actividad enzimática en los niños con dermatitis atópica en comparación con los controles sanos; tampoco encontraron correlación con la gravedad de la dermatitis, con la edad o con los niveles de IgE sérica.

Distintas constataciones experimentales más recientes confirman este hecho biológico en niños con dermatitis atópica, como es el caso de Sawai ⁽⁴⁹⁾, que determinó la actividad de la fosfodiesterasa en 80 niños con dermatitis atópica, encontrando que estaba significativamente más alta que en los controles sanos, no encontrando diferencias significativas entre el grupo con dermatitis moderada y grave. Estas aportaciones apoyan el punto de vista que el aumento de actividad de la fosfodiesterasa en pacientes con dermatitis atópica está determinado genéticamente.

Además, se ha podido demostrar no sólo en pacientes con dermatitis atópica, sino en atópicos en general, mientras que no se constata en dermatitis de contacto alérgica ⁽⁵⁰⁾. Se ha hallado evidencia de anomalías funcionales relacionadas con la fosfodiesterasa en varios tipos celulares en la dermatitis atópica, incluyendo basófilos (aumento de la liberación de histamina), células B (aumento de la producción de IgE), células TH2 (producción de IL-4). Pero la mayor anormalidad de la fosfodiesterasa se encuentra en los monocitos de pacientes con dermatitis atópica, los cuales tienen una única isoenzima activa.

Estudios cuantitativos comparan la actividad de la fosfodiesterasa de los monocitos con los linfocitos, siendo la de los monocitos más elevada, calcio/calmodulina dependiente, cGMP-estimulable e inmunológicamente distinta.

Holden et al. ⁽⁵¹⁾ confirmaron la elevada actividad de la fosfodiesterasa de los leucocitos mononucleares de los pacientes afectados de dermatitis atópica que habían utilizado emolientes únicamente durante una semana. Sin embargo, pacientes tratados con corticosteroides fluorados tópicos presentaban una actividad de la fosfodiesterasa parecida a la de los controles sanos, a pesar de la persistencia del eczema activo. La exposición frente a la histamina “in vitro” dio lugar a un incremento de la actividad de la fosfodiesterasa parecida en los pacientes no tratados y en los controles, mientras que los pacientes tratados no presentaban dicha elevación. Estos resultados sugieren que los valores normales de la fosfodiesterasa en pacientes tratados con corticoides no son consecuencia de la reducción de la inflamación cutánea, sino el resultado de la acción directa de los esteroides tópicos sobre los leucocitos mononucleares.

Se ha sugerido que esta anomalía de la actividad de la fosfodiesterasa es constitucional, estando ya presente en los leucocitos mononucleares de sangre del cordón umbilical de recién nacidos de padres atópicos ⁽⁵²⁾.

Los últimos trabajos efectuados por Hanifin ⁽⁵³⁾ se centran en como esta alteración de los monocitos influye sobre las células T. Observaron que la presencia de monocitos inhibía la producción de interferón-gamma por las células T de pacientes con dermatitis atópica. Este efecto esta parcialmente mediado por un aumento de la producción de PGE2 por parte de los monocitos, causado por un aumento de la actividad de la fosfodiesterasa.

Estos estudios han demostrado:

- 1) En pacientes atópicos el defecto de los mecanismos reguladores de fosfodiesterasa/AMPc se relaciona con una alteración de las citocinas y de la respuesta inmune celular.
- 2) Estos efectos están en gran parte mediados por los monocitos.

Aunque más recientemente, y también por el grupo de Hanifin ⁽⁵⁴⁾, se ha puesto de manifiesto que los monocitos de pacientes atópicos, también producen más IL-10, la cual a su vez inhibe la producción de IFN-gamma. Por lo tanto se ha podido demostrar que tanto la PGE2 como la IL-10 tienen un efecto considerable en el balance entre Th1/Th2 al menos en parte inhibiendo la producción de IFN-gamma. De este modo, múltiples factores de los monocitos y de las células dendríticas pueden causar una alteración en la función de los linfocitos en la dermatitis atópica, afectando las respuestas inmunes mediadas por células y predisponiendo a reacciones inflamatorias prolongadas, características de la dermatitis atópica.

Parece que muchas de las alteraciones de las células T que han sido demostradas en pacientes con dermatitis atópica pueden ser secundarias a los defectos de los monocitos. Por analogía se puede suponer que defectos similares pueden estar presentes en las células de Langerhans y en otras células presentadoras de antígeno. Recientes estudios, sugieren que el número de receptores de alta afinidad (FceRI) en las células de Langerhans de pacientes atópicos están aumentados, y que estos receptores están igualmente aumentados en los monocitos de estos pacientes. Estos receptores junto con anticuerpos IgE específicos, pueden transducir la señal

de la presencia de alérgenos específicos, como los ácaros del polvo. El aumento de la expresión de estos receptores en monocitos atópicos puede estar relacionada con el incremento de actividad de la fosfodiesterasa o, alternativamente, la alteración IgE/alérgeno vía FcERI puede explicar el aumento de actividad del enzima.

Estas múltiples evidencias, sugieren un importante papel de los monocitos en la patogénesis de la dermatitis atópica, ya que el balance entre células TCD4+ tipo 1 (TH1) y tipo 2 (TH2) depende de los factores moduladores de los monocitos, los cuales en la dermatitis atópica pueden aumentar la IL-4 y 5, mientras que reducen el interferón-gamma y la IL-2.

2.5.3 ANOMALÍAS DE LA PERMEABILIDAD DE LAS ESTRUCTURAS EPITELIALES.

APARATO DIGESTIVO

La hipersensibilidad alimentaria contribuye a exacerbaciones de la dermatitis, principalmente en niños pequeños. Se ha demostrado que solo seleccionados alimentos son capaces de causar reacciones clínicas cuando se ingieren, mientras que otros alimentos, a los cuales el paciente es igualmente sensible por test cutáneos son tolerados.

Aunque muchos de los niños con dermatitis atópica presentan pruebas cutáneas o IgE específica frente a múltiples alimentos, sólo unos pocos, principalmente proteínas de leche y huevo en la época de lactante, son responsables de sus síntomas clínicos ⁽⁵⁵⁾.

Esta hipersensibilidad reagínica podría ser secundaria a una permeabilidad intestinal aumentada o a un deficitario rechazo antigénico en las mucosas ⁽⁵⁶⁾.

Existen varias evidencias que sugieren que los niños con dermatitis atópica presentan una permeabilidad intestinal aumentada, y también es posible que los lactantes y niños más pequeños con dermatitis atópica presenten un retraso en la maduración gastrointestinal, permitiendo de este modo la entrada de antígenos alimentarios intactos ⁽⁵⁷⁾.

Atherton, en 1981⁽⁵⁸⁾, observó un aumento de la permeabilidad del epitelio yeyunal para sacáridos inertes normalmente no absorbidos por la mucosa, como la L-rhamnosa o la lactulosa, que le permitió teorizar acerca de la patogenia de la dermatitis atópica. Los pacientes con eczema tenían una respuesta inmunológica defectuosa determinada genéticamente. Los antígenos de la dieta sensibilizarían los mastocitos de la mucosa precozmente y sucesivas exposiciones ocasionarían su degranulación. Este incremento de la absorción de los antígenos alimentarios, directamente o indirectamente, como inmunocomplejos, iniciarían o perpetuarían la reacción eczematosa.

Sin embargo, Bjarnason et al.⁽⁵⁹⁾ estiman que en los pacientes con un supuesto incremento de la permeabilidad intestinal se deben descartar otras enfermedades de malabsorción, mediante una biopsia yeyunal. Realizaron dicha biopsia en 18 sujetos atópicos, investigando la permeabilidad intestinal, no difiriendo significativamente con los 15 sujetos sanos que sirvieron como controles.

Resumiendo, se puede decir que el papel de los alérgenos alimentarios en la cronificación de las lesiones de eczema es difícil de establecer.

Así, en el trabajo efectuado por Charlesworth⁽⁵⁵⁾ estudiando la respuesta de fase tardía cutánea a antígenos alimentarios en pacientes con dermatitis atópica y alergia alimentaria, se sugiere que la selectividad en la absorción antigénica gastrointestinal, o las diferencias en el procesamiento, transporte o aclaramiento, pueden explicar las diferencias en la reactividad clínica a los alérgenos alimentarios ingeridos.

APARATO RESPIRATORIO

Se encuentran las mismas anomalías de clearance o de rechazo de los antígenos aerotransportados. El camino por el cual los aeroalérgenos agravan la dermatitis atópica es todavía materia de debate. Hace más de 30 años, Tuft y Storck provocaron exacerbaciones de las lesiones cutáneas por inhalación de extractos de polvo doméstico y polen⁽⁶⁰⁾.

Pero aún hoy en día permanece cuestionable la ruta por la cual los pacientes con dermatitis son sensibilizados por los neumalérgenos. Estos pueden inducir reacciones eczematosas vía inhalatoria, o a través de otras vías de penetración. Sultzberger et al., en 1934, pudieron evocar la reacción de Prausnitz-Kustner después de la inhalación de alérgenos como polen y seda. Sin embargo, desde entonces se han realizado unos pocos estudios no controlados con provocación con alérgenos a pacientes con dermatitis atópica. En uno de ellos, por ejemplo la inhalación de polen provocó reacciones inflamatorias, mientras que en otro en 2 de 5 pacientes con dermatitis atópica pura se produjeron reacciones eczematosas tras inhalación de extractos fúngicos ⁽⁶¹⁾.

A pesar de estos trabajos, permanece en duda la vía por la cual los neumalérgenos llegan a la circulación después de ser inhalados. Se ha demostrado que una porción larga de cualquier partícula antigénica inhalada, puede posteriormente aparecer en el tracto gastrointestinal, siendo esta la ruta por la cual normalmente son excretados.

Los niveles de IgE sérica específica frente al cuerpo del ácaro son significativamente más altos en niños con dermatitis atópica (con o sin alergia respiratoria) que en los niños con asma, mientras que en los niveles de IgE específica de las heces del ácaro no existían diferencias significativas. Por lo tanto, se sugiere que los anticuerpos frente al cuerpo del ácaro son característicos de la dermatitis atópica. Puesto que el cuerpo del ácaro es 12 veces más grande en tamaño que las partículas fecales, es probable que estos alérgenos no sean inhalados, y que la sensibilización a los alérgenos del cuerpo y heces del ácaro, ocurra por vías diferentes. Se ha demostrado que la producción de IgE es directamente proporcional a la exposición in vitro del ácaro, los autores de este estudio ⁽⁶²⁾ sugieren, que la sensibilización a los alérgenos del cuerpo del ácaro puede ocurrir a través de la piel eczematosa, mientras que el material fecal del ácaro podría entrar por otra vía.

Por último mencionar, un trabajo de Barker et al. ⁽⁶³⁾, según los cuales la hiperreactividad del aparato respiratorio es intrínseca en los pacientes con dermatitis atópica, incluso en pacientes sin historia de alergia respiratoria.

Los lípidos del estrato córneo son importantes en la retención de agua y en la permeabilidad cutánea. Se ha observado en los pacientes con D.A. un aumento de la pérdida transepidérmica de agua y una disminución de la función barrera en relación con un déficit de la utilización de los metabolitos del ácido linoleico.

Ciertos estudios ponen de manifiesto un déficit sérico de la delta-6-desaturasa en los pacientes atópicos. Esta enzima permite la transformación de un ácido graso esencial, el ácido linoleico, en ácido gammalinolénico y dihommogammalinolénico.

Oliwiecki et al.⁽⁶⁴⁾, compararon muestras de pacientes con eczema atópico y sujetos sanos, observando que las concentraciones de ácido linoleico y el cociente de ácido linoleico con sus metabolitos eran significativamente elevados comparativamente con los controles. En los pacientes con eczema atópico existían grandes anormalidades en los fosfolípidos eritrocitarios, con ácidos grasos saturados y monoinsaturados significativamente elevados, y las concentraciones de la mayoría de los ácidos grasos esenciales estaban disminuidas. Los pacientes con dermatitis atópica muestran anomalías relacionadas con la desaturación de los ácidos grasos esenciales y con su incorporación a las membranas eritrocitarias.

Según Zevenbergen⁽⁶⁵⁾, la hipótesis que considera el déficit de la delta-6-desaturasa como determinante de los niveles tisulares lipídicos de ácidos grasos poliinsaturados, regulando la cantidad de los mismos, es falsa. La biosíntesis exclusiva de ácidos grasos poliinsaturados no sería suficiente para explicar los cambios observados en la composición de los ácidos grasos tras el uso de diferentes suplementos dietéticos en las ratas. La localización de este déficit de la delta-6-desaturasa epidérmico es aún hipotética y explicaría las anomalías observadas en la función barrera.

Esta anomalía enzimática parece existir precozmente, pudiéndose observar desde el nacimiento un aumento del ácido linoleico paralelo al aumento de la IgE en el cordón umbilical.

En un reciente trabajo Schäfer y Kragballe ⁽⁶⁶⁾, intentan demostrar el origen de la piel seca y del prurito atópicos basándose en un defecto de los lípidos cutáneos. Según sus experimentos, el contenido de los fosfolípidos epidérmicos del atópico es, por lo menos, el doble al de la piel normal. La actividad de la fosfolipasa A2 se halla muy aumentada. De ello se derivarían alteraciones en la formación de los ácidos grasos epidérmicos, con la consecuente alteración de la función barrera de la córnea y el aumento de la pérdida transepidérmica de agua. En efecto, en la piel del atópico, sana o enferma, se observan elevadas concentraciones de fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina, mientras que el ácido araquidónico está disminuido. En las zonas de piel enferma los ácidos grasos monosaturados y el araquidónico libre están aumentados, mientras que los ácidos grasos n-6 y los saturados de cadena larga están disminuidos. Todo ello sugiere una fuerte actividad de la fosfolipasa A2.

Se ha atribuido al ácido linoleico la responsabilidad del mantenimiento de la estructura y del correcto funcionamiento del estrato córneo.

Por estas razones es interesante conocer las posibles aplicaciones del ácido linoleico y de otros ácidos grasos esenciales en la fisiopatogenia de la dermatitis atópica. Los alérgenos y los agentes infecciosos podrían penetrar fácilmente en la epidermis favoreciendo la inflamación y desencadenando y/o perpetuando la enfermedad.

Otro aspecto a considerar en la piel de los pacientes con dermatitis atópica, es que son considerados más sensibles a los irritantes que las personas normales. En un estudio efectuado por Nassif et al.⁽⁶⁷⁾, mostraron que el grupo con dermatitis atópica activa presentaba un umbral irritativo significativamente más bajo que el grupo control. Sin embargo, esta disminución del umbral no puede ser explicada únicamente por una hiperirritabilidad localizada en las células cutáneas, sino que esta anomalía puede relacionarse con un aumento en la cantidad de citocinas y otros mediadores presentes en sangre periférica, mucosas y piel que aumentan la respuesta a los irritantes. En estudios de leucocitos, el mismo grupo demostró una actividad anormal de la fosfodiesterasa que disminuye los niveles de AMPc, resultando en un aumento en la liberación de histamina y un aumento en la producción de citocinas como la IL-4, así como un efecto permisivo general en las células inflamatorias que infiltran la piel.

Se ha sugerido que incluso pacientes atópicos sin historia de eczema, tienen una susceptibilidad aumentada a los factores ambientales que pueden dañar la piel.

En la piel, también se ha podido constatar una disminución en la secreción de IgA, así Imayama et al.⁽⁶⁸⁾, demostraron una disminución de IgAs en la piel de pacientes con dermatitis atópica, dando así apoyo al papel funcional de la IgAs en el sudor.

En pacientes con dermatitis atópica se encuentra únicamente una disminución en la secreción de IgAs en el sudor, con un aumento en los niveles de IgE sérica. Esta deficiencia de IgAs en la superficie cutánea conduce principalmente a un aumento en la colonización por microorganismos, principalmente bacterias y virus. Dicha colonización está facilitada por la alteración de la función barrera de la capa córnea de la epidermis, que se ha podido constatar en estos pacientes.

Aunque no existe clara evidencia de que las bacterias como el *S. aureus* juegan un papel causal en la patogenia de la dermatitis atópica, varios hallazgos como los que siguen apoyan que la colonización por *S. aureus* esta asociada con las lesiones de dermatitis atópica:

- 1) Las lesiones están frecuentemente colonizadas por *S. Aureus*. Varios estudios hablan de que incluso la piel no afectada esta colonizada en un 51% a un 78%, aumentando a un 80 o 93% en las zonas de lesión, aunque clínicamente no se encuentre infectada.
- 2) Dicha colonización aumenta con la gravedad del eczema. Así como, la reducción del *S. aureus* es paralela a la mejoría de este.
- 3) A este aumento de la flora estafilocócica se asocia la presencia de anticuerpos antiestafilocócicos IgG o IgE, sin relación obligatoria con los frecuentes fenómenos de impetiginización

Por otra parte, está facilitada la entrada de alérgenos a través de la epidermis en las lesiones de pacientes con dermatitis atópica, siendo probable que este déficit de IgAs en la superficie cutánea esté implicado en la patogénesis de la dermatitis atópica. Existe una facilidad para la entrada de alérgenos a través de la piel, así como a través de la mucosa intestinal o respiratoria, siendo este un punto importante en la patogenia de la dermatitis atópica.

Se dice, aunque es discutido, que en la dermatitis atópica existe una disminución de la hipersensibilidad retardada, que estaría probada como una disminución de la incidencia en las dermatitis de contacto y una menor respuesta tras la inyección intradérmica de antígenos bacterianos, fúngicos y virales. No se sensibilizan fácilmente estos pacientes con dinitroclorobenceno, que es un potente alérgeno de contacto en personas normales. Presentan una respuesta disminuida a la estimulación con mitógenos, tales como fitohemaglutinina o concanavalina A. Estos hechos indican una disfunción de los linfocitos o la inmunidad mediada por células, que es la implicada en estos procesos, punto que será tratado a continuación.

2.5.4 ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS

Aunque por el momento se desconoce la patogenia de la dermatitis atópica, no cabe duda, de que los mecanismos inmunológicos participan en la inducción y mantenimiento de las lesiones inflamatorias típicas de la enfermedad.

Una de las principales alteraciones que caracterizan a la atopía es la propensión a generar anticuerpos IgE dirigidos contra alérgenos ambientales. Por otro lado, los trabajos más recientes indican que los mecanismos inmunitarios mediados por células T se hallan muy implicados en la patogenia de la dermatitis atópica. Los primeros resultados sugerían una alteración de la inmunidad celular en pacientes con dermatitis atópica, hecho que puede interpretarse más adecuadamente en la actualidad como una disregulación de la activación funcional de diferentes subpoblaciones de células T. Esto, a su vez, puede llevar a unas respuestas inmunes exageradas frente a alérgenos, con el resultado tanto de una sobreproducción de IgE como de reacciones cutáneas inmunes mediadas por células T.

La dermatitis atópica se caracteriza por un aumento de los niveles séricos de IgE con especificidad hacia varios alérgenos ambientales y alimentarios.

La frecuente asociación de esta enfermedad con asma o rinitis alérgica, nos hace suponer, que parte de los mecanismos involucrados en el asma y/o rinitis, también juegan un papel en la patogénesis de la dermatitis atópica y viceversa.

Durante los últimos años se ha investigado el papel de la IgE y de los neumoalérgenos con especial atención en el mecanismo por el cual estos son capaces de inducir reacciones eczematosas.

A continuación se mencionan las distintas alteraciones inmunológicas que ocurren.

2.5.4.1. IgE E HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

La alteración fundamental es un aumento de la IgE total. En 1969 Juhlin⁽⁶⁹⁾, investigó el papel de la IgE en la dermatitis atópica encontrando que el 80 % de los pacientes presentaban niveles elevados de IgE, aunque en otras series las elevaciones aparecían en una proporción menor de pacientes.

Estos niveles altos también se pueden encontrar en otras dermatosis tales como psoriasis, sarna, linfoma cutáneo de células T, erupciones polimorfo lumínicas y en infecciones parasitarias ⁽⁷⁰⁾, aunque el nivel de IgE es significativamente más alto en pacientes con dermatitis atópica que en esas otras dermatosis. Además, a diferencia de lo que ocurre en la dermatitis atópica, en otras dermatosis la IgE no muestra especificidad alérgica frente a aeroalérgenos, alérgenos alimentarios o al estafilococo aureus como ocurre en la dermatitis atópica.

La cifra de IgE sérica total en pacientes con dermatitis varía en función de si presentan concomitantemente asma y/o rinitis alérgica, siendo más bajos en los casos de dermatitis pura, es decir, sin enfermedad respiratoria asociada ⁽⁷¹⁾.

Heinz et al. ⁽⁷²⁾, observaron que las cifras más altas de IgE correspondían a los pacientes que presentaban asma y eczema (media de 985 UI/ml), seguidos de los pacientes con asma (media de 305 UI/ml), únicamente eczema (273 UI/ml) y por último con rinitis alérgica (171 UI/ml).

El grupo de pacientes con dermatitis atópica con niveles normales o bajos de IgE, que corresponde a un 20 %, podrían ser análogos a los enfermos con asma intrínseca, es decir, no atópicos con niveles de IgE normales ⁽⁷³⁾.

No existe unanimidad entre los diversos autores acerca de la correlación entre las cifras de IgE y la gravedad o extensión de la dermatitis. Ogawa et al. ⁽⁷⁴⁾ encontraron relación entre el grado de enfermedad y el nivel de IgE, mientras que Mackie et al. ⁽⁷⁵⁾ no encontraron correlación significativa, aunque en algunos casos existía una correlación clara entre la historia clínica, pruebas cutáneas y los niveles de IgE sérica específica. Durante la remisión de los síntomas cutáneos la IgE puede permanecer elevada o disminuir ⁽⁷⁶⁾. La presencia de niveles muy altos indican un pronóstico desfavorable ⁽⁷⁷⁾.

La mayoría de autores coinciden que el nivel sérico de IgE en pacientes con dermatitis atópica, está asociado de forma significativa con la gravedad de la dermatitis y con la coexistencia de enfermedad respiratoria. Una explicación simple, aunque especulativa, para esta asociación, sería que dichos pacientes con cifras elevadas de IgE y dermatitis grave asociada a enfermedad respiratoria, son genéticamente de alto riesgo atópico, y por consiguiente tienen una capacidad aumentada para la síntesis de IgE.

En un estudio realizado por Jones et al. ⁽⁷⁸⁾, no encontraron correlación en los pacientes con dermatitis atópica, entre los niveles séricos de IgE y la frecuencia de test cutáneos positivos, siendo estos más frecuentemente positivos en el grupo con asma bronquial.

Pero la hipersensibilidad mediada por IgE no es un factor clave en la etiopatogenia de la dermatitis atópica, lo cual puede demostrarse por los siguientes hechos:

- 1) Las personas sanas pueden tener anticuerpos IgE frente a antígenos similares a los que presentan los pacientes con dermatitis atópica, aunque generalmente en menores cantidades.
- 2) Pacientes con otras enfermedades atópicas, tales como asma o rinitis, pueden presentar niveles altos de IgE total y específica frente a determinados alérgenos, sin por ello desarrollar dermatitis atópica.
- 3) Existen pacientes afectados de dermatitis atópica con cifras normales o bajas de IgE.
- 4) Las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE inducen la formación del clásico habón, pero no de eczema, que se asocia más a mecanismos de hipersensibilidad retardada.

Según lo expuesto, deben existir otros mecanismos no mediados por IgE, que también están implicados en este proceso. No obstante, estudios recientes devuelven parte del protagonismo a los anticuerpos IgE, explicando que son capaces de mediar una respuesta de hipersensibilidad inmediata pero también una respuesta tardía al mismo tiempo.

Para intentar comprender cuál es la causa del aumento de IgE es importante conocer los factores que regulan su síntesis. Se han definido fundamentalmente tres:

- Linfocitos T.
- Citocinas.
- Factores ligadores de IgE.

El solapamiento de estos tres sistemas controla los niveles de IgE.

REGULACIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS DE LA CLASE IgE

Existe actualmente un amplio consenso, basado sobre una gran cantidad de hechos experimentales, de que la producción de anticuerpos de la clase IgE viene regulada por diversos factores solubles segregados por los linfocitos T helper. En este sentido, se ha comprobado que el principal factor para la producción de IgE es la IL-4. La acción de la IL-4 ha podido ser demostrada tanto *in vitro* como *in vivo* y además, se conoce que para la producción de IgE se precisa de la acción permanente de la IL-4. La acción estimuladora de la IL-4 sobre la producción de IgE esta contrarrestada, sin embargo, por el efecto ejercido por el IFN-gamma, el cual actuaría posiblemente modulando la acción de la IL-4 ⁽⁷⁹⁾.

Diversas interleucinas actúan, además del efecto que ejercen sobre el crecimiento y diferenciación de la célula B, determinando la clase de anticuerpo producido por la célula B, es decir, que actúan sobre la selección isotípica. A nivel experimental (ratón), ha podido observarse como la clase de anticuerpo formado depende de la acción ejercida por una o varias interleucinas o IFN-gamma actuando conjuntamente.

Otro tipo de regulación de la síntesis de IgE vendría dado por la presencia en la superficie de las células B del receptor de baja afinidad para la IgE (FcERII) o CD23. Esta molécula, principalmente cuando se halla unida a la IgE, sufre espontáneamente una rotura de su cadena polipeptídica, dando lugar a una serie de productos solubles, denominados CD23s, los cuales se han implicado en la autorregulación de la propia síntesis de IgE, formando parte de los llamados IgE-binding factors.

Por tanto, el CD23 proporciona un punto de retroalimentación en la regulación de la producción de IgE pudiendo ser éste negativo o positivo según la IgE se halle libre (o en exceso) o unida al antígeno. Es el CD23 expresado en la superficie de los linfocitos B el que determina la dirección de la respuesta en favor o en contra de la producción de IgE estimulada por la presencia de antígeno ⁽⁸⁰⁾. La expresión del CD23 está también estimulada por la acción de la IL-4.

Así, la IL-4 promueve la síntesis de IgE por las células B, regula la expresión del receptor de baja afinidad para IgE (FcERII/CD23) en una serie de tipos celulares incluyendo las células de Langerhans, disminuye la expresión y síntesis de interferón gamma y es un factor de crecimiento para los mastocitos que a su vez producen IL-4⁽⁸¹⁾.

Los resultados de Romagnani et al.⁽⁸²⁾ demostraron que los pacientes con atopia poseen una cantidad elevada de células T circulantes capaces de producir IL-4, superior a la de sujetos no atópicos. El aumento de la producción de IL-4 podría tener consecuencias importantes en la patogenia de la dermatitis atópica.

Furne et al.⁽⁸³⁾, sugirieron que la IL-4 juega un importante papel en la regulación de la respuesta inmune en la dermatitis atópica. La respuesta de IL-4 no se correlaciona con la gravedad clínica del eczema, ni con la historia personal de alergia o los niveles de IgE séricos, ni tampoco con el curso clínico de los pacientes con dermatitis atópica.

Además los linfocitos T obtenidos de sangre periférica y de lesiones cutáneas, en pacientes con dermatitis atópica son especialmente sensibles a la proliferación in vitro por IL-4 en comparación con los de controles no atópicos⁽⁸⁴⁾.

Así pues, la IL-4 puede representar una molécula importante capaz de relacionar la producción de IgE, la expansión de las células T, el acúmulo de mastocitos y, como se ha mencionado la función de las células de Langerhans.

Varios artículos han mostrado la presencia de linfocitos T-helper con características TH2 en las lesiones cutáneas de pacientes con dermatitis atópica. Sin embargo, se ha podido demostrar que dichas células TH2 requieren un pulso exógeno de IL-4 para iniciar su diferenciación y a su vez la síntesis de IL-4. Recientemente se ha visto que los mastocitos constituyen una de las fuentes mayores de IL-4 en pacientes con dermatitis atópica⁽⁸⁵⁾, pudiendo ser las células que proporcionasen el impulso de IL-4 necesario para las células TH2.

Las células T son cruciales para la inducción de la síntesis de IgE, no sólo como fuente de IL-4, sino también por su habilidad para desarrollar una segunda señal a las células B derivada del reconocimiento del antígeno a través del receptor del linfocito T bajo el control del sistema mayor de histocompatibilidad de clase II.

Aparte de estos factores, se han descrito parámetros genéticos que afectan a la producción de IgE.

Los niveles altos de IgE se han relacionado con un patrón de herencia autosómica recesiva de un gen no ligado con el sistema HLA. Por otro lado la relación entre ciertos HLA y la respuesta de IgE fue definida inicialmente por Levine et al. con un alérgico al polen, encontrando el patrón DR2-DW2 en relación al alérgeno del polen de la ambrosía. Ciertos HLA son encontrados en pacientes atópicos con una frecuencia altamente significativa, entre ellos destaca: A2-B7, A1-B8, DW2 y DW3.

A nivel cromosómico, como ya se ha mencionado existen dos anomalías cromosómicas, una (11q13) ^(43,44) relacionada con alteraciones en la cadena beta del receptor tipo I para la inmunoglobulina E (FcERI) y otra relacionada con el control de los niveles totales de IgE (5q31-33) ⁽⁴⁵⁾.

Por último mencionar el papel que tiene el estafilococo en la regulación de la síntesis de IgE. En un estudio de Lester et al. ⁽⁸⁶⁾, valoraron los efectos inmunomoduladores de la toxina del síndrome tóxico (TSST)-I, considerada como prototipo de superantígeno, en la síntesis de IgE. Comprobaron que esa toxina inhibía la IL-4, inductora de la síntesis de IgE en pacientes con dermatitis atópica; Esa inhibición estaba asociada con la inducción de la síntesis de interferón-gamma por TSST-L, y puede ser invertida mediante anti-IFN-alpha, pero no mediante anti-IFN-gamma. Todo ello apoya el hecho de que la dermatitis atópica esta asociada con un defecto en la función de las células TH-1 y con un aumento en la actividad de los monocitos, como se expondrá más adelante.

2.5.4.2 INMUNIDAD CELULAR Y DERMATITIS ATÓPICA

En cuanto a los linfocitos T se han llevado a cabo numerosas investigaciones en pacientes con dermatitis atópica. La mayoría de los estudios coinciden en que la cifra absoluta y relativa de células T CD4+ es normal, con una disminución del número de células T CD8+, dando como resultado un aumento del índice CD4+/CD8+ ⁽⁸⁷⁾. Esto ocurre principalmente a nivel local en la piel, ya que el número circulante total suele ser normal. No obstante, algunos estudios ⁽⁸⁸⁾ no han conseguido detectar disminución alguna de las células T supresoras. En general, la disminución numérica de la subpoblación de células T CD8+ se correlaciona con la actividad de la enfermedad, relacionándose de forma inversa el aumento de los niveles de IgE con la disminución de los linfocitos T supresores, suscitando la cuestión de su naturaleza primaria o secundaria.

Esta disminución de linfocitos T supresores sería en parte responsable del aumento de la síntesis de IgE, aunque también los linfocitos T CD4+ son responsables a través de la producción de linfocinas.

En base al perfil de linfocinas secretadas se han definido tres subpoblaciones de linfocitos T CD4+, en estudios experimentales efectuados en ratón, células TH0, TH1 y TH2 ⁽⁸⁹⁾.

Ambas subpoblaciones se diferencian a partir de una subpoblación precursora común con un patrón de linfocinas mucho más restringido (TH0)⁽⁹⁰⁾. Así se cree que si se realiza una fuerte estimulación antigénica pero durante un espacio de tiempo corto, se obtiene principalmente una población de linfocitos CD4+ caracterizados por la producción de IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IFN-gamma y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) a la que se ha denominado TH0, acompañada de otras subpoblaciones CD4+, menores cuantitativamente, con diversos patrones de secreción de citocinas. Sin embargo, si la fuerte estimulación antigénica se realiza de una manera persistente, se diferencian claramente dos subpoblaciones CD4+. Una de ellas se caracteriza por la importante secreción de IL-2 e IFN-gamma junto con otros productos solubles tales como IL-3, factor de necrosis tumoral beta o linfoxina y GM-CSF. A esta subpoblación se le ha denominado TH1 y funcionalmente, aunque presenta una acción colaboradora en la respuesta policlonal de los linfocitos B, ejerce una función supresora sobre la respuesta de anticuerpos específicos frente a un antígeno determinado. Es la responsable de las reacciones

de hipersensibilidad retardada (DTH) e interviene también en los fenómenos de citotoxicidad frente a células diana. La otra subpoblación de células CD4+ ha recibido el nombre de subpoblación TH2 y tiene función eminentemente colaboradora, tanto a nivel de la respuesta policlonal como sobre la producción de anticuerpos específicos frente a un antígeno. El patrón de secreción de citocinas se caracteriza principalmente por la producción de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, produciéndose también IL-3 y GM-CSF. Aparte de las linfocinas producidas por cada una de las dos subpoblaciones y que les confiere un marcado carácter diferencial, entre los productos solubles secretados tanto por las subpoblaciones TH1 y TH2 puede haber diferencias cuantitativas. Así, las células TH1 producen niveles más elevados de factor de necrosis tumoral alfa o caquectina y del GM-CSF, mientras que las células TH2 sintetizan preferentemente preproencefalina (ppENK). Los dos tipos de subpoblaciones producen IL-3 en cantidades similares.

Funcionalmente, las células TH1 son efectoras en las respuestas clásicas de hipersensibilidad retardada, mientras que las TH2 son principalmente estimuladoras de la síntesis de IgE, sobre todo a través de la liberación de IL-4.

El hecho de encontrar una población de células CD4+ (células TH0) que segrega linfocinas comunes de las clonas TH1 y TH2 ha permitido sugerir la idea de que las TH1 y TH2 procederían de una célula común y que vendría representada por la población TH0, de la cual se diferenciarían según la actuación de diversos factores que favorecerían la diferenciación hacia TH1 o TH2. Sin embargo, esta suposición es, por el momento, puramente especulativa por cuanto no se dispone todavía de suficientes datos experimentales que permitan asegurar la transición lineal de las TH0 hacia una u otra subpoblación.

No se comprenden bien los mecanismos que determinan la expresión preferente de fenotipos TH2 o TH1. En un modelo de ratón se ha puesto en evidencia que se hallan implicadas linfocinas y el complejo mayor de histocompatibilidad (MCH) ^(91,92).

Aunque esta dicotomía de células T está claramente definida en el ratón, existía un inicial escepticismo acerca de su existencia en el cuerpo humano, se ha encontrado sin embargo, que clones de células T alérgico específicas derivadas de sangre periférica de donantes atópicos segregan citocinas según el patrón tipo 2, mientras que clones específicos frente antígenos bacterianos lo hacen según un patrón tipo 1⁽⁹³⁾. Además, muestras de biopsia cutánea obtenidas de donantes atópicos estimulados con un alérgeno específico, contienen un infiltrado inflamatorio rico en células expresando RNAm predominantemente IL-4 e IL-5, más que IL-2 e IFN-gamma⁽⁹⁴⁾. De forma similar las células que infiltran las reacciones tuberculínicas expresan preferentemente IFN-Gamma e IL-2, y en menor proporción IL-4 e IL-5⁽⁹⁵⁾.

En los procesos alérgicos, las células TH1 y TH2 están involucradas de forma diferente. Así la hipersensibilidad retardada esta mediada por células TH1, y por lo tanto clones de células específicas frente al níquel con un perfil TH1 son aisladas de sangre de pacientes con dermatitis de contacto⁽⁹⁶⁾. En contraste, clones de células T alérgico-específicas aisladas de pacientes con dermatitis atópica tienen un perfil predominantemente TH2⁽⁹⁷⁾.

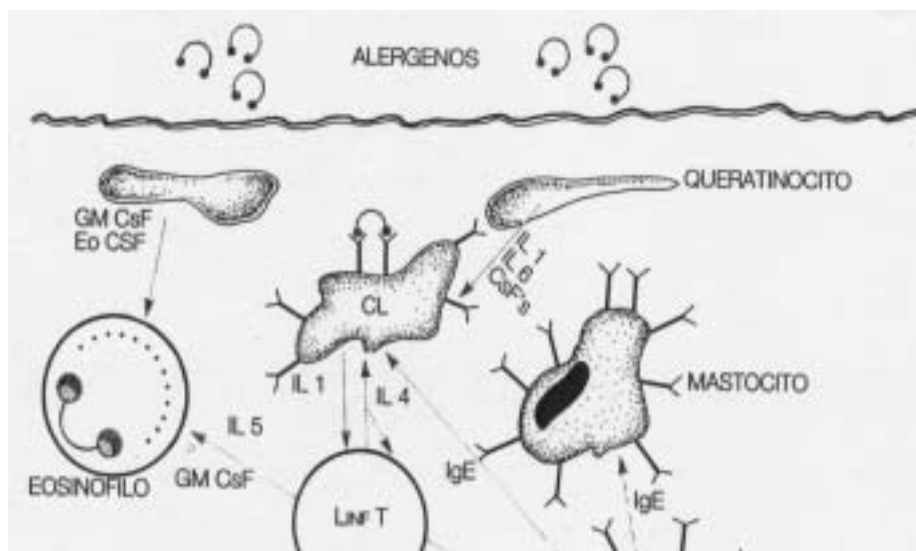
Sin embargo, el mismo perfil TH2 ha sido hallado en pacientes con asma o rinitis alérgica. Todos estos resultados llevan al concepto de una activación predominante de células TH2 en las enfermedades atópicas.

Aún cuando en situaciones normales el patrón de la mayoría de las células CD4+ humanas corresponde al patrón de secreción de linfocinas propias de la población TH0, cuando se produce una estimulación antigénica suficientemente fuerte y prolongada se diferencian las células CD4+ en células CD4+ TH1 y células CD4+ TH2+.

Además, el propio antígeno puede determinar la frecuencia de clonación de células TH1 y TH2.

Las funciones efectoras de ambas subpoblaciones celulares les permitiría tener valores biológicos diferentes. Así, las células TH1 desarrollarían un importante papel en la vigilancia inmunológica frente a patógenos intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis* y *Listeria monocytogenes*), a través, de su acción sobre la activación de los macrófagos por la secreción de IFN-Gamma o bien por la estimulación a través de la IL-2 secretada de las células T citotóxicas. En cambio, la subpoblación TH2 estaría involucrada en la respuesta inmunológica frente a diversos patógenos extracelulares (*Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus*) induciendo la producción de anticuerpos específicos en los linfocitos B.

Es conocido que la presencia de determinados factores solubles intervienen en la selección isotípica de los anticuerpos formados y en el caso concreto de los anticuerpos de la clase IgE sabemos que su producción es inducida principalmente, aparte de otros factores, por la acción de la IL-4, mientras que el IFN-Gamma ejerce un control negativo sobre la producción de IgE a través de su mecanismo de acción sobre la IL-4. Sin embargo, es sumamente interesante conocer las funciones de interregulación que se ejercen entre ambas subpoblaciones celulares. Así, las células TH1 a través de la producción y secreción de IFN-gamma ejerce un efecto inhibitorio sobre las células TH-2 inhibiendo sus funciones así como la secreción de IL-10. El efecto inhibitorio del IFN-gamma se ejerce también sobre las células B y sobre el mastocito. A su vez, las células TH2 a través de la producción de IL-10, inhibe la acción ejercida por las células TH1, al mismo tiempo que mediante la misma IL-10 se ejerce una acción positiva sobre la diferenciación del mastocito para pasar a mastocito maduro juntamente con la acción de la IL-3 e IL-4, esta última favoreciendo la selección isotípica sobre el linfocito B para la producción de anticuerpos IgE. A través de la IL-5, las células TH2 actúan sobre la diferenciación del precursor del eosinófilo hasta convertirse en eosinófilo maduro. La siguiente figura 2-1 muestra la implicación de las citocinas en la D.A..



Por todo ello es posible sugerir que las reacciones mediadas por anticuerpos IgE (clásicamente las reacciones alérgicas o las reacciones frente a determinados parásitos) requieren, como paso previo, una estimulación preferencial de la subpoblación TH2. Esta estimulación puede estar condicionada por diferentes factores que pueden abarcar desde la naturaleza del antígeno, su vía de penetración y factores desconocidos que favorecerían la presentación y el reconocimiento de este antígeno preferentemente por células CD4+ TH2, hasta factores genéticos que determinen una mayor facilidad de activación de las clonas TH2.

Así en caso de infecciones víricas o bacterianas se produce predominantemente una respuesta TH1 en pacientes tanto atópicos como normales, produciéndose después una inhibición por parte de las citocinas TH1 sobre las células TH2 y/o alterando su producción de citocinas, dando como resultado una remisión temporal de las lesiones cutáneas de dermatitis ⁽⁹⁸⁾. Esta hipótesis esta apoyada por ensayos clínicos que demuestran que ambas citocinas TH1 tanto la IL-2 e IFN-gamma cuando se dan de forma sistémica a pacientes con dermatitis, se produce una mejoría importante de sus lesiones. Es de esperar que la producción de IgE inducida por las células TH2 disminuya en las semanas siguientes a una infección aguda grave. En otras palabras, los hallazgos clínicos de remisiones transitorias de dermatitis atópica después de infecciones serias, apoya el concepto del desequilibrio TH2 en la patogénesis de la dermatitis atópica.

Es importante, no olvidarse de que esta regulación de citocinas en la dermatitis atópica es sólo parte relevante en una enfermedad multisistémica, en la que están implicados múltiples factores.

Como ya ha sido mencionado, las lesiones de dermatitis atópica se caracterizan histológicamente por infiltración de linfocitos T CD4+ y células presentadoras de antígenos como macrófagos y células de Langerhans, lo que sugiere que la dermatitis atópica representa una reacción tipo retardada. Sin embargo, existen varios puntos que distinguen las lesiones de dermatitis atópica de las clásicas reacciones de hipersensibilidad retardada, dichos conceptos son:

- 1) La hibridación in situ y clonación de células T de pacientes con dermatitis atópica muestra positividad para RNAm de IL-4, IL-3, IL-5 y GM-CSF, mientras que la IL-2 y el IFN-gamma son los principales productos de las células T en las reacciones de hipersensibilidad retardada ⁽⁹⁴⁾.
- 2) En la dermatitis atópica existe infiltración de células de Langerhans portadoras de IgE, probablemente a través de los receptores de alta afinidad para la IgE (FcER), así como predominio de células T CD23+ y macrófagos, por el contrario en las reacciones de hipersensibilidad retardada no se detectan células mononucleares portadoras de receptores para la IgE.
- 3) La infiltración de eosinófilos y el depósito de productos derivados del eosinófilo son característicos en la dermatitis atópica, no siendo así en las reacciones retardadas.
- 4) La perpetuación de las lesiones cutáneas es característica de la dermatitis atópica, no observándose en las reacciones de hipersensibilidad retardada.

Todo ello indica que no se trata únicamente de una reacción de hipersensibilidad retardada, al igual que ocurría con las reacciones de hipersensibilidad inmediata. No obstante, estudios recientes devuelven parte del protagonismo a los anticuerpos IgE, explicando que son capaces de mediar una respuesta inmediata pero también una respuesta tardía al mismo tiempo.

2.5.4.3 CÉLULAS DE LANGERHANS

Las células de Langerhans son células dendríticas epidérmicas, consideradas como células altamente especializadas en la presentación del antígeno, cuya capacidad como tales es mucho mayor que las células sanguíneas con su misma función. Producen interleucina 1 e interferón gamma, siendo responsables de parte del sistema inmune de la piel.

Las células de Langerhans en piel normal presentan un fenotipo característico, así a nivel de la epidermis expresan el patrón CD1a de forma altamente positiva y ausencia de CD1b y CD36, mientras que a nivel de la dermis son CD1b positivas, CD1a positivo débil y ausencia de CD36, a diferencia de pacientes con dermatitis atópica que presentan un patrón característico, expresando el mismo fenotipo tanto en dermis como epidermis, estando el CD1a y CD1b expresados de forma altamente positiva, junto con CD36⁽³⁷⁾. Estas células también exhiben en su membrana: CMH-2, CD4 y C3B, además de los receptores para la IgE que se comentaran más adelante.

En ellas inicialmente sólo se encontraron receptores para el fragmento Fc de IgG, hasta que Bruynzeel-Koomen⁽³⁾ demostraron la presencia de moléculas de IgE en células de Langerhans epidérmicas, lo que se observa principalmente en piel afectada, y con menor frecuencia en piel sana de individuos con dermatitis atópica con niveles elevados de IgE. La presencia de IgE en las células de Langerhans no es específica de la dermatitis atópica, también se puede observar en la piel de pacientes con niveles elevados de IgE sin un terreno atópico, como psoriasis o linfoma de células T⁽⁹⁹⁾.

Recientemente se ha demostrado que en la dermatitis atópica, la presencia de IgE en la célula de Langerhans esta de alguna manera relacionada, en primer lugar con la presencia de un infiltrado inflamatorio y en segundo lugar con los niveles séricos de IgE, ya que sólo pacientes con cifras de IgE por encima de 100 KU/L o de 300 KU/L según los autores, presentan estos hechos ⁽¹⁰⁰⁾.

El hecho de que la fracción epidérmica IgE+/células CD1a+ sea significativamente más elevada en pacientes con niveles séricos de IgE altos, sugiere que debe existir un umbral sérico de IgE, a partir del cual las células de Langerhans en piel lesionada son capaces de expresar el receptor para la IgE (FcER). Además la presencia de moléculas de IgE débilmente unidas a estas células en piel no afectada, hace pensar que existen factores adicionales que probablemente dependan de la situación inflamatoria en el compartimento dérmico, donde se encuentran numerosas moléculas de IgE y células dendríticas CD1+ ⁽¹⁰¹⁾.

El aumento de las cifras de IgE, que no es exclusivo de la dermatitis atópica, puede contribuir a la unión de las moléculas de IgE con los receptores dentro del área inflamatoria.

Recientemente se ha demostrado la presencia de tres estructuras distintas en la membrana de la célula de Langerhans para la unión con la molécula de IgE ⁽¹⁰²⁾, el receptor de baja afinidad para IgE, FcERII/CD23, la proteína de unión de IgE EBP o CD23 soluble (análoga al antígeno murino Mac-2), y el receptor de alta afinidad para la IgE FcERI.

Inicialmente se penso que estas células únicamente expresaban el receptor de baja afinidad para la IgE (FcERII/CD23), sin embargo varios hechos como, el que no se pudiese bloquear de forma total la unión de la IgE con la célula de Langerhans a través del anticuerpo monoclonal específico anti-CD23, o la alta afinidad de la estructura ligadora de IgE junto con el hecho de que células de Langerhans de piel tanto normal como atópica sea capaz de unir IgE, incitaron a la búsqueda de otro receptor distinto del CD23, quedando resuelto con la demostración de que dichas células epidérmicas y células dendríticas dérmicas de personas sanas son capaces de unir moléculas de IgE monoméricas vía el receptor de alta afinidad para la IgE FcERI, el cual previamente se creía que era exclusivo de mastocitos y basófilos.

Además, recientemente se ha demostrado que este receptor es la estructura biológicamente relevante en la unión de la IgE con células de Langerhans epidérmicas, células dendríticas dérmicas y monocitos en pacientes con dermatitis atópica, pudiendo unir IgE monomérica vía el receptor de alta afinidad para la IgE (FcERI). Es probable que el alérgeno sea captado y procesado de forma más eficaz y posteriormente presentado a las células T, después de su unión con las células presentadoras de antígeno vía FcERI, comparado con la unión al alérgeno a dicha célula de forma convencional.

Varios estudios han demostrado que las citocinas liberadas por las células T juegan un papel importante en la inducción y/o regulación de la expresión del receptor para la IgE presente en las células de Langerhans. Además, recientemente se ha podido demostrar que citocinas como, la IL-4 y/o IFN-gamma son capaces de inducir al receptor de baja afinidad para el fragmento Fc de la IgE (FcER2/CD23) en las células de Langerhans. Se postula por tanto que la expresión de estos receptores no es intrínseca de las células de Langerhans de pacientes con eczema atópico, pero está bastante relacionado con distintas señales o mediadores presentes en la piel inflamada⁽¹⁰³⁾.

Las EBP son fragmentos solubles de la FcERII/CD23, capaces aun de ligar IgE, que pueden ejercer una actividad inductora o supresora de la síntesis de IgE, dependiendo de su glicosilación⁽¹⁰⁴⁾. Las células de Langerhans humanas normales estimuladas in vitro con IL-4 e IFN-gamma liberan una cantidad significativa de EBP, que puede regular la producción de IgE en la propia piel o en los ganglios linfáticos regionales⁽¹⁰⁵⁾.

Existe una subpoblación de células de Langerhans que no es capaz de unir moléculas de IgE, probablemente debido a la pérdida de la expresión del receptor adecuado.

También se ha podido demostrar que la terapia local con corticoides parece reprimir la expresión del receptor para la IgE.

Sin embargo, muchos autores comparten la opinión de que la presencia de células de Langerhans portadoras de IgE no es un epifenómeno en la dermatitis atópica, ya que estudios *in vitro* con células de Langerhans aisladas de pacientes con eczema atópico son capaces de estimular células T antígeno específicas. Por lo tanto la especificidad antigénica de las moléculas de IgE unidas al receptor puede ser el hecho más importante a considerar ⁽¹⁰⁰⁾.

Las células de Langerhans son responsables de la presentación del antígeno a las células T, y su activación posterior, diferenciándose en linfocitos Th2 que producen altas cantidades de IL-4. Su presencia podría reflejar la mayor presentación antigénica en la piel afectada ⁽⁴⁾. La presencia de un aumento de células CD4+ y de células de Langerhans, refleja un aumento de procesamiento antigénico en las lesiones cutáneas de estos pacientes, y es consistente con las observaciones previas, sugiriendo que las lesiones cutáneas en la dermatitis atópica, podrían representar una forma de hipersensibilidad retardada. En los atópicos, las células de Langerhans están por tanto implicadas no sólo en la respuesta eczematosa, sino quizá también en la regulación de la síntesis de IgE por las células B. Asimismo constituye un importante vínculo en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y IV en la dermatitis atópica.

In vivo la presencia de IgE en las células de Langerhans esta fuertemente correlacionada con el resultado de la aplicación epicutánea de aeroalérgenos en la piel de pacientes con dermatitis atópica. Esta reacción de patch-test, que es específica para pacientes con dermatitis atópica, se ha demostrado que induce en la piel una infiltración de células T alérgeno específicas. La dependencia de esta respuesta de las células T de la IgE ligada a las células de Langerhans subraya el papel de estas en la respuesta tardía a la prueba del parche con aeroalérgenos en pacientes con dermatitis atópica.

Las células de Langerhans están por tanto implicadas en la presentación del antígeno administrado de forma epicutánea. La presencia de moléculas de IgE en las células de Langerhans epidérmicas en la piel de pacientes con dermatitis atópica, puede ser una explicación del mecanismo por el cual están implicadas las reacciones de hipersensibilidad retardada a alérgenos inhalados en dichos pacientes ⁽³⁾.

En conclusión las células de Langerhans pueden tener dos funciones en la dermatitis atópica:

- 1) Puede presentar los aeroalérgenos que penetran en la piel a los linfocitos T e inducir reacciones de hipersensibilidad.
- 2) Juega también un papel crítico en la regulación de la síntesis de IgE.

Esta última función se puede conseguir a través de, por lo menos, dos mecanismos: Por estimulación de las células T alérgeno específicas que secretan IL-4, y por la producción de EBP.

2.5.4.4 EOSINÓFILOS

Los pacientes con dermatitis atópica presentan con frecuencia eosinofilia sanguínea, aunque esta según Uehara et al.⁽¹⁰⁶⁾, no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, en un estudio con doscientos pacientes observaron recuentos elevados de eosinófilos en aquellos con dermatitis grave y antecedentes familiares o personales de enfermedad atópica, mientras que los pacientes con dermatitis atópica pura, es decir sin antecedentes, aunque fuese grave, presentaban cifras normales o moderadamente elevadas. Esto sugiere que tanto la gravedad de la enfermedad como la historia de atopia son factores importantes en determinar los niveles elevados de eosinófilos en sangre de pacientes con dermatitis atópica.

A pesar de esta asociación el papel de los eosinófilos en la dermatitis atópica constituye un enigma. Recientes estudios, sin embargo, han demostrado que su principal implicación se realiza a través de la liberación extracelular de sus proteínas canónicas. El aumento de los niveles sanguíneos de la proteína básica mayor eosinofílica (MBP)⁽¹⁰⁷⁾, los depósitos dérmicos de MBP en piel eczematosa⁽³⁶⁾ y la participación activa de los eosinófilos en las reacciones de patch-test positivas a alérgenos inhalados en pacientes con dermatitis atópica⁽¹⁰⁸⁾, indican que los eosinófilos pueden jugar un papel importante en la patogenia de la dermatitis atópica.

La actividad biológica de los eosinófilos, ha sido mejor entendida después del aislamiento e identificación del contenido granular de los eosinófilos, como la ya mencionada MBP, la peroxidasa eosinófila, la neurotoxina derivada de los eosinófilos (EDN) y la proteína catiónica eosinófila (ECP). Esta última no es sólo un agente citotóxico para una serie de parásitos, sino que es secretada de forma importante por los eosinófilos activados durante los procesos alérgicos e inflamatorios. Los niveles de esta proteína se encuentran elevados en suero, esputo o secreciones nasales de pacientes con procesos alérgicos e inflamatorios, y su determinación indica el compromiso de los eosinófilos en el proceso alérgico ⁽¹⁰⁹⁾.

En un estudio, Tsuda ⁽³⁵⁾, observó que los niveles séricos de ECP se correlacionan con la gravedad de la dermatitis atópica, existiendo además una correlación positiva entre el número de eosinófilos en sangre periférico y los niveles de ECP en suero de pacientes con dermatitis atópica grave. Otros autores sin embargo, no encuentran esta correlación significativa ⁽¹⁰⁹⁾. De igual manera, se producía una disminución significativa de los niveles de ECP y de los eosinófilos sanguíneos, en respuesta a la mejoría clínica del paciente tras tratamiento con medicación antialérgica. Resulta por tanto útil la determinación de la ECP como marcador de la actividad de los eosinófilos in vivo.

Por otra parte, los niveles de ECP no se correlacionan con los niveles séricos de IgE en pacientes con dermatitis atópica, no existen por tanto, diferencias significativas entre las cifras de ECP de pacientes con dermatitis y niveles altos o bajos de IgE.

Por lo tanto, parece probable que el aumento de los niveles de ECP, refleje el estado de activación del pool de los eosinófilos. Es también posible, que los eosinófilos situados en el lugar de la inflamación, sean responsables del aumento de los niveles séricos de ECP y reflejen el estado de activación de los eosinófilos en la piel. Esto está apoyado por encontrarse pacientes con niveles bajos de IgE y sin IgE específica detectable, los cuales se cree que representan un subgrupo de pacientes con dermatitis que presentan niveles elevados de ECP.

Además de su efecto tóxico sobre parásitos, la ECP suprime la proliferación linfocitaria *in vitro* por un mecanismo subletal. Varios estudios indican que la proliferación linfocítica en pacientes con dermatitis atópica tras estimulación con mitógenos esta disminuida⁽¹¹⁰⁾, estando dicha disregulación correlacionada con la actividad de la enfermedad. Estamos por tanto tentados a especular que los eosinófilos y sus productos de secreción, contribuyen a las alteraciones inmunológicas propias de la dermatitis atópica.

La proteína básica mayor se encuentra también ampliamente distribuida en la dermis, y es capaz de degranular los mastocitos⁽³⁷⁾.

Existen dos preguntas centrales para entender el papel de los eosinófilos en la dermatitis atópica:

- 1- ¿ Cuáles son los mecanismos a través de los cuales los eosinófilos emigran hacia la piel?
- 2- ¿ Cómo dichos eosinófilos se activan y liberan el contenido de sus gránulos?.

Con respecto a la primera cuestión es sabido, que la migración de los eosinófilos hacia el tejido, se produce bajo la influencia por una parte de las moléculas de adhesión y por otra, a través de la migración directa bajo la influencia de marcadores quimiotácticos producidos localmente en el foco inflamatorio. Uno de los hechos clave en las enfermedades relacionadas con eosinófilos, es que el acúmulo de eosinófilos, a menudo ocurre con un aumento del número de células mononucleares, sin existir un aumento en neutrófilos. Aunque esto es en parte debido al aumento de supervivencia de estos, bajo la influencia de las citocinas generadas localmente, principalmente la IL-5 e IL-3, sugiere también un grado de selectividad en el proceso de migración. La adhesión de los eosinófilos en la inflamación alérgica implica una serie de interacciones a medida que la célula migra hacia el tejido. Inicialmente, existe una adhesión al endotelio vascular, seguida de una interacción con la matriz extracelular y células residentes, como fibroblastos y células epiteliales. Cada una de estas etapas envuelve un grupo distinto de receptores eosinófilos⁽¹¹¹⁾.

Respecto a la activación de los eosinófilos, es sabido que los linfocitos TH2 producen IL-5, la cual induce eosinófilopoyesis, activación de los eosinófilos y quimiotaxis de los mismos⁽¹¹²⁾.

Con referencia a la potencia quimiotáctica de los eosinófilos en varios trabajos ⁽¹¹³⁾, se ha comparado en pacientes con dermatitis atópica y voluntarios sanos, observando que los eosinófilos de los pacientes, muestran un aumento de la respuesta quimiotáctica a concentraciones óptimas de IL-5, IL-3 y GM-CSF, aunque sólo la respuesta a GM-CSF era significativamente elevada.

En resumen, varios artículos, apoyan firmemente una activa participación de los eosinófilos en la patogénesis de la dermatitis atópica. La inducción de un predominio de respuesta TH2, probablemente induce la cascada inflamatoria de la piel, que incluye la activación de los eosinófilos, la degranulación de los mismos y la liberación de las proteínas citotóxicas granulares. El saber como estas proteínas granulares afectan la piel e influyen la expresión de la enfermedad sigue bajo investigación.

Más recientemente, se ha dado importancia al papel de los eosinófilos en las reacciones de patch-test positivas a aeroalérgenos en pacientes con dermatitis atópica, así Bruynzeel-Koomen et al. ⁽¹¹⁴⁾ analizando el infiltrado celular de las reacciones positivas, demostraron una afluencia de eosinófilos en la dermis, que se iniciaba entre 2 y 6 horas después de la reacción positiva. El estudio con anticuerpos frente al contenido granular de los mismos, reveló que los eosinófilos que infiltraban se encontraban en estado activo, y que habían perdido parte del contenido granular. A las 24 horas los eosinófilos también aparecían en la epidermis. A través de la microscopía electrónica se observa que en la epidermis, algunos eosinófilos se encuentran en contacto íntimo con las células de Langerhans, sugiriendo una interacción célula-célula. Todos estos resultados sugieren firmemente un papel activo de los eosinófilos en las reacciones de patch-test positivas a alérgenos inhalados en pacientes con dermatitis atópica.

Estos hallazgos sugieren que inmediatamente después de una reacción de patch-test positiva, algunos alérgenos penetran la epidermis uniéndose a las moléculas de IgE en los mastocitos de la dermis, induciendo una reacción de tipo inmediato, los mastocitos liberan factor quimiotáctico de los eosinófilos, activándose algunos de los eosinófilos infiltrados. Esto podría explicar la presencia de eosinófilos EG2+ a las 2-6 horas después del patch-test. Por

el otro lado, las células de Langerhans epidérmicas en pacientes con dermatitis atópica tienen moléculas de IgE y por lo tanto, parte de los alérgenos aplicados epicutáneamente se unen a la IgE específica del alérgeno en la célula de Langerhans. Después de dicha unión se inician dos procesos, en primer lugar, debido a la fuerte capacidad presentadora de antígeno de las células de Langerhans, se induce una respuesta proliferativa de linfocitos T en la dermis. Secundariamente, se produce el factor quimiotáctico de los eosinófilos por parte de las células de Langerhans de forma directa o indirecta.

A las 6-24 horas, la dermis está infiltrada por linfocitos T, estos en su forma activada pueden atraer a los eosinófilos a través de la liberación de linfocinas, principalmente la IL-5, la cual actúa como factor quimiotáctico de los eosinófilos. Los eosinófilos que infiltran la dermis parecen estar en estado activado, y han perdido parte de su componente granular, incluida la ECP intracelular. A través de la liberación de la ECP, los eosinófilos pueden disminuir la proliferación linfocítica *in vitro*, y por tanto inhibir la respuesta linfocitaria inducida por el alérgeno. Por otro lado, a las 24 horas parte de los eosinófilos de la dermis migran hacia la epidermis, donde algunos pueden entrar en contacto con las células de Langerhans epidérmicas. Este contacto celular entre eosinófilos y células de Langerhans, sugiere la liberación de un factor quimiotáctico de los eosinófilos por parte de las células de Langerhans después de su unión con el alérgeno.

Todos estos resultados sugieren un papel activo de los eosinófilos en los mecanismos envueltos en las reacciones de patch-test a alérgenos inhalados en pacientes con dermatitis atópica.

La observación de que estos eosinófilos incluso infiltran la epidermis, entrando en contacto algunos de ellos con las células de Langerhans portadoras de IgE, apoya la existencia de una interacción entre eosinófilos y células de Langerhans. La siguiente figura 2-2 muestra la infiltración eosinófila en las reacciones de patch-test.

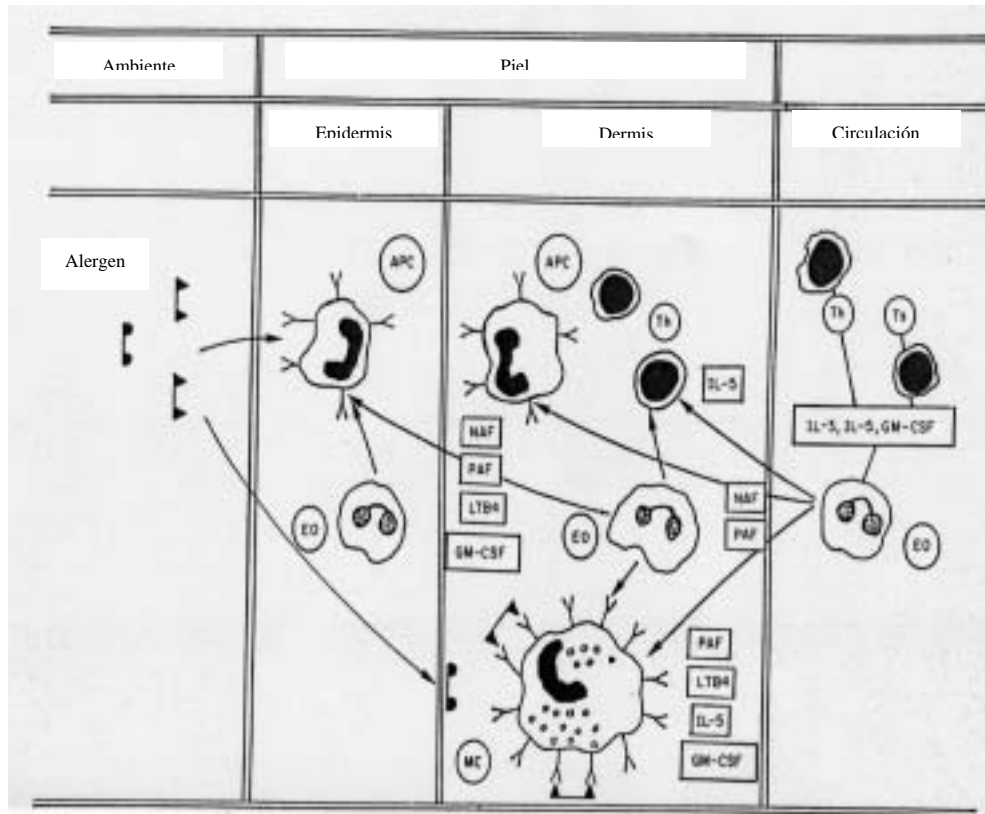


Figura 2-2

Modelo hipotético para explicar la infiltración eosinófila en las reacciones de PATCH-TEST en piel clínicamente sana de pacientes con D.A. después de PATCH-TEST con neuroalérgenos.

2.5.4.5 MASTOCITOS Y BASÓFILOS

El papel de los mastocitos en la respuesta alérgica tipo inmediato es bien conocido. Sin embargo, no está clara su participación en las lesiones de dermatitis atópica.

Los mastocitos se han implicado tradicionalmente en las respuestas alérgicas, siendo la activación por un mecanismo IgE dependiente, donde la unión del complejo IgE-receptor con el alérgeno produce la liberación de mediadores. Sin embargo, recientes investigaciones

refieren que los mastocitos de la piel pueden ser activados por múltiples estímulos independientes de la IgE, en particular por neuropéptidos dérmicos. Se describen así interacciones entre el sistema nervioso peptidérgico y el de leucocitos inmunocompetentes, tales como macrófagos, monocitos o linfocitos.

La capacidad de la sustancia P. un neuropéptido liberado por los nervios cutáneos, para degranular los mastocitos cutáneos, proporciona otro mecanismo para liberar histamina, que puede ser relevante en la explicación de la relación estrecha que existe entre el estrés psíquico y la inflamación cutánea en la dermatitis atópica ⁽¹¹⁵⁾.

Ya ha sido mencionado el aumento de actividad de la fosfodiesterasa del AMPc que juega un papel importante en el aumento de la degranulación de mastocitos y basófilos.

Los mastocitos liberan varios mediadores después de su estimulación, algunos de ellos se encuentran ya preformados, incluyendo la histamina, proteasas (triptasa, quinasa, catepsina G y arboxipeptidasa), adenosina, hidrolasas ácidas y proteoglicanos. Otros mediadores de síntesis rápida son los productos metabólicos del ácido araquidónico como la prostaglandina D₂, leucotrieno C₄ y factor activador de plaquetas ⁽¹¹⁶⁾.

Más recientemente se ha podido demostrar que los mastocitos son también capaces de sintetizar citocinas. Así en mastocitos de ratón tras estimulación, se ha observado que producen IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, factor estimulador de colonias granulocítico-macrófago e interferón-gamma. En mastocitos humanos la producción es más limitada, pero existe evidencia de que se produce como mínimo IL4 ⁽¹¹⁷⁾, IL-5 ⁽¹¹⁸⁾ y factor de necrosis tumoral-alfa ⁽³⁷⁾. Además, se ha podido observar que líneas celulares con apariencia similar a mastocitos producen IL-6 e IL-8.

Los productos liberados por los mastocitos, además de sus efectos en la inflamación y el picor, están también implicados en la hiperplasia epidérmica de la piel atópica. Más recientemente se ha podido averiguar su papel en la regulación de la respuesta de los linfocitos T hacia el subgrupo TH2, debido a su capacidad para liberar TNF-alfa, que inhibe el crecimiento de los clones de células TH1 productores de Interferón-gamma, pero no de los clones de células TH2 productoras de IL-4. Además, los niveles de TNF-alfa están elevados en el suero de pacientes con dermatitis atópica, estando correlacionados con los niveles de histamina⁽¹¹⁹⁾.

Además de la regulación del subtipo TH2 a través del TNF-alfa, los linfocitos TH2 no se pueden diferenciar sin un estímulo inicial de IL-4 exógeno. Como recientemente se ha podido demostrar que los mastocitos contienen y secretan IL-4, podrían proporcionar la cantidad de IL-4 inicial suficiente para la diferenciación de las células TH2 en la dermatitis atópica.

Para investigar dicha posibilidad Horsmanheimo et al.⁽⁸⁵⁾, hicieron un estudio para determinar la cantidad de IL-4 en mastocitos de pacientes con dermatitis atópica sobre piel lesionada y piel sana, comparándola con pacientes con eczema numular y controles sanos. Observaron que el porcentaje de mastocitos que exhibían IL-4 en la dermis era mayor en pacientes con dermatitis atópica, y entre estos era significativamente superior en piel lesionada.

Todo ello sugiere que el aumento de producción de IL-4 por los mastocitos es un hecho característico aunque no exclusivo de la dermatitis atópica, pudiendo contribuir significativamente en la patogénesis de la dermatitis atópica.

El hecho de que los mastocitos produzcan citocinas sugiere una estrecha unión entre mastocitos y otras células del sistema inmune. Por tanto, además de ser los mastocitos fuente de histamina, proteasas y eicosanoides responsables de los síntomas de fase precoz de una respuesta alérgica, también juegan un papel importante en el inicio y mantenimiento de una respuesta inmune crónica y de la inflamación alérgica.

La IL-4 liberada por los mastocitos tiene varios efectos que aumentan el proceso alérgico, entre ellos se encuentra: Estimular la proliferación de fibroblastos e inducir la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1 en células endoteliales, esta molécula puede de forma selectiva reclutar eosinófilos y basófilos al lugar de la inflamación. La IL-4 puede activar macrófagos, inducir moléculas MHC clase II en monocitos y células B, regular la síntesis de IgE por células B e inducir la expresión de receptores IgE en las células de Langerhans, aumentando de esta manera la presentación del alérgeno a la célula T.

Además, puede tener efectos directos sobre los mastocitos, aumentando la liberación de histamina e inducir la molécula ICAM-1 en la superficie del mastocito. Aunque su papel principal es que es capaz de iniciar la diferenciación y proliferación de células TH2.

El papel de los mastocitos en las pruebas de patch-test no está muy claro pues se ha observado que a las 48 horas de una prueba positiva no existe aumento de mastocitos, sin embargo Mitchell et al. ⁽¹²⁰⁾, demostraron que la administración repetida del alérgeno a altas concentraciones y en el mismo sitio durante una semana o más tiempo induce una respuesta eczematosa en la cual, el infiltrado de basófilos es reemplazado por mastocitos, los cuales a pesar de la exposición continua no aparecen degranulados.

Esta exposición continuada simula la exposición natural al ácaro del polvo doméstico que recibe la piel lesionada del paciente con dermatitis atópica, que se encuentra en contacto directo con altas concentraciones del alérgeno durante periodos prolongados.

Esto apoya el hecho de que las lesiones crónicas de la dermatitis atópica no están infiltradas de basófilos y eosinófilos, pero sí presentan un aumento del número de mastocitos.

Los mediadores liberados por basófilos y mastocitos, como la histamina tiene un papel regulador como sustancia vasoactiva y pueden influir en la respuesta inflamatoria que se produce en la piel.

De todas estas observaciones se desprende que el proceso inmunológico en la dermatitis atópica puede ser explicado por mecanismos inmunes celulares inducidos por la exposición al alérgeno. Estos mecanismos incluyen una forma de respuesta de hipersensibilidad retardada y es de suponer que en las fases precoces se superponga con la respuesta de fase tardía mediada por los mastocitos.

2.5.4.6 MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Las interacciones celulares en el sistema inmune están mediadas por moléculas de adhesión de la superficie celular. En los últimos años se ha demostrado que al menos existen diez pares de receptor-ligando que están implicados en la adhesión de los leucocitos. Estas interacciones pueden ser entre dos células o entre célula y la matriz extracelular.

Recientemente, a raíz de una publicación de Hashimoto et al.⁽¹²¹⁾, que demostraron una elevación de la molécula de adhesión intercelular soluble-1 (sICAM-1) en suero de pacientes con asma bronquial, el papel de las moléculas de adhesión en los procesos alérgicos ha cobrado importancia.

En los pacientes asmáticos se ha objetivado una mayor concentración de células mono y polimorfonucleares en la zona inflamatoria, este flujo de células se realizaría a través del paso de las mismas desde el espacio intravascular hacia el foco inflamatorio, para que esta migración pueda ser llevada a cabo con efectividad, es necesaria la participación de las denominadas moléculas de adhesión expresadas tanto por las células migratorias (eosinófilos, neutrófilos, linfocitos), como sus respectivos ligandos expresados en la superficie de las células del endotelio vascular. Las diversas moléculas de adhesión se han clasificado en varias familias: superfamilia de las inmunoglobulinas (CD2, LFA-3, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, VCAM-1); familia de las integrinas (VLA-1 a 7, LFA-1, CR3, CR4, gpIIb/IIIa); familia de las selectinas (E-selectina, L-selectina, P-selectina); familia de las cadherinas (E-cadherina, P-cadherina, N-cadherina, L-CAM). La expresión de estas moléculas de adhesión está regulada por la acción de diversas citocinas (IL-1, IFN-gamma, TNF-alfa y IL-4), las cuales, junto con la IL-5, tienen una acción importante en los mecanismos inflamatorios⁽¹²²⁾.

Recientes estudios han investigado el papel de las moléculas de adhesión en la dermatitis atópica, tanto en suero, como en la lesión cutánea.

En un trabajo efectuado por Wüthrich et al. ⁽¹²³⁾ demostraron un aumento en suero de la molécula ICAM-1 en pacientes afectos de dermatitis atópica en fase de brote, pudiendo ser útil para monitorizar dichos pacientes. Observaron que los niveles de sICAM-1 pueden ser un reflejo de la interacción celular leucocito/endotelial, la cual es crucial para la infiltración de leucocitos en las lesiones cutaneas inflamatorias. La molécula de ICAM-1 es un componente central del mecanismo de adhesión del linfocito y la célula endotelial. Sin embargo, la medida de los niveles libres en la circulación, no refleja necesariamente la proporción que se difunde. Por tanto, son necesarios estudios en piel.

En los tejidos normales ICAM-1 es expresado sólo en unas pocas células (células endoteliales, macrófagos) y sólo a niveles bajos. Sin embargo, en los sitios de inflamación in vivo, la molécula ICAM-1 se expresa a muy altos niveles sobre diferentes clases de células, como por ejemplo, eosinófilos y linfocitos T.

Las moléculas de adhesión juegan un papel primordial en las interacciones selectivas entre los leucocitos y las células endoteliales. Para estudiar la relación temporal y espacial entre la infiltración por subtipos de linfocitos T o eosinófilos y las moléculas de adhesión celular en las células endoteliales de lesiones cutaneas de pacientes afectos de dermatitis atópica, Wakita et al. ⁽¹²⁴⁾, hicieron un estudio inmunohistoquímico en las lesiones cutaneas de pacientes afectos de dermatitis, llegando a las siguientes conclusiones:

- 1) Los linfocitos T helper eran las células mononucleares predominantes tanto en las lesiones agudas como en las crónicas de pacientes con dermatitis.
- 2) En las lesiones agudas se observaron con frecuencia eosinófilos y sus granulos, hecho que solo ocurría ocasionalmente en los procesos crónicos.
- 3) El número de células CD4+ y CD45RO+ estaba fuertemente correlacionado con el grado de expresión de E-selectina, tanto en lesiones agudas como crónicas.
- 4) El número de eosinófilos y sus granulos estaba correlacionado con el grado de expresión VCAM-1 en lesiones agudas.

Se observa que las células CD3+, CD4+, CD45RO+ helper/memoria son reclutadas preferentemente en lesiones agudas y crónicas de dermatitis atópica. Esta selectividad no es exclusiva de la dermatitis atópica, habiendo sido observada en otras lesiones inflamatorias cutáneas como dermatitis de contacto, liquen plano, psoriasis y lupus eritematoso discoide. El número de estas células estaba significativamente y fuertemente correlacionado con el grado de expresión de E-selectina en lesiones agudas y crónicas de dermatitis atópica, mientras que se observa una débil correlación con ICAM-1 y VCAM-1 en lesiones agudas pero no crónicas. Estos resultados sugieren que la E-selectina es una molécula crítica en el tráfico de células T memoria en la piel de dermatitis, y así participa en la selección de células infiltradas. Por otra parte, ICAM-1 Y VCAM-1 pueden ser amplificadores de la infiltración por células T, modificando la severidad de la inflamación.

El número de eosinófilos y sus granulos está significativamente y fuertemente correlacionado con el grado de expresión de VCAM-1 en lesiones cutáneas agudas de dermatitis, mientras que la correlación con E-selectina es solo significativa de forma débil. La regulación de la expresión de VCAM-1 disminuye paralelamente con el número de eosinófilos en las lesiones crónicas. Estos resultados están en concordancia con recientes análisis *in vitro* ⁽¹²⁵⁾ que demuestran que la adherencia de eosinófilos a las células endoteliales de venas umbilicales humanas activada con IL-1 o IL-4, está mediada predominantemente por VCAM-1 y además por ICAM-1 y E-selectina.

2.5.5 PAPEL DE LOS ALERGENOS EN LA DERMATITIS ATOPICA:

2.5.5.1 ÁCAROS

Los géneros que predominan son el *Dermatophagoides pteronyssinus*, sobre todo en Europa, al que se conoce como ácaro Europeo, aunque también se encuentra en el Japón y en otros países de distintos continentes; en los Estados Unidos parece dominar el género *farinae*, al que se le ha llamado ácaro americano. No obstante, ambos ácaros se encuentran simultáneamente en muchas muestras, mostrando además sensibilidad cruzada entre ambos, por un posible antígeno común, si bien parece ser más potente el procedente del *pteronyssinus* ⁽¹²⁶⁾.

La complejidad del *D. pteronyssinus* fue inicialmente demostrada por Lind en 1984 ⁽¹²⁷⁾, quien encontró 49 antígenos diferentes, se trata de glicoproteínas. Parece ser que el principal antígeno con capacidad sensibilizante procede de las heces de los ácaros, el cual ha sido aislado y llamado extracto Der P1 (Peso Molecular: 24,000 daltons) ⁽¹²⁸⁾. También han sido aislados los antígenos del cuerpo del ácaro Der P2 (Peso Molecular: 15,000 daltons) ⁽¹²⁹⁾. Las heces tienen un diámetro entre 10 y 40 micras, pudiendo penetrar fácilmente en la vía aérea ⁽¹³⁰⁾.

El papel de los ácaros en las enfermedades atópicas está claramente demostrado, así un 75 % de los niños alérgicos están sensibilizados a la edad de los 10 años frente a los ácaros del polvo ⁽¹³¹⁾.

Los test cutáneos inmediatos son positivos frente a ácaros, al igual que ocurre con la IgE específica, no sólo en el asma y rinitis, sino también en la dermatitis atópica ⁽¹³²⁾, mostrándose correlacionados con el estado clínico de la misma ⁽¹³³⁾.

La vía por la cual los ácaros desencadenan o agravan la dermatitis atópica, constituye aún hoy en día un tema de controversia. Hace más de 30 años, Tuft ⁽¹³⁴⁾ provocó exacerbaciones de las lesiones cutáneas en pacientes tras la inhalación de extracto de polvo doméstico. En estos casos surge la cuestión de cómo los aeroalérgenos pueden penetrar en la circulación tras la inhalación. Se ha demostrado que una parte de cualquier antígeno inhalado puede aparecer en el tracto gastrointestinal y que esta vía sería la adoptada normalmente para excretarse. Se ha podido observar que el nivel de IgE sérica con especificidad a los alérgenos procedente del cuerpo de los ácaros, es más alto en los niños con dermatitis atópica (con o sin alergia respiratoria) que en los niños afectados de asma, mientras que el nivel de los mismos anticuerpos IgE con especificidad para los alérgenos fecales del ácaro no ofrece diferencias, por ello, se ha sugerido que los anticuerpos IgE contra el cuerpo del ácaro son característicos de la dermatitis atópica ⁽¹³⁵⁾.

Debido a que el tamaño del cuerpo del ácaro es dos veces mayor que las partículas fecales, estos alérgenos no es muy probable que sean inhalados. Por ello se ha hipotetizado que la sensibilización a cuerpo y partículas fecales ocurre por vías diferentes. Puesto que la producción de anticuerpos IgE es directamente proporcional a la exposición frente a los ácaros, se ha sugerido que la sensibilización ante el cuerpo del ácaro podría ocurrir vía la piel eczematosa de los pacientes con dermatitis atópica, mientras que las partículas fecales entrarían en el cuerpo por otras vías.

Existe, sin embargo, también evidencia de que el alérgeno puede penetrar a través de la piel, este último hecho ha sido recientemente estudiado mediante la aplicación del alérgeno con la técnica del patch-test o prueba del parche ⁽¹³⁶⁾, o mediante la aplicación repetida a nivel cutáneo ⁽¹³⁷⁾. Se ha demostrado que los alérgenos de los ácaros, pueden penetrar la epidermis de los pacientes con dermatitis atópica tras una aplicación epicutánea ⁽¹³⁸⁾. Estas reacciones cutáneas, que son retardadas en el tiempo (24-72 horas) no ocurren en el asma alérgico o en la rinitis alérgica, siendo al parecer específicas de los pacientes con dermatitis atópica.

La penetración de los aeroalergenos con alto peso molecular (8-30 kd), comparada con los alergenos de contacto clásicos, a través de la epidermis intacta podría explicarse por una disfunción de la barrera epidérmica, descrita tanto en la piel afecta como normal de los pacientes con dermatitis atópica⁽⁶⁶⁾. Los aeroalergenos pueden penetrar más fácilmente en la piel, induciendo un círculo vicioso y contribuyendo al desarrollo de más eczema.

Existen varias evidencias indirectas de que los ácaros son importantes en la etiopatogenia de la dermatitis atópica, entre estas destacan:

- 1) La presencia de anticuerpos IgE específicos frente al alergeno Derp1 en muchos pacientes ⁽¹³²⁾.
- 2) Mejoría importante en el estado clínico tras erradicación intensiva en el ambiente ⁽¹³⁹⁾.
- 3) Desarrollo de lesiones compatibles con eczema tras aplicación del ácaro vía patch-test ⁽¹⁴⁰⁾.
- 4) Proliferación in vitro de células T de pacientes con D.A. en presencia de ácaros ⁽¹⁴¹⁾.
- 5) Por último mencionar la demostración reciente de alergenos del ácaro unidos a las células de Langerhans y a las células T específicas, tras su penetración a través de la prueba de patch-test ⁽¹⁴²⁾.

Dichas evidencias, sugieren que las personas con D.A. y sensibilización a ácaros, se hayan expuestas a altas concentraciones de los mismos, principalmente en el hogar. Recientemente, Beck y Korsgaard ⁽¹⁴³⁾ encontraron que las personas con D.A. moderada/grave presentaban en su hogar mayor cantidad de ácaros que gente no atópica o con psoriasis, siendo significativamente estadístico. Colloff ⁽¹⁴⁴⁾ también confirma dichos resultados, encontrando una correlación positiva entre la magnitud de la exposición y la frecuencia de la enfermedad, sugiriendo que ello es debido a diferencias en la composición lipídica de las escamas humanas, que sirven de alimento a los ácaros, siendo de mayor valor nutritivo las que proceden de personas con dermatitis atópica.

El efecto clínico de la limpieza exhaustiva de los ácaros sobre el curso de la dermatitis ha sido analizado desde 1929, de este modo varios trabajos coinciden en la mejoría clínica del paciente, así como en el descenso de las cifras totales de IgE tras su hospitalización ^(6,145), o tras una limpieza de la casa usando acaricidas y fungicidas.

Una de las mayores dificultades que existe al intentar identificar los alérgenos implicados en la etiopatogenia de la D.A. es que las pruebas de alergia clásicas como el prick-test o el RAST presentan una pobre correlación con los hallazgos clínicos ⁽¹⁴⁶⁾, siendo los métodos epidemiológicos importantes en la descripción de estos factores desencadenantes. Algunos autores coinciden ⁽¹⁴⁷⁾ que los criterios más fiables para valorar el papel etiológico de los ácaros en la dermatitis atópica, es la respuesta a las medidas de evitación ambiental.

Recientemente se ha podido comprobar que existen pruebas positivas por epicutáneas a ácaros en pacientes sin niveles altos de IgE específica sérica y con prick test negativos, demostrando que la epicutánea es una prueba diagnóstica que puede dar información válida además de la historia clínica del paciente, de las pruebas cutáneas y de los estudios *in vitro* ⁽¹⁴⁸⁾.

Imayama et al. ⁽¹⁴⁹⁾ describieron diferencias morfológicas de presentación entre los pacientes afectados de dermatitis atópica de acuerdo con si mostraban o no sensibilidad retardada o inmediata a *D.Pteronyssinus*. Aquellos casos con reactividad retardada mostraban habitualmente una erupción de localización flexural, mientras que los pacientes con sensibilidad inmediata tendían solamente a desarrollar una erupción difusa eritematosa y edematosa en cualquier parte de la superficie corporal, los que presentaban ambos tipos de alergia mostraban placas eritematosas con liquenificación y lesiones papulovesiculosas en la cara y otras partes de la superficie cutánea.

2.5.5.2 PÓLENES

Los polenes de gramíneas son la causa más frecuente de sensibilización en España, y en determinadas regiones, el polen del olivo y parietaria ⁽¹⁵⁰⁾.

En las series de Rajka⁽¹⁵¹⁾ el polen de gramíneas y el de los árboles tienen una influencia mínima en el curso estacional de la dermatitis atópica. Sin embargo, se reportaron reacciones positivas en las pruebas de inhalación en pacientes con dermatitis. En una serie del mismo autor se encuentran test cutáneos positivos a polenes en el 18% de pacientes con dermatitis, mientras que el porcentaje de positivos en los controles era solo de un 2%, esta reactividad en los casos de dermatitis atópica pura, podría indicar un desarrollo ulterior de patología alérgica como asma o rinitis.

La dermatitis atópica presenta agudizaciones en relación con la mayor oferta de penetración inhalatoria, como sucede en la época primaveral con los alérgicos a los polenes. En estos casos también podría deberse a una acción de contacto del polen con la piel, como puede suceder con el polen del olivo, que presenta gran facilidad de adherencia a la misma⁽¹⁵²⁾.

En un estudio efectuado por Rasanen et al.⁽¹⁵³⁾ investigaron reacciones de tipo inmediato y retardadas al polen de abedul en 10 pacientes con dermatitis atópica que presentaban empeoramiento de su eczema durante la época de polinización de dicho polen, a todos los pacientes se les efectuaba prick-test, patch-test, test de liberación de histamina y de proliferación linfocitaria. En 9 de los 10 pacientes, el test de liberación de histamina fue positivo correlacionándose con la IgE específica medida por RAST, la proliferación linfocitaria resulto positiva en 6 de los pacientes, mientras que la prueba de patch-test solo fue positiva en uno de los pacientes. En otras series el porcentaje de positividades en las pruebas de patch test con polen de abedul varía desde un 11% (4/35 pacientes)⁽¹⁵⁴⁾, al 35% (6/17)⁽¹⁵⁵⁾, dicha disparidad de resultados puede ser debida a la heterogenicidad de alérgenos y a los distintos métodos de aplicación del mismo, sobre piel normal o escarificada.

Otros autores⁽¹⁵⁶⁾, observan un mayor número de pruebas de parche positivas al polen de *Dactylis glomerata* en aquellos pacientes que presentaban reagudización de su eczema coincidiendo con la época de polinización.

2.5.5.3. HONGOS

En alergia, el interés se centra en el aislamiento y caracterización de las distintas proteínas que pueden actuar como antígenos.

La mayoría de los hongos de interés en alergología se incluyen en la clase deuteromicetos que incluye: *Aspergillus*, *Fusarium*, *Penicillium* y *Alternaria*.

Su papel en la dermatitis atópica no es del todo conocido, aunque se supone que la vía de penetración sería similar a la de los ácaros del polvo, siendo su implicación muy inferior a la de estos ⁽¹⁵⁷⁾.

2.5.5.4. EPITELIO DE ANIMALES

Dentro de este grupo los gatos y los perros son los que con mayor frecuencia determinan sensibilizaciones en nuestro medio, quizás por un mayor contacto con los humanos, en menor proporción se encuentran los dérmicos de caballo, si bien este alérgeno es el de mayor poder antigénico dentro de este grupo ⁽¹⁵⁸⁾.

Al efectuar test cutáneos a los pacientes con dermatitis atópica, Rajka ⁽¹⁵¹⁾ encuentra que entre un 10 y un 15% de sus casos eran sensibles al pelo de animal, aunque los análisis de los datos mostraban que sólo un tercio de éstos tenían una historia de contacto directo con los animales domésticos, existen fuentes de posible contacto con animales, como el contenido de colchones, muebles tapizados, productos alimenticios y suero de caballo.

2.5.5.5 PAPEL DE LOS ALIMENTOS EN LA ETIOPATOGENIA DE LA DERMATITIS ATÓPICA

El tema de los alérgenos alimentarios ha constituido tradicionalmente el campo que más controversias ha levantado dentro de la dermatitis atópica.

Varios estudios clínicos sugieren que determinados alergenos de la dieta podrían exacerbar la clínica cutánea de la dermatitis atópica pero no de forma inmediata tras la ingesta, sino en un periodo de unos tres días a partir de la provocación. Tales reacciones retardadas podrían explicarse a través de una activación antigénica de linfocitos, los cuales podrían liberar una serie de linfocinas que bien directamente o a través de la liberación de mediadores de los mastocitos y/o macrófagos producirían una reacción inflamatoria.

Hammar ⁽¹⁵⁹⁾, demostró una reacción retardada tras la provocación alimentaria y sugirió la intervención de un mecanismo de inmunidad mediado por células.

Sin embargo, los resultados de Sampson ⁽¹⁶⁰⁾ difieren de estos estudios, puesto que demuestra que algunos pacientes con dermatitis atópica tras la prueba de provocación reaccionan desarrollando urticaria y no dermatitis. Es posible que el tipo de respuesta cutánea dependa de la dosis administrada y que la dermatitis aparezca sólo si se dan pequeñas cantidades de alimento, mientras que grandes cantidades podrían causar urticaria.

El prick test y la determinación de IgE específica frente alergenos alimentarios puede ayudarnos a investigar la existencia de un factor alimentario agravante, pero la demostración de que actúa como alergeno en este proceso deberá confirmarse mediante la prueba de eliminación y reintroducción del alimento dudoso. Los estudios de provocación alimentaria proporcionan uno de los únicos medios de inducir experimentalmente dermatitis atópica, si bien el mecanismo completo de este efecto todavía no se ha establecido. Es posible que los antígenos alimentarios atraviesen el intestino, pasen a la circulación general y luego entren en contacto con mastocitos cutáneos sensibilizados por IgE específica, esto podría desencadenar la liberación de histamina y de otros mediadores que originarían el eritema y el prurito. Algunos estudios que apoyan este mecanismo ⁽¹⁶¹⁾ han demostrado un aumento de la permeabilidad intestinal para grandes moléculas en pacientes con dermatitis atópica.

Aparte de la provocación recientemente se está dando valor a las pruebas de parche para identificar alimentos implicados en la dermatitis.

Autores como Sampson ⁽¹⁶²⁾ que han estudiado el papel de la alergia alimentaria en la dermatitis atópica proponen un mecanismo de entrada y actuación posterior de los alimentos, los alérgenos alimentarios pueden ser absorbidos por la mucosa gastrointestinal y transportados a la piel o pueden entrar a través de pequeñas fisuras a la epidermis. Una vez en la dermis, los alérgenos alimentarios pueden activar los mastocitos locales y liberar histamina, prostaglandinas y citocinas incluyendo IL-3, IL-4, IL-5 e IL-6. La liberación de estos mediadores y citocinas puede producir vasodilatación local y edema, atraer eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos, inducir receptores FcEII en células de Langerhans locales y promover la liberación de mastocitos. Los eosinófilos activados liberarían la proteína básica mayor, proteína catiónica eosinófila e IL-5, la cual promueve la inflamación local y posterior infiltración de más eosinófilos. Las células de Langerhans portadoras de moléculas de IgE en pacientes con dermatitis se han demostrado como buenas células presentadoras de antígeno para los linfocitos ⁽¹⁶³⁾, produciendo una activación de células TH2 induciendo la producción de linfocinas: IL-4, IL-5, IL-3, IL-6, IL-10 y GM-CSF, las cuales favorecerían la posterior infiltración de células inflamatorias. En el caso de la alergia alimentaria la activación alérgica repetida de los mastocitos puede llevar a una disminución de la liberación de histamina, tal como se ha podido demostrar en modelos animales con ratas ⁽¹⁶⁴⁾, esto podría enmascarar una correlación obvia entre la ingestión diaria de los alérgenos y los síntomas cutáneos. Sin embargo, la liberación repetida de mediadores y citocinas por parte de los mastocitos (fase tardía de las reacciones de hipersensibilidad tipo I) y la activación de las células de Langerhans y linfocitos inducida por los alérgenos (hipersensibilidad tipo IV) puede llevar a cambios inflamatorios crónicos observados en la piel de los pacientes con dermatitis atópica.

La consideración más importante con respecto a la alergia alimentaria es la proporción de pacientes con dermatitis atópica que tienen hipersensibilidad clínicamente relevante. Este número no se ha determinado con exactitud variando las cifras entre un 10 o un 20 %, siendo superior en los niños con D.A. grave, si bien coinciden la mayoría de autores que su papel es mucho más importante en niños sobretodo menores de 2 años que en adultos. En previos estudios realizados por Sampson ^(165,166) demuestran un papel patogénico de la hipersensibilidad alimentaria en aproximadamente el 60% de niños referidos con D.A, otros

autores⁽¹⁶⁷⁾, sin embargo encuentran un 33% de niños con D.A. que presentan hipersensibilidad alimentaria demostrada con prueba de provocación.

Los alimentos implicados con mayor frecuencia son los huevos, principalmente las proteínas de la clara del huevo (ovoalbumina, ovomucoide), seguido de las proteínas de leche de vaca, trigo, pescado y frutos secos (principalmente cacahuete). Un 90% de las respuestas clínicas positivas son producidas por: huevo, leche, cacahuete, trigo, pescado y soja⁽¹⁶⁸⁾.

Realizando provocaciones orales en 26 niños con D.A., Sampson⁽¹⁶⁵⁾ encuentra que un 36% de provocaciones positivas corresponden al huevo, seguido por un 14% a la leche, trigo un 11% y cacahuete un 11%. En este estudio la mayor frecuencia de pruebas cutáneas también corresponde al huevo (12%), seguida de cacahuete (12%), leche (7,3%), soja (7,3%), cerdo (6,4%), pollo (5,5%) y trigo (4,6%). Un 69% de pacientes con test cutáneos positivos al huevo demuestran reacciones positivas después de la provocación oral al huevo, con la leche ocurre en un 50% de los pacientes, al trigo un 40% y al cacahuete un 23%. Sin embargo la concordancia global entre los resultados de los test cutáneos y las provocaciones doble ciego es pobre (23%), demostrando este hecho que son necesarias provocaciones alimentarias para establecer evidencia de la hipersensibilidad alimentaria clínica.

En un estudio con 113 niños con dermatitis atópica grave⁽¹⁶⁶⁾, un 56% presentaban provocaciones orales positivas, predominando los síntomas cutáneos en un 84%, seguido de los gastrointestinales y por último respiratorios. Un 72% de las reacciones de hipersensibilidad estaban producidas por huevo, cacahuete y leche. Al realizar a estos niños dietas restrictivas basadas en los resultados de la provocación, presentaban en un 40% una mejoría importante de su curso clínico, demostrando con este estudio que la hipersensibilidad alimentaria juega un papel patogénico en algunos niños con dermatitis atópica, siendo por tanto importante un diagnóstico apropiado seguido de una dieta de exclusión.

En los niños con hipersensibilidad a alimentos es frecuente encontrar sensibilización a dos o más tipos de alimentos no relacionados entre sí. El 46% de los pacientes presenta 2 o más sensibilizaciones, cuya importancia, en cuanto a la producción de patología, puede ser distinta ⁽¹⁶⁷⁾. En un estudio de Sampson ⁽¹⁶⁸⁾ observo que niños con reacciones alérgicas a más de un alimento a menudo presentan diferentes organos diana. Esta dicotomía de respuesta a los alergenos puede también observarse en los mecanismos de tolerancia digestiva.

A continuación se mencionan los alergenos más frecuentemente implicados en la dermatitis atópica:

A. LECHE DE VACA:

Hace más de 50 años que se demostró que la alergia a las proteínas de leche de vaca juega un papel importante en los niños que presentan D.A.. La mayoría de autores coincide que existe una mayor predisposición en los niños alimentados con leche de vaca que en los alimentados exclusivamente al pecho.

La leche de vaca contiene 20 proteínas distintas, de las cuales la más abundante es la caseína, que representa el 80% del contenido proteico global, otras son la seroalbúmina y gammaglobulina que son termolábiles, la α -lactoalbumina que es parcialmente termolábil y la β -lactoglobulina que es termolábil. Esta proteína es el componente más alergénico de la leche de vaca y no existe en la leche humana ⁽¹⁶⁹⁾. En un estudio realizado por Hill ⁽¹⁷⁰⁾ en 100 niños de menos de 3 años con alergia evidente a leche de vaca mediante test de provocación, observaron una mayor incidencia de respuestas a la α -lactoalbumina y β -lactoglobulina que a la caseína. Dichos autores concluyen que las reacciones inmediatas a la leche de vaca eran debidas a mecanismos de hipersensibilidad mediadas por IgE, mientras que las reacciones no inmediatas, intermedias o tardías eran debidas a una respuesta mediada por células T, la cual se puede cuantificar midiendo la producción de LIF (factor inhibidor de los leucocitos) in vitro.

Firer et al. ⁽¹⁷¹⁾ encuentran que los pacientes alérgicos a las proteínas de leche de vaca tienen unos niveles significativamente más elevados de IgE y más bajos de IgG que los controles. Especulan que los anticuerpos no IgE contra la leche tengan un efecto regulador sobre las manifestaciones clínicas de los trastornos de hipersensibilidad asociados a IgE.

En un estudio de Sampson con 26 niños con D.A. ⁽¹⁶⁵⁾ el 14% de las provocaciones positivas corresponden a la leche y un 7,3% de las pruebas cutáneas positivas también corresponden a la leche, siendo la correlación entre pruebas cutáneas y provocación en el caso de la leche de un 50%. Mientras que otros autores como Dannaeus, ⁽¹⁷²⁾ correlacionan los resultados del RAST con los síntomas clínicos en el caso de la leche encontrando una correlación de 5/7 (71%).

B. HUEVO

El huevo es el alimento más frecuentemente implicado en la dermatitis atópica, existen varias teorías que apoyan este hecho, en primer lugar la albumina del huevo puede ser absorbida más rápidamente por el intestino de un niño pequeño, por otro lado la carencia de tolerancia en el niño pequeño es de suma importancia.

Langeland en 1982 ⁽¹⁷³⁾, utilizando inmunolectroforesis demuestra la existencia de tres alérgenos mayores en el huevo, correspondiendo a ovoalbúmina, ovomucoide y ovoferrina.

Este mismo autor ⁽¹⁷⁴⁾, analizando los datos de 84 pacientes con D.A. encontró que la alergia al huevo generalmente se desarrolla antes de la introducción del huevo en la dieta del niño, probablemente debido a una exposición durante el embarazo y/o a través de la leche materna. Las manifestaciones clínicas consistieron en prurito o exacerbación de las lesiones cutáneas. Comparando este grupo con 72 pacientes con D.A. pero sin alergia al huevo, se encuentra que los niños con alergia al huevo presentan niveles más altos de IgE y cursan con formas más activas y graves de la enfermedad.

En los estudios de Schur et al. ⁽¹⁷⁵⁾ demuestran que el RAST a la clara de huevo se correlaciona con la clínica de hipersensibilidad al huevo en un grado mayor que el prick test, con 11 de 13 positivos para el RAST y sólo 5 de 13 positivos para el prick. Por otro lado Sampson ⁽¹⁶⁵⁾ confirma con sus estudios que el huevo era el alimento más frecuentemente implicado, siendo responsable de 36% de pruebas de provocación positivas y 12% de pruebas cutáneas positivas. Este autor encuentra que un 69% de pacientes con test cutáneos positivos al huevo presentan reacciones positivas después de la provocación oral con el huevo.

Dannaeus et al. ⁽¹⁷²⁾ correlacionaron los resultados del RAST con los síntomas clínicos en 69 niños alérgicos a alimentos, encontrando en el caso del huevo una correlación de 31/33 (94%).

C. PESCADO

Los principales alérgenos del pescado producen más frecuentemente asma o urticaria, aunque algunos autores han sospechado que puede estar relacionado con la D.A.

Las parvoalbúminas de los distintos pescados son muy parecidas, lo que explica que la mayor parte de los individuos alérgicos al pescado no toleren ninguna especie. En general, es más frecuente la sensibilización a los pescados blancos que a los pescados azules ⁽¹⁶⁹⁾. Dentro de estos la merluza es el pescado con mayor capacidad para inducir respuesta de tipo IgE ⁽¹⁷⁶⁾.

Correlacionando los resultados del RAST con los síntomas clínicos en 69 niños con alergia alimentaria, Dannaeus et al. ⁽¹⁷²⁾ encontraron una correlación para el pescado de 16/24 correspondiendo al 67%.

D. OTROS ALIMENTOS

Otros alimentos han sido incriminados como alérgenos frecuentes en la D.A., tales como trigo, cacahuete, soja y pollo. En un estudio de Sampson ⁽¹⁶⁵⁾ con 26 niños con D.A., encontró un 11% de provocaciones positivas con el trigo y un 11% con el cacahuete, siendo el porcentaje de positividades en la prueba del PRICK de 12% para el cacahuete, 7,3% para la soja, 6,4% para el cerdo, 5,5% en el caso del pollo y 4,6% para el trigo. Cuando se comparan los resultados de las pruebas cutáneas con las provocaciones, observamos una concordancia del 40% para el trigo y un 23% en el caso del cacahuete.

Este mismo autor en otro estudio ⁽¹⁷⁷⁾ encontró que para la mayoría de alimentos testados, la sensibilidad, especificidad y valor predictivo del PRICK (considerado positivo cuando es superior de 3mm por encima del control negativo) y del RAST (positivo a partir de clase 3) son equiparables, excepto en el caso del trigo donde el PRICK es claramente superior al RAST.

La hipersensibilidad a las leguminosas es la más frecuente de las producidas por alimentos vegetales, se han identificado los principales alérgenos de algunas de ellas como el guisante, soja y cacahuete, presentando reactividad cruzada entre ellas.

Aunque existe reactividad cruzada entre alimentos de ciertas familias (por ej. legumbres y frutos secos), no se demuestra con las provocaciones orales realizadas en el estudio de Sampson, aunque si se objetiviza a través de test cutáneos.

3.- HIPOTESIS DE TRABAJO

3. HIPOTESIS DE TRABAJO

Dado que el eczema es una enfermedad heterogénea y multifactorial, e incluso el aspecto clínico difiere en las distintas edades y circunstancias, es probable que también intervengan agentes etiológicos distintos en las diferentes etapas de la vida.

Es muy probable que el eczema del lactante y primera infancia tenga unas bases etiopatogénicas diferentes que en otras edades. En el niño pequeño es bien conocida la participación de reacción alérgica mediada por IgE específica frente a alérgenos alimentarios, sobre todo proteínas de leche de vaca y huevo, aunque no en todos los casos se puede demostrar la implicación de alergia alimentaria. Por el contrario en niños mayores la etiología alimentaria es más discutible.

Recientemente diversos trabajos especulan sobre el papel que pueden jugar los aeroalérgenos por contacto directo sobre la piel en la etiopatogenia de la dermatitis atópica. ⁽⁷⁾

En los últimos años se han publicado algunos trabajos que demuestran la responsabilidad de los neumoaérgenos en la etiopatogenia de la dermatitis atópica ^(6,178), pero en su mayoría los estudios se han realizado en adultos, faltando trabajos en niños de diferentes edades, puesto que la etiología puede ser variable en función de la edad.

Numerosos trabajos ^(162,165,166), demuestran que en la edad pediátrica, sobretodo lactante, los alérgenos alimentarios son los agentes etiológicos implicados con más frecuencia en la D.A.. Del mismo modo, los citados estudios en adultos sugieren la posibilidad de que igualmente los neumoaérgenos produzcan la enfermedad en algunos niños.

4.- OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

El presente trabajo se ha planificado persiguiendo los siguientes objetivos:

1. Comprobar si los niños afectos de eczema atópico están sensibilizados a neumoalergenos.
2. Comprobar si esos neumoalergenos son responsables de la dermatitis o si son la causa de alguna enfermedad respiratoria de etiología alérgica (rinitis, asma), concomitante con la D.A.
3. Comprobar si existe sensibilización a alimentos.
4. Verificar si la sensibilización a uno u otro tipo de alergeno tiene lugar a cualquier edad o si se observan diferencias en distintas edades.

Para tratar de alcanzar los objetivos citados, el estudio se ha efectuado en los siguientes grupos:

1. Niños que padecen exclusivamente eczema atópico.
2. Niños que además de eczema atópico padecen enfermedad alérgica respiratoria, con el objeto de comprobar si las pruebas positivas a neumoalergenos que pueden tener los niños con eczema, podrían relacionarse o no con la enfermedad cutánea.
3. Niños con enfermedad alérgica respiratoria, pero que no padecen eczema. El motivo de incluir este grupo de pacientes es comprobar si reaccionan a la prueba del parche (Patch-test) con neumoalergenos. Esta prueba será la base para comprobar la posible responsabilidad de los neumoalergenos en la etiología de la dermatitis atópica en algunos niños, pero su utilidad se vería invalidada si los niños de este grupo también respondiesen a la prueba del parche.
4. Niños sanos, que no padecen enfermedad alérgica, como otro grupo control, para descartar la posibilidad de pruebas positivas inespecíficas en la población general no atópica.

Todos los grupos de niños, se han distribuido por edades, según se verá seguidamente.

5. MATERIAL Y METODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado en 79 niños, seleccionados mediante un muestreo no probabilístico, incidental, procedentes del Servicio de Inmunología y Alergia Pediátrica de la Unidad Integrada Hospital Clínico- San Juan de Dios de Barcelona, cuyas edades estaban comprendidas entre los 6 meses y 17 años. El estudio se realizó de Enero a Diciembre de 1994.

5.1 MATERIAL

5.1.1 CLASIFICACIÓN EN GRUPOS.

Se han separado en 3 grupos, uno de pacientes y 2 controles.

1) El primer grupo (grupo experimental), está integrado por un total de 64 pacientes, afectos de dermatitis atópica, cumpliendo los criterios de Hanifin y Rajka (tres o más criterios mayores y tres o más criterios menores) ver tabla nº 2-1, dividiéndose a su vez en dos subgrupos según presenten o no clínica respiratoria (asma y/o rinitis).

2) Un grupo control está integrado por 8 niños afectos de alergia respiratoria (asma y/o rinitis) sin dermatitis atópica.

3) El otro grupo control esta formado por 7 niños sanos, no atópicos.

Todos los grupos se han dividido según la edad, en tres subgrupos: menores de 24 meses (lactantes), de 25 meses a diez años (infancia) y los de más de diez años (adolescencia). Dicha división se efectúa siguiendo las normas habitualmente aceptadas.

La siguiente tabla 5-1 recoge el número de casos de cada grupo y su distribución por edades.

Tabla 5-1: Grupo de pacientes

	< 2 Años	2-10 Años	> 10 Años	TOTAL
GRUPO 1				
A) D.A.+A.R.	5 (6,3%)	19 (24%)	13 (16,4%)	37 (46,8%)
B) D.A.	10 (12,6%)	14 (17,7%)	3 (3,8%)	27 (34,1%)
GRUPO 2				
(Control) A.R.SIN D.A.	1 (1,2%)	4 (5%)	3 (3,7%)	8 (10%)
GRUPO 3				
(Control) NO ALERGICOS	1 (1,2%)	4 (5%)	2 (2,5%)	7 (8,8%)
TOTALES	21 (26,5%)	37 (46,8%)	21 (26,5%)	79

5.1.2. DESCRIPCIÓN DE LOS GRUPOS: CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

GRUPO 1.

Este grupo esta formado por los niños con clínica compatible con dermatitis atópica, que deben cumplir los criterios de Hanifin y Rajka (ver tabla 2-1).

Para todos los niños fueron requisitos imprescindibles para la ejecución del estudio:

- 1) No padecer síntomas respiratorios ni otras enfermedades en el momento del mismo y sobre todo no presentar lesiones de eczema en las zonas de realización de las pruebas.
- 2) La supresión del tratamiento previo, si lo llevaban, según la pauta siguiente:
 - Tratamiento antihistamínico sistémico 7 días antes.
 - Corticoides sistémicos 4 semanas antes.
 - Corticoides tópicos 4 semanas antes en la zona de espalda.
- 3) Consentimiento firmado por los padres para la realización del estudio.

4) Los pacientes del grupo 1 A, deben presentar clínica compatible con proceso respiratorio alérgico (asma y/o rinitis)

GRUPO 2.

Los niños correspondientes al grupo 2 eran niños afectados de enfermedad respiratoria alérgica (asma y/o rinitis), sin presentar clínica compatible con eczema atópico.

Para todos los niños fueron requisitos imprescindibles para la ejecución del estudio:

1) La supresión del tratamiento previo, si lo llevaban, según la pauta siguiente:

- Tratamiento antihistamínico sistémico: 7 días antes.
- Corticoides sistémicos: 4 semanas antes.

2) Consentimiento firmado por los padres para la realización del estudio.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ALERGIA RESPIRATORIA.

A) ASMA: Es una enfermedad crónica caracterizada por la aparición brusca y recidivante de crisis de dificultad respiratoria (disnea) de intensidad y frecuencia variables, de carácter reversible con o sin tratamiento broncodilatador, cuya base fisiopatológica es la hiperreactividad bronquial; el mecanismo alérgico es el factor causal primordial.

B) RINITIS: Se caracteriza por prurito nasal y estornudos, secreción nasal fluida, acuosa, ocasionalmente viscosa, y finalmente, hay obstrucción o bloqueo nasal de variable intensidad. En las fases de agudización no es raro observar síntomas de congestión ocular (conjuntivitis).

GRUPO 3.

Los niños correspondientes al grupo 3 eran niños sanos, que acudieron a nuestro servicio con sospecha clínica de algún proceso alérgico, descartándose esta etiología tras un estudio clínico y alergológico detallado. En todos los casos se consideró que la clínica que motivó el estudio era absolutamente banal.

Para todos los niños fue requisito imprescindible para la ejecución del estudio el consentimiento firmado por los padres.

5.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE TODOS LOS GRUPOS.

1) El haber incumplido los requisitos citados en los criterios de inclusión.

5.2.METODOS

De todos los pacientes y según un formulario protocolizado previamente establecido, que se incluye seguidamente, se han obtenido datos de filiación, exploración física y analítica, siguiendo los métodos que se exponen a continuación:

A) Datos de filiación: Nombre y apellidos, sexo, edad en el momento del estudio, edad de inicio de la D.A. en el grupo 1 y número de historia clínica.

B) Antecedentes familiares de atopia.

C) Antecedentes personales de patología respiratoria alérgica (asma y/o rinitis).

D) En el grupo 1, factores precipitantes de la D.A.

E) Exploración física completa.

F) Puntuación clínica del eczema: Se valora en los niños del grupo 1 el área afecta de eczema según los criterios de Hanifin (ver tabla 2-3), siguiendo la regla de los 9, de esta forma sumando el área afectada a la puntuación dada según el curso de la dermatitis e intensidad del prurito se obtiene la puntuación clínica del eczema, variando la puntuación de 3 a 9.

G) IgE sérica total por el método de radioinmunoanálisis (RIA). Es un sistema de inmunoanálisis que utiliza la combinación de un exceso de anticuerpo en fase sólida y un exceso de anticuerpo marcado radiactivamente para cuantificar una cantidad desconocida de un producto en una muestra (p. ej, reagina en suero).

H) IgE alérgeno-específica en suero del paciente mediante técnica de CAP de Pharmacia. Es una variante del RAST (Radio Allergo Sorbent Test). Se trata de una técnica de fluoroenzimoinmunoensayo. Los alérgenos de interés unidos covalentemente al ImmunoCAP reaccionan con la IgE específica del suero del paciente. Después de un primer lavado la IgE no específica es eliminada, y se añade un enzima marcada con anticuerpos anti-IgE formando un complejo. Tras la incubación el enzima anti-IgE no unido es eliminado mediante otro lavado y el complejo final es posteriormente incubado con la solución de desarrollo. Después de parar la reacción se mide la fluorescencia; medidas altas en la respuesta corresponden a valores altos de IgE específica en el suero de la muestra. La evaluación de los resultados correspondientes a las muestras de los pacientes se compararán directamente con la respuesta de los calibradores, los valores se expresan en KU/L. Un resultado inferior a 0,35 representa ausencia o niveles indetectables de anticuerpo alérgeno específico. La evaluación en clases es:

CLASE 0: Inferior a 0,35. Ausencia o no detectable.

CLASE 1: De 0,35 a 0,7. Nivel bajo.

CLASE 2: De 0,7 a 3,5. Nivel moderado.

CLASE 3: De 3,5 a 17,5. Nivel alto.

CLASE 4: De 17,5 a 50. Nivel muy alto.

CLASE 5: De 50 a 100. Nivel muy alto.

CLASE 6: Superior a 100. Nivel muy alto.

La posibilidad de resultados falsamente positivos debe tenerse en cuenta, en especial cuando el nivel de IgE total es superior a 5.000 U/ml. También son posibles resultados falsamente negativos, particularmente con alimentos (anticuerpos IgG).

Se ha valorado IgE específica frente a ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *farinae*), proteínas de leche de vaca (alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina y caseína) y clara de huevo a todos los pacientes y, además, a otros alérgenos que dieron positivo en la prueba cutánea.

I) Pruebas cutáneas mediante Prick test (prueba de punción modificada). Se realizaron en la cara anterior del antebrazo mediante un leve pinchazo que lesiona ligeramente la epidermis, sin producir extravasación sanguínea, haciéndolo a través de una gota de antígeno previamente depositada. Los extractos empleados son soluciones glicerinadas. La valoración se efectuó a los 10-15 minutos. Una pápula de unos 3-4 mm se obtiene habitualmente con el testigo positivo (histamina 1/100=10 mg/ml) y se valora como +++; si la pápula con el alérgeno es igual a la histamina se valora +++; si es superior o con seudópodos ++++; si es inferior a la histamina (2-3 mm)++, y si es 1-2 mm +, valorándose como negativa la ausencia de pápula. Con estas pruebas son posibles reacciones inespecíficas de manera que en cada lugar de aplicación aparece una pápula, falsos positivos, otras veces hay falsas negatividades por características especiales de la piel, más frecuentes en niños que en adultos, quizá por excesiva elasticidad, asimismo en lesiones cutáneas de características atópicas se dificulta la interpretación. Por ello se utilizan dos testigos, uno negativo que es el líquido disolvente, y otro positivo, que es histamina.

Se utilizan en función de la edad (reducido en el grupo de menos de 2 años) y posibilidad de sensibilización. Los neuroalérgenos más comunes: **ÁCAROS DEL POLVO DOMESTICO** (dermatophagoides pteronyssinus, dermatophagoides farinae), **PÓLENES: GRAMÍNEAS** (cañuela, espiguilla, hierba timotea, heno blanco, grama, ballico), **MALEZAS** (parietaria, llanten), **ÁRBOLES** (fresno, plátano, olivo), **CEREALES** (avena, centeno, cebada), **HONGOS** (fusarium, alternaria, aspergillus, penicilium, cladosporium, mucor, candida), **EPITELIO DE ANIMALES** (gato, perro). Las pruebas a pólenes y hongos se realizan por grupos, realizándose el desglose en caso de que salga positiva la prueba al grupo.

Entre los alérgenos alimentarios se encuentran **CEREALES** (gluten, trigo, arroz), **LECHE** (alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína), **HUEVO** (clara de huevo: ovoalbúmina, ovomucoide, yema de huevo), **CARNES** (ternera, cerdo, pollo), **PESCADO** (bacalao, sardina, merluza, atún), **MARISCO** (gamba, mejillón), **FRUTAS** (fresa, naranja, manzana, kiwi, plátano), **FRUTOS SECOS** (cacahuete, cacao, almendra, avellana, piñón, castaña, nuez), **VERDURAS** (guisante, patata, judía, tomate), **LEGUMBRES** (lenteja, soja).

Se realizaron en todos los pacientes las pruebas a las proteínas de leche de vaca, huevo y soja, y en el resto según posibilidad de sensibilización por la historia clínica.

J) Prueba del parche (Patch test). Consiste en colocar el alérgeno sospechoso disuelto a la concentración adecuada y en el vehículo correcto en contacto con la piel durante 48 horas. Se realizó cuando los pacientes estaban en remisión, puesto que los pacientes con eczema moderado o grave pueden presentar reacciones irritantes no específicas. Se utilizaron los mismos extractos que los del Prick test, sobre piel sana de la espalda, evitando la línea media y la aplicación de solventes o jabón antes de realizar la prueba. Para determinar qué concentración puede producir un efecto meramente irritativo, se prueban concentraciones iguales o en concentración superior a la del prick (100 veces más), observándose que las concentraciones altas producen con más frecuencia un efecto irritativo, por lo que se utilizan las mismas concentraciones. Se mantiene en contacto mediante unos soportes de tipo adhesivo Finn-Chamber®, durante un tiempo suficiente, evitando lavarse la zona y que los

parches se humedezcan, destapándose a las 48 horas. Se realiza una primera lectura provisional a las 48 horas; una vez destapado se debe esperar 30 minutos para disminuir el efecto irritativo; la segunda lectura, definitiva, se realiza a las 96 horas, ambas lecturas se realizan por dos examinadores. Como control negativo se utiliza diluyente solo, 50% glicerol, para descartar la posibilidad de falsos positivos por un efecto irritativo. En todos los pacientes -incluidos los del grupo control- se realizó un estándar de pruebas de parche con los alérgenos más frecuentemente implicados: D. Pteronyssinus, D. farinae, pólenes de gramíneas, parietaria, alternaria, aspergillus, penicillium, mucor, epitelio de gato y perro, alfa-lactoalbúmina, beta-lactoglobulina, caseína, ovoalbúmina, ovomucoide, cacahuete, soja, trigo, merluza. Además, se realizó también con los extractos de neuroalérgenos y alérgenos alimentarios más destacados según resultados del PRICK y RAST.

La lectura de las pruebas se realiza según el criterio del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto:

- Negativos (-) o no reactivos (NR) cuando no hay alteración de la piel.
- Dudosos (+/- o ?) si aparece un eritema apenas perceptible.
- Discretamente positivos (+) si aparece eritema evidente.
- Positivos (++) si aparece eritema con papulación o bien edema.
- Muy positivos (+++) si aparece franca vesiculación sobre eritema o edema.
- Irritativos (RI) si aparece respuesta irritativa.

K) Biopsia en caso de prueba del parche positiva, se realizó, previo consentimiento escrito de la familia, bajo anestesia local y nunca más de uno por niño patch-test positivo. Se tomaron dos muestras con 2 punch de 3mm; uno se fijó en solución de formol tamponado al 10% para posterior tinción con hematoxilina-eosina, y el otro se congeló en nitrógeno líquido a -50°C, realizándose secciones de 5 micras para posteriormente incubarse con anticuerpos monoclonales con una técnica de inmunoperoxidasa indirecta. Mediante estudio anatomopatológico se comprobó si la lesión es la característica del eczema, valorándose la existencia de:

- Edema de dermis: La dermis superior presenta dilatación vascular, edema e infiltración mononuclear alrededor de los capilares superficiales.
- Espongiosis epidérmica: Se trata de edema intercelular, siendo característico del eczema. Se traduce en una separación interqueratinocítica de intensidad variable.
- Vesiculación: Es característico del eczema agudo, se origina a partir de áreas de espongiosis, situándose a distintos niveles de la epidermis.
- Exocitosis: Infiltrado inflamatorio en epidermis, no suele ser muy prominente en las lesiones de dermatitis atópica.
- Exoserosis: Consiste en el rezumamiento de suero o exudado, que ocurre especialmente en las afecciones vesiculosas como el eczema.
- Acantosis: Aumento de grosor de la epidermis, que es mayor en el eczema crónico.
- Paraqueratosis: Consiste en un trastorno de la queratinización normal, caracterizado por ausencia de capa granulosa y conservación de núcleos en las células de la capa córnea; en las lesiones crónicas se ven distintos grados de paraqueratosis e hiperqueratosis (aumento del tamaño de la capa córnea).
- Eosinófilos: Se encuentran sobretodo en la dermis, si bien normalmente, no se hallan aumentados en las lesiones de dermatitis atópica. La presencia de abundantes eosinófilos en la dermis y especialmente en la epidermis parece ser específica de las reacciones de patch-test positivo a neumoalergenos.
- Mastocitos: Estas células se encuentran elevadas en lesiones de dermatitis atópica crónica, pero no en las lesiones más agudas. Los mastocitos y basófilos en dermis vienen a representar un 5-10% del total del infiltrado.

Mediante anticuerpos monoclonales se determinó la presencia de las distintas células y moléculas en los distintos niveles de la piel: Epidermis, interfase Epidermis-Dermis, Dermis perivascular e intersticial, realizándose una valoración semicuantitativa (-, +, ++, +++) con la colaboración de dos anatomopatologas (Dra T.Tuñón y Dra Carla Valentí) y un dermatólogo (Dr J. Palou).

Los anticuerpos empleados proporcionados por el laboratorio Menarini® son los siguientes:

- CD3 (Leu 4 1/50): Determina el nivel de linfocitos CD3+.
- CD4 (Leu 3 1/10): Determina el nivel de linfocitos CD4+ o colaboradores. Existe un claro predominio de estas células sobre los linfocitos CD8+, siendo el índice CD4/CD8 de 2:1. La mayor diferencia entre las lesiones agudas o crónicas es que las primeras presentan un mayor número de linfocitos T, principalmente en la dermis.
- CD8 (Leu 2a 1/10): Marca los linfocitos T CD8+ o supresores, cuyo número acostumbra a ser bajo en las lesiones de dermatitis atópica.
- CD 19-linfocitos B (Leu 12 1/20): Es un marcador para los linfocitos B. Se visualizan pocas células B en las lesiones de eczema.
- CD 54-ICAM (1/40). Es un marcador para la molécula de adhesión ICAM-1, observándose en las pruebas de parche a ácaros un aumento en su expresión.
- OKT6-celula de Langerhans (1/20). Es el marcador para las células dendríticas, correspondiendo la mayoría a células de Langerhans, éstas aparecen aumentadas en la epidermis de la piel de pacientes con D.A.
- HLA-DR (1/50): Es el marcador del antígeno de histocompatibilidad HLA-DR.
- Anti-human IgE (1/100): Es un marcador de las moléculas de IgE, se tiñe principalmente en infiltrados dérmicos perivasculares.

- CD57-Natural killer (Leu 7 1/10): Es un marcador de los linfocitos citotóxicos, parece ser que existe un aumento de la actividad citotóxica contra fibroblastos autólogos en pacientes con D.A..

Se realizó una clasificación global de la lesión como eczema agudo, subagudo o crónico.

RAST.....CLASE 0 1 2 3 4 5 6

NEUMOALERGENOS

D.Pteronyssinus

D.Farinae

Pólenes

Hongos

Epitelios

ALIMENTOS

α -Lactoalbúmina

β -Lactoglobulina

Caseína

Clara de huevo

Yema de huevo

Otros

PATCH-TEST.....48H.....96H

NEUMOALERGENOS

D.Pteronyssinus

D.Farinae

Pólenes gramineas

Parietaria

Alternaria

Aspergillus

Penicillium

Mucor

Epitelio gato

Epitelio perro

ALIMENTOS

α -Lactoalbúmina

β -Lactoglobulina

Caseína

Clara de huevo

Cacahuete

Soja

Trigo

Pescado

CONTROL NEGATIVO

5.2.2. METODOLOGIA ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA.

Para explotación de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Science Social) para Windows versión 6.0 junio 1993.

En primer lugar se ha realizado el estudio descriptivo en cada uno de los grupos, calculando las distribuciones de frecuencias de las variables analizadas y los parámetros que las definen: medias, desviación típica (DS), valores máximo y mínimo y frecuencias en cada grupo.

Seguidamente se ha llevado a cabo el estudio analítico, relacionando variables entre sí dentro de cada grupo y comparando valores entre los distintos grupos, con el fin de obtener los objetivos del proyecto.

Las pruebas estadísticas realizadas ⁽¹⁷⁹⁾ han dependido de la escala de medida de las variables; concretamente se ha utilizado prueba Ji-cuadrado de Pearson en tablas de contingencia, para determinar si las diferencias entre las frecuencias observadas en las tablas de contingencia correspondiente al cruce de los valores de las dos variables y las frecuencias esperadas -supuesto que las variables son independientes- son estadísticamente significativas. Por tanto, la prueba se centra en determinar si existe algún tipo de dependencia entre los valores de las dos variables observadas: es decir, si los valores de una cualquiera de las dos variables aportan información sobre los valores de la otra. Supuesto que así fuera, se determina el grado y tipo de dependencia o asociación. Se utiliza la V de Cramer como

medida de asociación cuando por lo menos una variable es nominal, toma valores comprendidos entre 0 y 1, que indican mínimo y máximo grado de asociación respectivamente, lo que es útil para comparar grados de asociación entre pares de variables observadas sobre un mismo conjunto de individuos. Además, y para el caso de tablas de contingencia de orden 2x2, la aplicación de la V de Cramer se concreta en el llamado Coeficiente Phi, con las mismas características interpretativas que la V de Cramer. En el caso de que las dos variables sean no cuantitativas y una de ellas por lo menos sea ordinal se utiliza como medida de asociación la correlación lineal ordinal de Spearman (r_s), que es una medida del grado de asociación lineal entre las dos variables. Los coeficientes de correlación de Spearman toman valores comprendidos entre -1 y 1 , que indican máximo grado de asociación lineal negativa y positiva respectivamente.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 ESTADISTICA DESCRIPTIVA:

De cada variable cuantitativa se ha obtenido la media, la desviación estandar (DS) y los valores mínimo (mín) y máximo (máx).

La descripción de las variables cualitativas se ha realizado mediante el cálculo de frecuencias absolutas y porcentajes de cada una de ellas.

En la tabla siguiente (nº6-1) se detallan las frecuencias (F) de los 4 grupos estudiados, así como la incidencia global del sexo.

Tabla 6.1 – Datos de los grupos estudiados

Sexo	Frecuencias (F)	Porcentaje (%)
Varones	51	64,6%
Hembras	28	35,4%
Diagnóstico	Frecuencias (F)	Porcentaje (%)
Control no alérgicos	7	8,8%
Control con A.R. ⁽¹⁾	8	10,1%
D.A. ⁽²⁾	27	34,1%
D.A. con A.R.	37	46,8%

⁽¹⁾ A.R.: Alergia respiratoria

⁽²⁾ D.A.: Dermatitis atópica

6.1.1 GRUPO N°1: NIÑOS NO ALERGICOS.

Este grupo está formado por un total de 7 niños, 4 varones (57,1%) y 3 hembras (42,9%), con una media de edad de 84,8 meses. La edad mínima es de 21 meses y la máxima de 152 meses (12,6 años).

La distribución por grupos de edades es la siguiente:

- 1) Menores de 2 años: 1 niño (14,2%)
- 2) De 2 a 10 años: 4 niños (57,1%)
- 3) Mayores de 10 años: 2 niños (28,5%)

En 6 de los 7 niños (85,7%) había antecedentes familiares de atopia.

La media de cifras de IgE es de 47,8 UI/ml con una desviación estandar de 54,5, un valor mínimo de 10 UI/ml y máximo de 169 UI/ml.

Los resultados en las pruebas de PRICK, RAST y PATCH fueron todos negativos.

6.1.2 GRUPO N°2: NIÑOS CON ALERGIA RESPIRATORIA (A.R.).

El grupo 2 está formado por pacientes afectados de alergia respiratoria (asma y/o rinitis) sin dermatitis atópica. Corresponde a un total de 8 niños, 6 varones (75%) y 2 hembras (25%). La edad media es de 104,1 meses, con una edad mínima de 24 meses y máxima de 164 meses (13,6 años).

La distribución por grupos de edades es la siguiente:

- 1) Menores de 2 años: 1 paciente (12,5%)
- 2) De 2 a 10 años: 4 pacientes ((50%)
- 3) Más de 10 años: 3 pacientes (37,5%)

Un 75% presenta antecedentes familiares de atopia.

La media de cifras de IgE es de 585,2 UI/ml con una desviación estandar de 892,7, un valor mínimo de 30 UI/ml y máximo de 2760 UI/ml.

La siguiente tabla 6-2, muestra los datos estadísticos de tipo descriptivo obtenidos en este grupo de niños referentes a las variables cualitativas y cuantitativas:

Tabla 6-2

Caso	Edad	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
1	24m	181	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	
			Rast	0					0	0								2
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	8 a	30	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	5					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	7 a	321	P.C.	+++	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	4	3	3			0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	8 a	2760	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	6					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	5 a	385	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	5					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	13 a	207	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	5					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	12 a	233	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	5					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	11 a	565	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	5					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En el grupo control con alergia respiratoria, todos los pacientes mayores de 2 años están sensibilizados a los ácaros, existiendo en 1 paciente polisensibilización a ácaros, polenes y hongos, en el paciente con menos de 2 años encontramos sensibilización únicamente a alimentos (soja).

En todos los pacientes de este grupo encontramos coincidencia (100%) de los valores entre PRICK y RAST.

No encontramos ningún resultado positivo en la prueba del PATCH.

6.1.3. GRUPO N° 3: NIÑOS CON D.A. Y A.R.

Este grupo está formado por los pacientes afectados de dermatitis atópica (D.A.) más alergia respiratoria (A.R.), el total de pacientes 37 (46,8%) se divide en tres grupos según la edad:

- 1: Menores de 24 meses. 5 pacientes (13,5%)
- 2: De 25 meses a 10 años. 19 pacientes (51,3%)
- 3: Mayores de 10 años. 13 pacientes (35,1%)

1: NIÑOS DE < 2 AÑOS CON D.A. Y A.R.

Este grupo esta formado por 5 pacientes (13,5%), 4 varones (80%) y 1 hembra (20%). La media de edad es de 18,4 meses, con desviación estandar de 3,3, con una edad mínima de 14 meses y máxima de 23 meses.

El 100% de los pacientes presentan antecedentes familiares de atopia.

La media de cifras de IgE es de 44,4 UI/ml, con desviación estandar de 29,48, valor mínimo de 30 UI/ml y máximo de 97 UI/ml .

Los valores de las variables cualitativas y cuantitativas se expresan en la siguiente tabla 6-3.

Tabla 6-3

Caso	Scor	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
1	4	30	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	6	30	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	4	97	P.C.	+++	-	-	-	-	+++	+++	-	+++	-	-	+	+++	+++	
			Rast	4					1	2		3			1	0	1	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	6	30	P.C.	-	-	-	-	-	++	+++	++	-	-	-	-	++	-	
			Rast	0					1	2	0					0		
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	6	35	P.C.	-	-	-	-	-	++	+++	-	-	-	-	-	+++	-	
			Rast	0					0	3						2		
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En este grupo encontramos 2 pacientes que no presentan sensibilización, en los 3 pacientes restantes predomina la sensibilización alimentaria, existiendo en los 3 casos una sensibilización por PRICK y/o RAST a leche, huevo y patata. Únicamente en 1 paciente encontramos sensibilización a ácaros, siendo un paciente que presenta también sensibilización a alimentos.

En ningún paciente de este grupo encontramos una prueba de parche positiva.

2 : NIÑOS DE 2-10 AÑOS CON D.A. Y A.R.

Este grupo está formado por 19 pacientes, 13 varones (68,4%) y 6 hembras (31,6%). La media de edad es de 59,5 meses (5 años), siendo la desviación estandar de 24,8 con una edad mínima de 27 meses (2,2 años) y máxima de 120 meses (9,5 años).

El 89,5% de los pacientes presenta antecedentes familiares de alergia.

La media de cifras de IgE es de 672,7 UI/ml, desviación estandar de 878, siendo el valor mínimo de 12 UI/ml y el máximo de 3360 UI/ml.

Los datos estadísticos de tipo descriptivo referentes a las variables cuantitativas y cualitativas se detallan en la siguiente tabla 6-4:

Tabla 6-4

Caso	Scor	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
1	8	12	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	--	-	
			Rast	3					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4	571	P.C.	+++	-	-	-	-	-	++	-	+++	+++	-	+++	+++	-	
			Rast	5					0	2			2	0		2	2	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	6	302	P.C.	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	-	
			Rast	4	0				1	0				0				
			Patc	+B1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	4	48	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-	++	+++	++	
			Rast	0					0	0	0				0	0	0	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	9	160	P.C.	+++	-	+++	-	+++	+++	+++	-	-	-	-	+++	+++	-	
			Rast	4		0		0	1	3					3	2		
			Patc	+	-	-	-	-	-	+		-				+B2	-	-
6	6	140	P.C.	+++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++	-	
			Rast	4	3	2			0	0					-	1	0	
			Patc	-	+B3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	5	74	P.C.	+++	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
			Rast	3	0		0		0	1					0			
			Patc	+B5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	3	98	P.C.	+++	+	-	-	+++	-	-	-	-	-	+	+	+	-	
			Rast	4	0			3	0	0					2	3	2	
			Patc	-	+B4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	9	200 0	P.C.	-	+++	+++	-	+++	-	-	-	-	-	++	+++	++	-	
			Rast	2	3	3	0	2	2	0					2	3	3	
			Patc	+B6	+	+	+	+	-	-		-			-	+	-	-
10	8	200 0	P.C.	+++	-	-	+	+++	-	+++	-	-	++	-	+++	+++	-	
			Rast	5	0			4	0	2			2	3	2	2	2	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	7	787	P.C.	+++	-	-	+++	-	+	-	-	-	-	-	+++	-	-	
			Rast	5			0		2	2					0			
			Patc	+	-	-	-	-	-	-		-			-	-	-	
12	6	336 0	P.C.	+++	-	-	+++	+++	-	-	-	+++	-	+++	+++	+++	-	
			Rast	6		0	0	0	0	0			2		0	1	1	
			Patc	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Caso	Scor	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
13	6	83	P.C.	-	+	-	-	++	++	+++	-	-	-	+++	++	-	-	
			Rast	0	1			0	0	2				0	2			
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	3	270	P.C.	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0				2	2	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	7	159 3	P.C.	+++	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	5	3				1	0								
			Patc	+B7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	7	288	P.C.	+++	-	-	-	-	-	+++	-	+++	-	-	-	-	-	
			Rast	5					0	2		0						
			Patc	+B8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	3	369	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0	0	0			2	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	4	159	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	2					1	2								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	4	912	P.C.	+++	-	-	-	-	-	+++	-	-	+++	-	-	+	-	
			Rast	5		0			0	2			3			0		
			Patc	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En este grupo predomina la sensibilización mixta a inhalantes y alimentos 10/19 pacientes (52,6%), seguido por la sensibilización a neumoalergenos 5/19 (26,3%), 2 pacientes están sensibilizados únicamente a alimentos y en 2 pacientes no encontramos sensibilización.

Entre los neumoalergenos predomina la sensibilización a ácaros, siendo positiva en 15/16 pacientes (93,7%). En el grupo de alimentos, los frutos secos son los que presentan un mayor número de pruebas positivas seguidas de verduras, huevo y cereales.

El número total de pacientes de este grupo con prueba del parche positiva es de 11/19 (57,8%). Siendo el número total de pruebas de parche positivas de 19, predominando el grupo de los ácaros con 9/19 (47,3%) pruebas positivas, seguidas de los polenes y hongos con 3 pruebas positivas cada una de ellas 3/19 (15,7%), 2 pruebas positivas a frutos secos 2/19 (10,5%) y 1 a cereales, huevo y epitelio 1/19 (5,2%)

Entre las pruebas de parche positivas se realizó biopsia en 8 niños (marcadas con la letra B+nº biopsia): 5 corresponden a ácaros (4 compatibles con eczema crónico y 1 agudo), 2 a polenes (eczema subagudo) y 1 a fruto seco (reacción psoriasiforme).

3: NIÑOS DE MÁS DE 10 AÑOS CON D.A. Y A.R.

Este grupo está formado por 13 pacientes, 5 varones (38,5%) y 8 hembras (61,5%), la edad media es de 167 meses (13,9 años) con una desviación estandar de 28, la edad mínima es de 122 meses (10,1 años) y la máxima 204 meses (17 años).

Un 92,3% presenta antecedentes familiares de atopia.

La media de cifras de IgE es de 559,6 UI/ml, siendo la desviación estandar de 397, con un valor mínimo de 180 UI/ml y máximo de 1447 UI/ml.

La siguiente tabla 6-5 recoge los datos estadísticos de tipo descriptivo referentes a las variables cuantitativas y cualitativas:

Tabla 6-5

Caso	Scor	IgE	Prueb	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
1	5	144 7	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	
			Rast	3					0	0							0	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4	491	P.C.	+++	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	
			Rast	5				2	0	0					2	0		
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	5	529	P.C.	+++	+++	+++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	3	2	3	3		0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	8	321	P.C.	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	
			Rast	1	3				0	0					2	0		
			Patc	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	4	300	P.C.	+++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
			Rast	5	1	0			0	0					0	0		
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Caso	Scor	IgE	Prueb	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
6	4	378	P.C.	+++	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	4			0		0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	8	413	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	6					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	5	180	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	5					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	9	839	P.C.	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	3		3				0	0							
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	8	420	P.C.	+++	-	-	+++	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
			Rast	5			0	0	0	0					0			
			Patc	+B17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	5	129 9	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	6						0	0							
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	3	215	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	5						0	0							
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	4	443	P.C.	+++	-	+++	++	+++	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	
			Rast	1		2	0	0	0	0					0	0		
			Patc	+B16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En este grupo predomina la sensibilización a neuroalergenos, presentando todos los pacientes sensibilización a ácaros, en 3 pacientes encontramos sensibilización mixta a inhalantes y alimentos. Entre los alimentos destaca el grupo de los frutos secos y verduras.

El número de pacientes con prueba del parche positiva en este grupo es de 3/13 (23%). Coincidiendo con el número total de pruebas positivas, destacando 2 pacientes positivos a ácaros y 1 a polenes.

El número total de biopsias es de 2, correspondiendo a ácaros, siendo los dos casos compatibles con eczema crónico.

6.1.4: GRUPO N° 4. NIÑOS CON D.A. SIN A.R.

Este grupo está formado por los pacientes con D.A. que no presentan clínica respiratoria (asma y/o rinitis). Se divide en tres grupos según la edad:

- 1) Menores de 2 años: 10 niños (37%).
- 2) De 2 a 10 años: 14 niños (52%).
- 3) Más de 10 años: 3 niños (11%).

1: NIÑOS DE < 2 AÑOS CON D.A. SIN A.R.

Este grupo está formado por 10 pacientes, 9 varones (90%) y 1 hembra (10%). La edad media es de 16,8 meses, con una desviación estandar de 4,1, siendo la edad mínima de 8 meses y la máxima de 24 meses.

El 100% de los pacientes de este grupo tienen antecedentes familiares de alergia.

La media de cifras de IgE es de 138,2 UI/ml, siendo la desviación estandar de 229,9, con un valor mínimo de 1 UI/ml y máximo de 743 UI/ml.

Los datos estadísticos de tipo descriptivo referentes a las variables cualitativas y cuantitativas se detallan en la siguiente tabla 6-6:

Tabla 6-6

Caso	Scor	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
1	3	28	P.C.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	+++	++	-	
			Rast	0					0	2					0	0		
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	7	13	P.C.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					2	2								
			Patc	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	4	42	P.C.	-	-	-	-	-	+++	+++	++	-	-	+	++	-	-	
			Rast	0	0	0	0		1	3	0			1	0			
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	9	274	P.C.	+++	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+++	-
			Rast	3					0	4		1					3	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	9	743	P.C.	+	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+++	-
			Rast	0					3	3						3		
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	6	180	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	1								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	8	1	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	6	9	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	5	61	P.C.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	2								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	7	31	P.C.	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	2								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En este grupo predomina la sensibilización a alimentos 6/10 (60%), únicamente 2 pacientes están sensibilizados a ácaros. Entre los alimentos destaca la sensibilización al huevo, seguido por la leche y verduras. En 2 pacientes no encontramos sensibilización 2/10 (20%)

El número de pacientes con prueba de parche positiva es de 1/10 (10%), siendo positiva a ácaros.

2. NIÑOS DE 2-10 AÑOS CON D.A. SIN A.R.

Este grupo está formado por 14 pacientes, 7 varones (50%) y 7 hembras (50%), la edad media es de 48,2 meses con una desviación estandar de 14,6, siendo la edad mínima de 25 meses y la máxima de 68 meses.

Un 64,3% presenta antecedentes familiares de alergia.

La cifra media de IgE es de 551 UI/ml, siendo la desviación estandar de 1240, con un valor mínimo de 9 UI/ml y máximo de 4520 UI/ml.

La siguiente tabla 6-7 muestra los datos estadísticos de tipo descriptivo referentes a las variables cuantitativas y cualitativas:

Tabla 6-7

Caso	Scor	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
1	4	30	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0				0	0									
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	3	21	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Rast	0				1	0									
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	3	70	P.C.	-	-	-	-	-	+++	+++	-	-	-	-	+++	-	-	
			Rast	0				0	0	0					0			
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	3	204	P.C.	-	-	-	+++	-	+++	+++	-	+++	-	+++	-	+++	+++	
			Rast	1			0		2	2		2		3		3	3	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	6	66	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	-	-	-	
			Rast	1		0			0	1				0				
			Patc	+B9	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	3	225	P.C.	+++	-	+++	-	-	+++	+++	-	-	-	-	+++	-	-	
			Rast	5		2			0	3					0			
			Patc	-	-	+B10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	3	76	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Caso	Scor	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
8	7	193	P.C.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
			Rast	5					0	0					0			
			Patc	+B11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	9	117	P.C.	+++	-	-	-	-	-	++	-	-	+++	-	-	-	-	
			Rast	4					0	0			2					
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	8	222	P.C.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0					0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	4	58	P.C.	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	0	1	0	1		0	0								
			Patc	-	+B12	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	8	452 0	P.C.	+++	-	-	-	+++	-	-	-	-	-	-	+++	+++	-	
			Rast	6		0		2	2	0					3	3		
			Patc	+B13	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	3	190 4	P.C.	+++	++	-	-	+++	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	
			Rast	2	0			3	0	0				3	4	3	3	
			Patc	+B14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	8	9	P.C.	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	1					0	1								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

En este grupo predomina la sensibilización mixta a inhalantes y neuroalergenos 6/14 (43%), 2 pacientes están sensibilizados solo a neuroalergenos y 1 a alimentos. En este grupo se encuentran 5 pacientes que no presentan sensibilización (35,7%). Entre los neuroalergenos destaca la sensibilización a los ácaros.

El número de pacientes con pruebas de parche positivas es de 6/14 (42,8%). Siendo el número total de pruebas positivas de 9, destacando 4 pruebas positivas a ácaros 4/9 (44,4%), 4 también a hongos (44,4%) y 1 a polenes (11,1%).

A los 6 pacientes se les efectuó biopsia: 4 a ácaros (2 eczema agudo, 1 subagudo y 1 crónico), 1 a hongos (eczema crónico) y 1 a polenes (eczema crónico).

3. NIÑOS DE MÁS DE 10 AÑOS CON D.A. SIN A.R.

Este grupo está formado por 3 pacientes varones. La edad media es de 147 meses con una desviación estandar de 38, la edad mínima es de 124 meses y la máxima es de 192 meses (16 años).

El 66,7% presenta antecedentes familiares de atopia.

La cifra media de IgE es de 758 UI/ml, siendo la desviación estandar de 619, con un valor mínimo de 384 UI/ml y máximo de 1473.

Los datos estadísticos de tipo descriptivo referentes a las variables cuantitativas y cualitativas se detallan en la tabla siguiente 6-8:

Tabla 6-8

Caso	Scor	IgE	Prueba	Acar.	Pole	Hon	Epite	Cere	Lech	Huev	Carn	Pesc.	Mar.	Fr.ut	Fr.Sr	Ver	Leg.	
1	4	147	P.C.	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Rast	1			0		0	0								
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	4	384	P.C.	-	+++	+++	-	+++	-	-	-	-	-	-	++	-	-	
			Rast	0	3	3		2	0	0					3			
			Patc	-	-	+B15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	5	418	P.C.	+++	+++	+++	-	+++	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	
			Rast	2	3	3		2	0	0				2	3	2	3	
			Patc	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

En este grupo predomina la sensibilización mixta en 2/3 pacientes, entre los inhalantes no destacan los ácaros, sino que predominan los pólenes y hongos. En el grupo de alimentos, los cereales y frutos secos son los más frecuentes.

En este grupo existe un paciente 1/3 (33,3%) con una prueba del parche positiva a hongos, siendo el resultado de la biopsia de eczema crónico.

6.1.5. RESULTADO DE LAS PRUEBAS DEL PARCHE:

En 22 de 64 pacientes con D.A. tuvieron pruebas del parche positivas (34,3%), siendo 35 el número total de pruebas positivas, puesto que algún paciente presenta más de una prueba positiva.

No se encontró ninguna prueba positiva en los grupos control, tanto de sanos como con patología respiratoria.

6.1.5.1. RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DEL PARCHE POR GRUPOS DE EDAD Y EXISTENCIA O NO DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA.

En la tabla 6-9 se detallan las frecuencias de pruebas de parche positivas dentro de cada grupo de edad y en función de sí presentan o no clínica respiratoria.

Tabla 6-9

CLÍNICA RESP.	< 2 AÑOS	2-10 AÑOS	> 10 AÑOS	TOTAL
SI	0	11/37 (29,7%)	3/37 (8,1%)	14/37 (37,8%)
NO	1/27 (3,7%)	6/27 (22,2%)	1/27 (3,7%)	8/27 (29,6%)

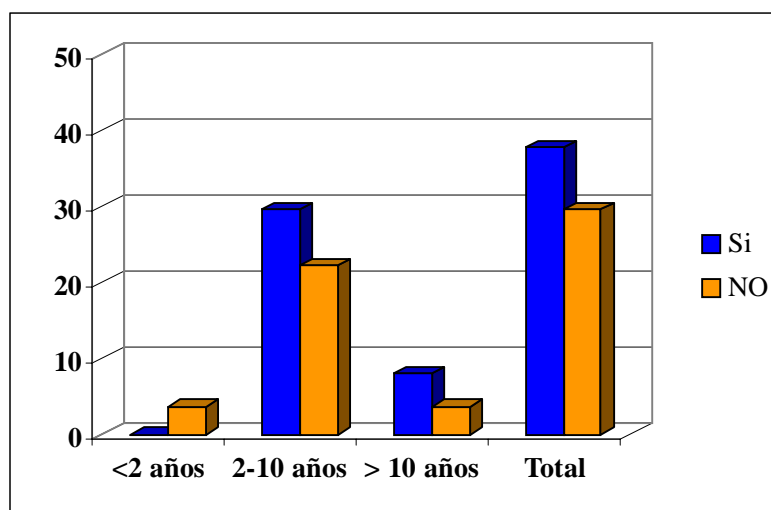


Gráfico 6-1

Tanto en el gráfico como en la tabla, se puede apreciar que el porcentaje de pruebas positivas es superior en el grupo con clínica respiratoria, predominando sobre todo en el grupo de la infancia.

6.1.5.2: RESULTADO DE LAS PRUEBAS DEL PARCHE POR ALERGENOS.

Del total de las 35 pruebas de parche positivas por orden de frecuencia encontramos:

- 1) Acaros: 16/35 (45,7%).
- 2) Hongos: 8/35 (22,8%).
- 3) Polenos: 6/35 (17,1%).
- 4) Frutos secos: 2/35 (5,7%).
- 5) Epitelio de animales: 1/35 (2,8%).
- 6) Huevo: 1/35 (2,8%).
- 7) Cereales: 1/35 (2,8%).

6.1.5.3 RESULTADO DE LAS BIOPSIAS (PATCH-TEST POSITIVAS).

En el grupo de pacientes que presentan prueba del parche positiva, se realiza biopsia en el 77,2% (17/22 pacientes). Valoramos principalmente si esa lesión reproduce el patrón lesional típico del eczema ya sea agudo, crónico o subagudo.

La siguiente tabla 6-10, recoge los resultados del estudio microscópico e inmunológico efectuado en las biopsias.

Tabla 6-10

	25 meses-10 años														> 10 años		
	D.A.+A.R.								D.A.						D. A.	D. A + A.R.	
	B.1 Acar	B.2 Fr.S	B.3 Pole	B.4 Pole	B.5 Acar	B.6 Acar	B.7 Acar	B.8 Acar	B.9 Acar	B.10 Hong	B.11 Acar	B.12 Pole	B.13 Acar	B.14 Acar	B.15 Hong	B.16 Acar	B.17 Acar
Eosinofilos	++	++	+++	+	+++	-	-	++	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Mastocitos	++	++	+	+	+	++	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+	++
Edema	+	-	++	+	++	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
Espangiosis	-	+	+	++	++	+	+	+	++	+	++	++	+	++	-	+	-
Exocitosis	+	+	+	++	+	+	+	+	++	+	++	+	+	++	+	+	-
Exoserosis	-	+++	+	+	+	++	-	+	++	-	++	+	+	+	-	-	-
Vesiculación	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Acantosis	++	++	-	+	++	++	-	+	++	+	+	+	+	+	+	+	++
Paraquerato.	-	++	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-
E P I D E R M I S	CD3	-	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-	++	-
	CD4	++	++	++	++	++	+	+	++	+++	++	++	++	+++	++	+	++
	CD8	-	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
	C19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	C.L.	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
	HLA	+	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+	++	-	+	+
	IgE	-	-	+++	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	C57	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Icam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
I N T E R F A S E	CD3	+	+	-	++	+	++	++	++	+	+	+	+	+	+	++	+
	CD4	+	+	++	+	++	++	+	+++	+++	++	+	+	+++	+	+	+
	CD8	+	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+
	C19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	C.L.	++	+++	+++	++	++	+	++	++	+++	++	-	+	+	++	++	++
	HLA	+	+	+	+	++	-	+	++	++	+	+	-	++	-	-	+
	IgE	-	-	+++	+	+	-	+	++	-	-	-	-	++	-	-	+
	C57	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Icam	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	
D. P E R I V A S C.	CD3	+	+	+	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++	+	+++	++
	CD4	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	++	+++	++	+	++	+++
	CD8	+	+	+	+	+	-	++	+	-	-	-	+	+	-	-	++
	C19	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	C.L.	+	+++	++	+++	++	+++	++	-	+	+++	-	++	+	++	+	+++
	HLA	+	+++	+++	+++	+++	++	+	+++	-	+++	++	++	+++	+	++	+++
	IgE	++	++	++	+	+	++	++	+++	-	++	-	-	++	-	+	++
	C57	-	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Icam	-	-	-	+	+	+	-	++	-	-	-	++	++	-	-	+	
D. I N T E R T I C.	CD3	-	+	+	+	-	++	+	+	+	-	+	++	-	-	+	-
	CD4	+++	++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+	+	++	+++	+	+	+++
	CD8	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	++	+	-	-
	C19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-	-
	C.L.	++	+++	++	+	+	-	-	++	-	+	-	+	+++	+	-	++
	HLA	+	+++	++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+	++	+++	+	+	+++
	IgE	++	++	++	++	-	+++	++	++	+	+	-	-	+++	+	-	+
	C57	-	-	-	-	-	++	+	+	-	-	+	-	++	-	-	+
Icam	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	++	-	-	-	
Patr6	E.C.	Pso	E.S.	E.S.	E.C.	E.C.	E.A	E.C.	E.A.	E.C.	E.S.	E.C.	E.C.	E.A	E.C.	E.C.	E.C.

RESULTADO DE LAS BIOPSIAS POSITIVAS A ÁCAROS

Analizando las biopsias realizadas a los pacientes con prueba de patch-test positiva, observamos en el caso de los ácaros que todos los pacientes presentan lesión de eczema, (7 eczema crónico, 3 agudo y 1 subagudo).

En todas las muestras biopsiadas se apreciaron cambios en la epidermis propios de eczema como espongiosis, exoserosis y exocitosis más pronunciados en las formas agudas, o la acantosis que está presente en todas las piezas y es más evidente en las formas crónicas. La paraqueratosis se observó en dos muestras y ninguna de las piezas presentaba vesículas.

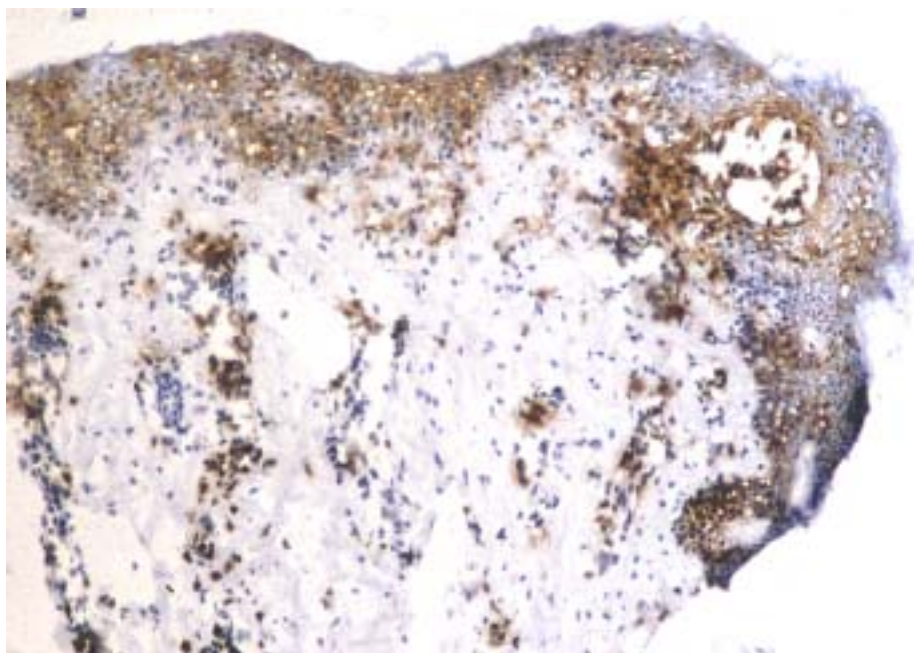
Se observan mastocitos en el infiltrado de todas las piezas siendo mayor en número en las crónicas. Los eosinófilos eran escasos y también más fáciles de encontrar en las biopsias de eczema crónico.

En el estudio con anticuerpos monoclonales del infiltrado tomamos valores en cuatro campos; Epidermis, Interfase Dermis-Epidermis, Dermis perivascular y Dermis intersticial. Hay un claro predominio de las células CD4 + en dermis, las CD8 + son escasas o ausentes. Las células de Langerhans se observan en epidermis / interfase tanto en las formas agudas como crónicas. Las moléculas de Ig E se pueden observar tanto en dermis perivascular como intersticial siendo más evidente en las formas crónicas así como las moléculas de adhesión ICAM-1 visibles en dermis perivascular de las biopsias de eczema crónico.

RESULTADO DE LAS BIOPSIAS POSITIVAS A POLENES

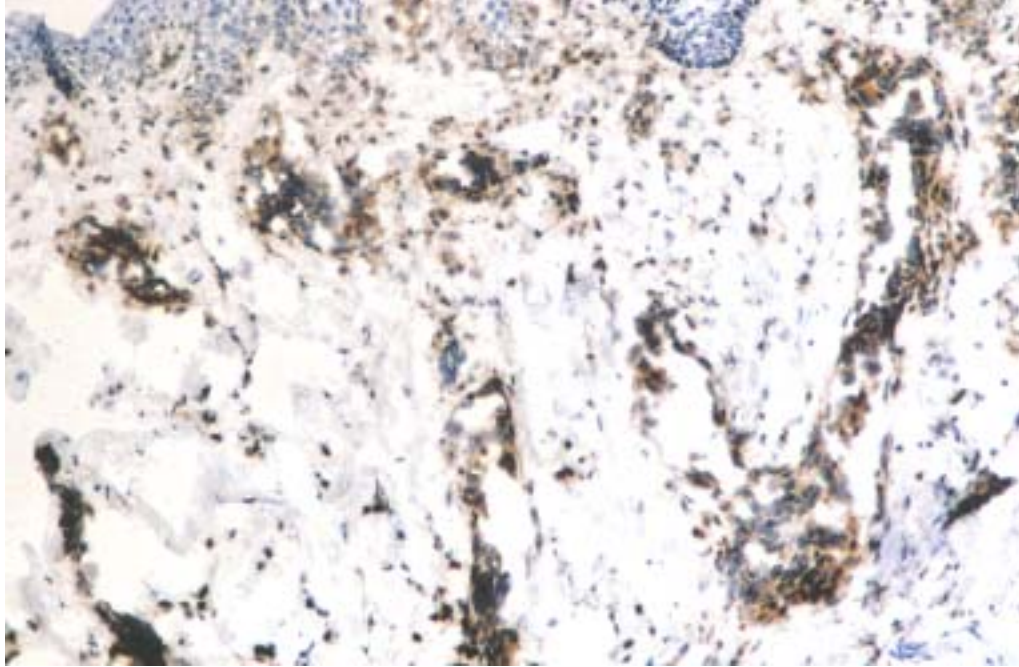
En el caso de los polenes todos los pacientes (3 casos) presentan lesión compatible con eczema, 1 caso eczema crónico y 2 subagudo. Al igual que ocurre en las lesiones de eczema se observa edema en dermis, espongirosis, exocitosis, exoserosis, aunque no se visualiza vesiculación, vemos acantosis y paraqueratosis, leve infiltrado de mastocitos y únicamente en el eczema subagudo se observa un infiltrado de eosinófilos. En el estudio del infiltrado al igual que ocurría con los ácaros, observamos por toda la dermis, un claro predominio CD4+ sobre CD8+ las cuales están prácticamente ausentes, existen abundante células de Langerhans tanto en epidermis como en interfase (Foto 6-1) , moléculas de IgE únicamente encontramos en las lesiones de eczema subagudo, mientras que ICAM-1 se encuentra en el eczema crónico en la dermis perivascular (Foto 6-2). Se visualiza HLA-DR intensamente positivo en dermis perivascular (Foto 6-3).

Foto 6-1



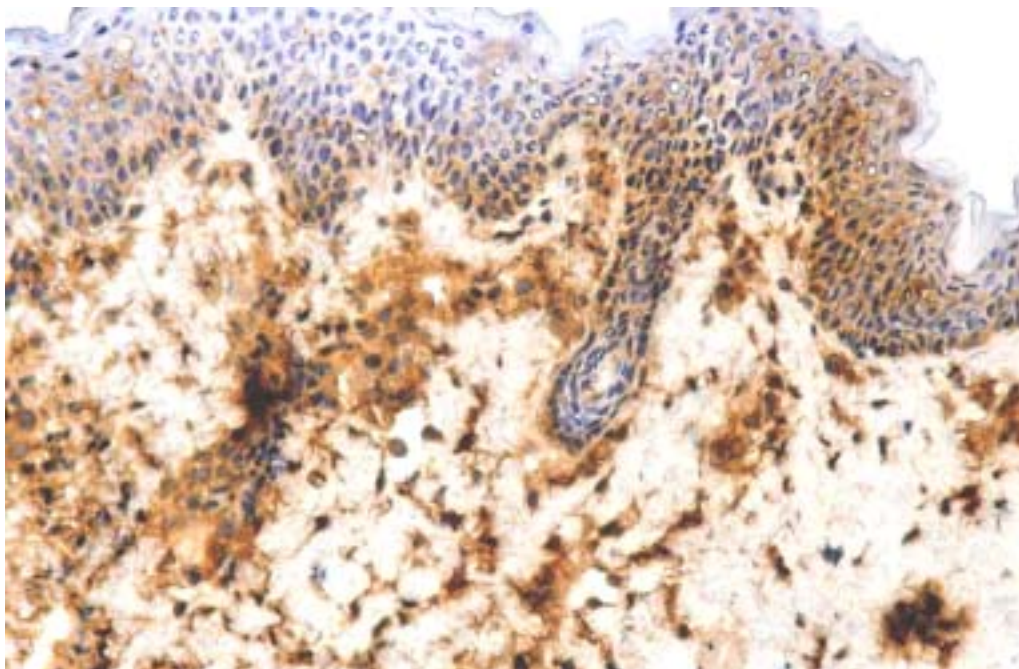
Tinción para célula de Langerhans: intensamente positivo en epidermis e interfase

Foto 6-2



Tinción para ICAM-1: intensamente positivo a nivel endotelial

Foto 6-3



Tinción para HLA-DR: intensamente positivo en dermis perivascular

RESULTADO DE LAS BIOPSIAS POSITIVAS A HONGOS

Todas las biopsias de hongos corresponden también a eczema, las dos de tipo crónico, en ellas se encuentra, edema dermis, exocitosis y acantosis en los dos casos, existiendo un leve infiltrado de eosinófilos y de mastocitos. En el infiltrado coincidiendo con las anteriores vemos el predominio de CD4+ sobre CD8+, las células de Langerhans predominan en epidermis, aunque también se visualizan en dermis junto con moléculas de IgE. En el caso de los hongos no encontramos moléculas de adhesión ICAM-1.

RESULTADO DE LA BIOPSIA POSITIVA A FRUTOS SECOS.

La biopsia correspondiente a los frutos secos (cacahuete) se correlaciona más con lesiones liquenificadas de eczema crónico. Con un claro predominio de acantosis, paraqueratosis y exoserosis, sin existir edema de dermis ni vesiculación, se visualiza infiltrado de eosinófilos y mastocitos. En el infiltrado al igual que ocurre con el resto de pacientes con dermatitis atópica existe el claro predominio de CD4+ sobre CD8+ principalmente en dermis, existe una alta proporción de células de Langerhans en todos los niveles, las moléculas de IgE se visualizan en dermis y no se observan moléculas de adhesión ICAM-1.

6.1.5.4: PATRÓN LESIONAL EN PACIENTES CON PRUEBA DEL PARCHE POSITIVA SEGÚN CLÍNICA RESPIRATORIA.

En la siguiente tabla 6-11 se recogen los resultados del patrón lesional de las biopsias de los pacientes con PATCH test positivo, según presenten o no clínica respiratoria.

Tabla 6-11

	CLINICA RESPIRATORIA	ECZEMA AGUDO	ECZEMA CRONICO	ECZEMA SUBAGUDO	REACCION PSORIASICA	
ACAROS	NO	2	1	1	0	$\chi^2=4,6619$
	SI	1	6	0	0	N.S.
POLENES	NO	0	1	0	0	$\chi^2=3,0000$
	SI	0	0	2	0	N.S.
HONGOS	NO	0	2	0	0	
	SI	0	0	0	0	
FRUTOS	NO	0	0	0	0	
SECOS	SI	0	0	0	1	

Para el grupo de ácaros se observa que 7 pacientes (63,6%) con clínica respiratoria presentan patrón de eczema y 4 pacientes (36,4%) sin patología respiratoria reproducen lesión de eczema, no existiendo relación estadísticamente significativa. En el grupo de pólenes se encuentran 2 pacientes con patología respiratoria y patrón de eczema y 1 paciente sin patología que reproduce patrón de eczema. Para los hongos únicamente existen dos pacientes que pertenecen al grupo sin patología respiratoria y la lesión reproduce la del eczema. Entre los alérgenos alimentarios se realizó biopsia en solo un paciente que presentaba patología respiratoria sin reproducir la lesión la propia del eczema.

Se puede constatar que en 7 pacientes sin alergia respiratoria tras la prueba del parche positiva (4 a ácaros, 1 a polenes, 2 a hongos) presentan patrón lesional de eczema. A diferencia del patrón lesional de la prueba positiva a alimento que no reproduce la lesión característica del eczema.

6.2. ESTADISTICA ANALITICA:**6.2.1 COMPARACIÓN DE IgE SERICA TOTAL ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS ESTUDIADOS.**

La media de cifras de IgE ha sido de 464,15 UI/ml, con una desviación estándar de 778,24, siendo el valor mínimo de 1 UI/ml y el máximo de 4520 UI/ml, se establece 3 intervalos de IgE dada la gran dispersión de valores; I= valores ≤ 100 , II=101 a 500, III > 500 .

La tabla 6-12 muestra las cifras de IgE en los diferentes grupos.

Tabla 6-12

	CONTROL SANO	CONTROL RESPIRATO	D.A.	D.A.+RESP	
IgE ≤ 100	6 (85,8%)	1 (12,5%)	14 (51,8%)	10 (27%)	$\chi^2=18,8191$ N.S.
IgE 101-500	1 (14,3%)	5 (62,5%)	9 (33,3%)	16 (43,2%)	
IgE > 500	0	2 (25%)	4 (14,8%)	11 (29,7%)	

Se correlacionan las cifras de IgE entre el grupo control y experimental no hallándose significación estadística, aunque se puede observar que el grupo que presenta cifras de IgE más elevadas corresponde al grupo control con clínica respiratoria, en el cual un 87,5% de los pacientes presentan cifras de IgE superiores a 100 UI/ml, seguido del grupo experimental que presenta dermatitis y clínica respiratoria, donde casi un 73% presenta cifras más altas de 100 UI/ml, comparadas con el grupo que presenta sólo dermatitis que el porcentaje es del 48% y por último en el grupo formado por sujetos sanos que sólo un paciente presenta cifras superiores a 100.

6.2.2. COMPARACIÓN DE LA PUNTUACIÓN CLÍNICA DE LA LESIÓN ECZEMATOSA.

6.2.2.1. PUNTUACIÓN CLÍNICA Y GRUPOS DE EDAD.

La siguiente tabla 6-13 muestra los diferentes porcentajes de la puntuación clínica del eczema en los distintos grupos de edad.

Tabla 6-13

SCORE	0-24 MESES	25M-10 AÑOS	>10 AÑOS	
LEVE	4 (26,6%)	16 (47%)	6 (40%)	$\chi^2=30,8075$ P=0,0059
MODERADO	8 (53,3%)	10 (29,4%)	5 (33,3%)	
GRAVE	3 (20%)	8 (23,5%)	4 (26,6%)	

Se analiza la relación entre la puntuación clínica y los 3 grupos de edad, pudiéndose observar de forma estadísticamente significativa ($p=0,005$) que en el grupo de lactante (0-24 meses) predomina la dermatitis atópica moderada (8 pacientes) correspondiendo a la mitad de este grupo, seguido por el grupo de leve (4 pacientes) y por último grave (3 pacientes). En el grupo de la infancia (25 meses a 10 años) la dermatitis atópica leve con 16 pacientes es el grupo predominante (37,3%), seguido por 10 pacientes en el grupo moderado y 8 en el grave. Entre los adolescentes también predomina la dermatitis atópica leve con 6 pacientes, 5 en el grupo de moderado y 4 en el grave.

6.2.2.2. PUNTUACIÓN CLÍNICA Y DIFERENCIAS ETIOLÓGICAS.

En la siguiente tabla 6-14, se expresan las diferencias de sensibilización existentes según la gravedad del eczema.

Tabla 6-14

	LEVE	MODERADO	GRAVE	
NO SENSIBILIZA	6 (9,3%)	3 (4,6%)	3 (4,6%)	$\chi^2=15,2716$ N.S.
INHALANTES	6 (9,3%)	7 (10,9%)	4 (6,2%)	
ALIMENTOS	4 (6,2%)	5 (7,8%)	1 (1,5%)	
MIXTA	10 (15,6%)	8 (12,5%)	7 (10,9%)	

No existen diferencias etiológicas estadísticamente significativas en función de la puntuación clínica, aunque, se puede observar, que en los tres grupos predomina la sensibilización mixta a neuroalergenos y alergenios alimentarios,

6.2.3. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE CLÍNICA RESPIRATORIA.

Se trata de valorar la vía de sensibilización de los neuroalergenos en aquellos pacientes afectados de dermatitis atópica pura (sin patología respiratoria) 27/64 (42,2%) y en los que además presentan dicha patología 37/64 (57,8%). Se agrupan los neuroalergenos en: ácaros, polenes, hongos y epitelios de animales, y los alergenios alimentarios en: cereales, leche, huevo, carnes, pescado, marisco, frutas, frutos secos, verduras y legumbres.

6.2.3.1.COMPARACIÓN EN LOS RESULTADOS DEL PRICK ENTRE LOS GRUPOS CONTROL Y EXPERIMENTAL.

Se valoran los resultados del PRICK como negativos: -, débilmente positivos: +,++ y positivos \geq +++ . Se comparan los resultados del PRICK entre los grupos control (sano y con alergia respiratoria) y experimental (D.A. con o sin A.R.), recogiendo los resultados en la tabla siguiente 6-15.

Tabla 6-15:

	PRICK	CONTROL SANO	D.A.	CONTROL RESPIRAT.	D.A.+RESP.	
ACAROS	-	7 (100%)	18 (66,6%)	1 (12,5%)	10 (27%)	$\chi^2=34,7802$
	+,++	0	3 (11,1%)	0	0	P=0,0026
	\geq +++	0	6 (22,2%)	7 (87,5%)	27 (72,9%)	V=0,3830
POLENES	-	7 (100%)	24 (88,8%)	7 (87,5%)	27 (72,9%)	$\chi^2=14,0774$
	+,++	0	1 (3,7%)	0	4 (10,8%)	N.S.
	\geq +++	0	2 (7,4%)	1 (12,5%)	6 (16,2%)	
HONGOS	-	7 (100%)	23 (85,1%)	7 (87,5%)	28 (75,6%)	$\chi^2=8,6052$
	+,++	0	1 (3,7%)	0	5 (13,5%)	N.S.
	\geq +++	0	3 (11,1%)	1 (12,5%)	4 (10,8%)	
EPITELIOS	-	7 (100%)	23 (85,1%)	6 (75%)	27 (72,9%)	$\chi^2=6,4616$
	+,++	0	2 (7,4%)	1 (12,5%)	5 (13,5%)	N.S.
	\geq +++	0	2 (7,4%)	1 (12,5%)	5 (13,5%)	
CEREALES	-	7 (100%)	24 (88,8%)	8 (100%)	28 (75,6%)	$\chi^2=12,4810$
	+,++	0	0	0	3 (8,1%)	N.S.
	\geq +++	0	3 (11,1%)	0	6 (16,2%)	
LECHE	-	7 (100%)	22 (81,4%)	8 (100%)	28 (75,6%)	$\chi^2=10,4944$
	+,++	0	1 (3,7%)	0	7 (18,9%)	N.S.
	\geq +++	0	4 (14,8%)	0	2 (5,4%)	
HUEVO	-	7 (100%)	16 (59,2%)	6 (75%)	27 (72,9%)	$\chi^2=14,0844$
	+,++	0	2 (7,4%)	2 (25%)	2 (5,4%)	N.S.
	\geq +++	0	9 (33,3%)	0	8 (21,6%)	

	PRICK	CONTROL SANO	D.A.	CONTROL RESPIRAT.	D.A.+RESP.	
CARNES	-	7 (100%)	26 (96,2%)	8 (100%)	35 (94,5%)	$\chi^2=0,8546$
	+,++	0	1 (3,7%)	0	2 (5,4%)	N.S.
	\geq +++	0	0	0	0	
PESCADO	-	7 (100%)	26 (96,2%)	8 (100%)	32 (86,4%)	$\chi^2=3,3571$
	+,++	0	0	0	0	N.S.
	\geq +++	0	1 (3,7%)	0	5 (13,5%)	
MARISCO	-	7 (100%)	26 (96,2%)	8 (100%)	33 (89,1%)	$\chi^2=6,6298$
	+,++	0	0	0	2 (5,4%)	N.S.
	\geq +++	0	1 (3,7%)	0	2 (5,4%)	
FRUTAS	-	7 (100%)	21 (77,7%)	8 (100%)	30 (81%)	$\chi^2=8,3128$
	+,++	0	2 (7,4%)	0	5 (13,5%)	N.S.
	\geq +++	0	4 (14,8%)	0	2 (5,4%)	
FRUTOS SECOS	-	7 (100%)	18 (66,6%)	8 (100%)	20 (54%)	$\chi^2=14,8929$
	+,++	0	2 (7,4%)	0	6 (16,2%)	N.S.
	\geq +++	0	6 (22,2%)	0	11 (29,7%)	
VERDURAS	-	7 (100%)	19 (70,3%)	8 (100%)	21 (56,7%)	$\chi^2=16,6171$
	+,++	0	3 (11,1%)	0	5 (13,5%)	N.S.
	\geq +++	0	5 (18,5%)	0	11 (29,7%)	
LEGUMBRES	-	7 (100%)	24 (88,8%)	4 (50%)	34 (91,8%)	$\chi^2=20,2385$
	+,++	0	0	3 (37,5%)	2 (5,4%)	N.S.
	\geq +++	0	3 (11,1%)	1 (12,5%)	1 (2,7%)	

En la tabla se puede apreciar, que el grupo de niños sanos no presenta ninguna positividad tanto a neuroalergenos como a alérgenos alimentarios, a diferencia del otro grupo control con enfermedad respiratoria (asma y/o rinitis) que en un porcentaje muy alto, del 87,5%, presentan resultados positivos para los ácaros del polvo. En el grupo de niños con dermatitis atópica pura el porcentaje de positivos a los ácaros es sólo del 22%, mientras que si además presentan patología respiratoria se eleva al 72,9%, relación que es estadísticamente significativa ($p=0,0026$), observando un grado de asociación de 0,38.

Para los demás alérgenos, las diferencias no son significativas.

6.2.3.2.COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL RAST ENTRE LOS GRUPOS CONTROL Y EXPERIMENTAL.

Los resultados del RAST se agrupan en negativo: clase 0, débilmente positivo: clase 1,2 y positivo: clase 3,4,5,6.

Se comparan los resultados del RAST entre el grupo control (sano y con alergia respiratoria) y experimental (D.A. con o sin A.R.), recogiendo los resultados en la tabla 6-16.

Tabla 6-16

	RAST	CONTROL SANO	D.A.	CONTROL RESPIRATO.	D.A.+RESPI	
ACAROS	0	7 (100%)	18 (66,6%)	1 (12,5%)	8 (21,6%)	$\chi^2=36,1703$
	1,2	0	4 (14,8%)	0	4 (10,8%)	P=0,0067
	3,4,5,6	0	5 (18,5%)	7 (87,5%)	25 (67,5%)	V=0,6766
POLENES	0	0	1 (3,7%)	0	6 (16,2%)	$\chi^2=3,4945$
	1,2	0	2 (7,4%)	0	3 (8,1%)	N.S.
	3,4,5,6	0	1 (3,7%)	1 (12,5%)	4 (10,8%)	
HONGOS	0	0	2 (7,4%)	2 (25%)	4 (10,8%)	$\chi^2=1,8133$
	1,2	0	2 (7,4%)	0	2 (5,4%)	N.S:
	3,4,5,6	0	1 (3,7%)	1 (12,5%)	3 (8,1%)	
EPITELIOS	0	0	1 (3,7%)	2 (25%)	7 (18,9%)	$\chi^2=5,8500$
	1,2	0	1 (3,7%)	0	1 (2,7%)	N.S.
	3,4,5,6	0	0	0	0	
CEREALES	0	0	1 (3,7%)	0	5 (13,5%)	$\chi^2=1,5866$
	1,2	0	2 (7,4%)	0	3 (8,1%)	N.S:
	3,4,5,6	0	1 (3,7%)	0	2 (5,4%)	
LECHE	0	7 (100%)	22 (81,4%)	8 (100%)	26 (70,2%)	$\chi^2=6,5948$
	1,2	0	5 (18,5%)	0	9 (24,3%)	N.S..
	3,4,5,6	0	0	0	0	
HUEVO	0	7 (100%)	16 (59,2%)	8 (100%)	25 (67,5%)	$\chi^2=13,57752$
	1,2	0	7 (25,9%)	0	9 (24,3%)	N.S.
	3,4,5,6	0	4 (14,8%)	0	2 (5,4%)	

	RAST	CONTROL SANO	D.A.	CONTROL RESPIRATO.	D.A.+RESPI	
CARNES	0	0	2 (7,4%)	0	2 (5,4%)	
	1,2	0	0	0	0	
	3,4,5,6	0	0	0	0	
PESCADO	0	0	0	0	0	$\chi^2=0,7500$
	1,2	0	2 (7,4%)	0	3 (8,1%)	N.S.
	3,4,5,6	0	0	0	1 (2,7%)	
MARISCO	0	0	0	0	1 (2,7%)	$\chi^2=0,4444$
	1,2	0	0	0	0	N.S.
	3,4,5,6	0	1 (3,7%)	0	2 (5,4%)	
FRUTAS	0	0	2 (7,4%)	0	5 (13,5%)	$\chi^2=5,1004$
	1,2	0	2 (7,4%)	0	3 (8,1%)	N.S.
	3,4,5,6	0	2 (7,4%)	0	0	
FRUTOS SECOS	0	0	3 (11,1%)	0	7 (18,9%)	$\chi^2=3,5092$
	1,2	0	1 (3,7%)	0	6 (16,2%)	N.S.
	3,4,5,6	0	3 (11,1%)	0	4 (10,8%)	
VERDURAS	0	0	0	0	7 (18,9%)	$\chi^2=12,2222$
	1,2	0	1 (3,7%)	0	6 (16,2%)	p=0,0066
	3,4,5,6	0	5 (18,5%)	0	1 (2,7%)	V=0,7817
LEGUMBRES	0	0	1 (3,7%)	2 (25%)	3 (8,1%)	$\chi^2=10,6944$
	1,2	0	0	1 (12,5%)	1 (2,7%)	N.S.
	3,4,5,6	0	3 (11,1%)	0	0	

Igual que ocurría con el PRICK, en el grupo control de niños sanos no existe ninguna positividad, mientras que en el control de niños con clínica respiratoria, el porcentaje de positivos frente a ácaros es del 87,5%. En el grupo experimental el número de positivos a los ácaros es muy superior, al igual que ocurre con el PRICK, cuando los pacientes además de dermatitis atópica presentan clínica respiratoria, existiendo una relación estadísticamente significativa ($p=0,006$), siendo el grado de asociación entre RAST a ácaros y la pertenencia a un grupo, de 0,67. Para el resto de neumoaergenos no encontramos relación estadísticamente significativa. Para los alérgenos alimentarios encontramos relación estadísticamente

significativa unicamente en el grupo de las verduras, siendo el porcentaje de positivos superior en el caso de pacientes con dermatitis atópica pura ($p=0,006$), con un grado de asociación de 0,78.

6.2.3.3.COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL PATCH-TEST ENTRE LOS GRUPOS CONTROL Y EXPERIMENTAL.

La prueba del parche, PATCH test, se valora como negativa: - e Irritativa, y positiva: +, ++.

Se comparan los resultados del PATCH entre el grupo control (sano y con alergia respiratoria) y experimental (D.A. con o sin A.R.), recogiendo los resultados en la tabla 6-17.

Tabla 6-17:

	PATCH	CONTROL SANO	D.A. PURA	CONTROL RESPIRAT.	D.A.+RESPI.	
ACAROS	NEGATIVO	7 (100%)	22 (81,4%)	8 (100%)	26 (70,2%)	$\chi^2=10,42239$
	POSITIVO	0	5 (18,5%)	0	11 (29,7%)	N.S.
POLENES	NEGATIVO	7 (100%)	26 (96,2%)	8 (100%)	33 (89,1%)	$\chi^2=6,3105$
	POSITIVO	0	1 (3,7%)	0	4 (10,8%)	N.S.
HONGOS	NEGATIVO	7 (100%)	21 (77,7%)	8 (100%)	34 (91,8%)	$\chi^2=9,3318$
	POSITIVO	0	6 (22,2%)	0	3 (8,1%)	N.S.
EPITELIOS	NEGATIVO	7 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	36 (97,2%)	$\chi^2=2,8340$
	POSITIVO	0	0	0	1 (2,7%)	N.S.
CEREALES	NEGATIVO	7 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	36 (97,2%)	$\chi^2=4,5975$
	POSITIVO	0	0	0	1 (2,7%)	N.S.
LECHE	NEGATIVO	7 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	37 (100%)	$\chi^2=3,2833$
	POSITIVO	0	0	0	0	N.S.
HUEVO	NEGATIVO	7 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	36 (97,2%)	$\chi^2=3,1327$
	POSITIVO	0	0	0	1 (2,7%)	N.S.
CARNES	NEGATIVO	0	0	0	4 (10,8%)	
	POSITIVO	0	0	0	0	

	PATCH	CONTROL SANO	D.A. PURA	CONTROL RESPIRAT.	D.A.+RESPI.	
PESCADO	NEGATIVO	7 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	37 (100%)	$\chi^2=1,6174$
	POSITIVO	0	0	0	0	N.S.
MARISCO	NEGATIVO	0	1 (3,7%)	0	5 (13,5%)	
	POSITIVO	0	0	0	0	
FRUTAS	NEGATIVO	0	6 (22,2%)	0	7 (18,9%)	$\chi^2=1,2638$
	POSITIVO	0	0	0	0	N.S.
FRUTOS SECOS	NEGATIVO	7 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	34 (91,8%)	$\chi^2=5,6660$
	POSITIVO	0	0	0	2 (5,4%)	N.S.
VERDURAS	NEGATIVO	0	6 (22,2%)	0	15 (40,5%)	
	POSITIVO	0	0	0	0	
LEGUMBRES	NEGATIVO	7 (100%)	27 (100%)	8 (100%)	37 (100%)	$\chi^2=0,8541$
	POSITIVO	0	0	0	0	N.S.

Coincidiendo con los resultados del PRICK y del RAST, no se observa ninguna prueba positiva en el grupo control sano, a diferencia de las otras pruebas en este caso no existen resultados positivos para el grupo control con patología respiratoria tanto con los neuroalergenos como con los alergenos alimentarios, el porcentaje de positividades más alto lo encontramos en el grupo experimental afecto de dermatitis atópica y patología respiratoria, sobretodo para el grupo de neuroalergenos, si bien no observamos relación estadísticamente significativa entre las variables.

6.2.3.4. DIFERENCIAS ETIOLOGICAS SEGÚN CLÍNICA RESPIRATORIA:

Se valoran conjuntamente los resultados obtenidos en PRICK, RAST y PATCH, y se agrupan las sensibilizaciones a neumolergenos, alergenos alimentarios o sensibilización mixta. En la siguiente tabla 6-18 se recogen los resultados.

Tabla 6-18

	D.A.	CONTROL RESPIRATORIO	DA+RESPIRAT	
NO SENSIBILI	8 (29,6%)	0	4 (10,8%)	$\chi^2=20,6398$ P=0,0021 V=0,3785
INHALANTES	3 (11,1%)	7 (87,5%)	14 (37,8%)	
ALIMENTOS	6 (22,2%)	1 (12,5%)	4 (10,8%)	
MIXTA	10 (37%)	0	15 (40,5%)	

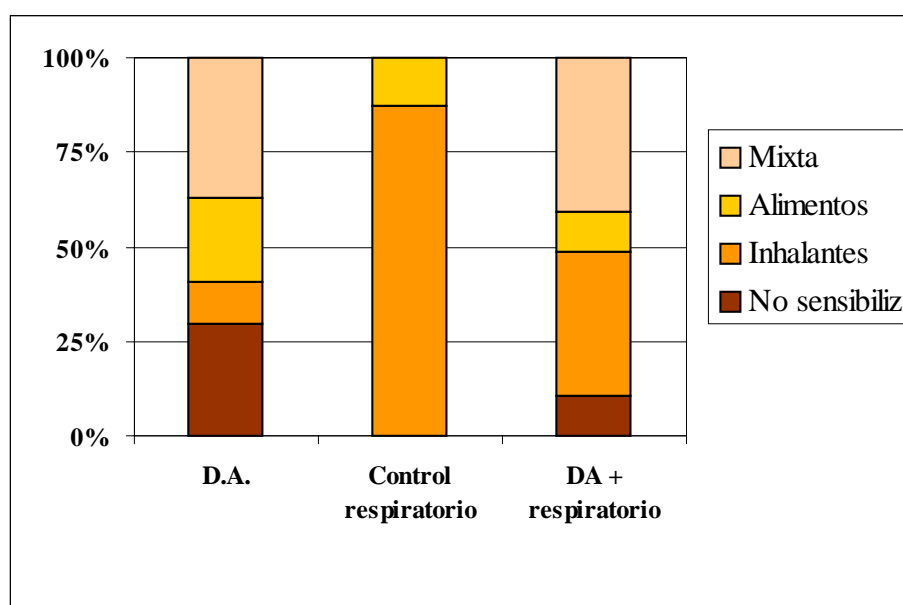


Gráfico 6-2

Tanto en el gráfico como en la tabla, se puede apreciar que existen diferencias significativas entre los grupos.

Existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0021$), si se comparan los resultados obtenidos entre el grupo control con patología respiratoria y el grupo experimental, observando en el grupo control con patología respiratoria un claro predominio de sensibilización a neuroalergenos (87,5%), mientras que en el grupo con dermatitis atópica pura el grupo con sensibilización mixta es el más numeroso (37%) seguido de la sensibilización alimentaria, por último en el grupo con dermatitis y alergia respiratoria

prácticamente la mitad (40,5%) tienen sensibilización mixta y un porcentaje similar (37,8%) tienen sensibilización a neuroalergenos. Existe un grado de asociación de las dos variables de 0,378.

6.2.4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS EN LOS GRUPOS DE EDAD

Se divide a los pacientes en tres grupos de edad, dicha división se realiza siguiendo las tres fases que presenta la dermatitis atópica con los cambios característicos de cada una según la edad, dermatitis atópica del lactante (hasta 24 meses), infantil (de 24 meses a 10 años) y adolescencia (más de 10 años). El objetivo es valorar si existen diferencias etiológicas según la edad.

6.2.4.1. DIFERENCIAS EN LOS RESULTADOS DEL PRICK-RAST-PATCH SEGÚN LA EDAD EN EL GRUPO CON D.A. PURA.

En la siguiente tabla 6-19 se muestran los resultados positivos obtenidos en la prueba del PRICK ($\geq+++$), RAST (≥ 3) y PATCH (+,++) para cada una de las edades.

Tabla 6-19

		< 2 AÑOS	2-10 AÑOS	> 10 AÑOS	
ACAROS	PRICK $\geq+++$	0	5 (35,7%)	1 (33,3%)	N.S.
	RAST ≥ 3	1 (10%)	4 (28,5%)	0	N.S.
	PATCH +	1 (10%)	4 (28,5%)	0	N.S.
POLENES	PRICK $\geq+++$	0	0	2 (66,6%)	P=0,005
	RAST ≥ 3	0	0	1 (50%)	N.S.
	PATCH +	0	1 (7,1%)	0	N.S.
HONGOS	PRICK $\geq+++$	0	1 (7,1%)	2 (66,6%)	P=0,034
	RAST ≥ 3	0	0	1 (50%)	N.S.
	PATCH+	0	5 (35,7%)	1 (33,3%)	N.S.
EPITELIOS	PRICK $\geq+++$	0	2 (14,3%)	0	N.S.
	RAST ≥ 3	0	0	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.
CEREALES	PRICK $\geq+++$	0	2 (14,2%)	1 (33,3%)	N.S.
	RAST ≥ 3	0	1 (33,3%)	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.

		< 2 AÑOS	2-10 AÑOS	> 10 AÑOS	
LECHE	PRICK \geq +++	1 (10%)	3 (21,4%)	0	N.S.
	RAST \geq 3	0	0	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.
HUEVO	PRICK \geq +++	6 (60%)	3 (21,4%)	0	N.S.
	RAST \geq 3	3 (30%)	1 (7,1%)	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.
CARNES	PRICK \geq +++	0	0	0	N.S.
	RAST \geq 3	0	0	0	
	PATCH +				
PESCADO	PRICK \geq +++	0	1 (7,1%)	0	N.S.
	RAST \geq 3	0	0	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.
MARISCO	PRICK \geq +++	0	1 (7,1%)	0	N.S.
	RAST \geq 3	0	1 (100%)	0	
	PATCH +	0	0	0	
FRUTAS	PRICK \geq +++	0	3 (21,4%)	1 (33,3%)	N.S.
	RAST \geq 3	0	2 (66,7%)	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.
FRUTOS SECOS	PRICK \geq +++	1 (10%)	4 (30,8%)	1 (33,3%)	N.S.
	RAST \geq 3	0	2 (50%)	1 (50%)	N.S.
	PATCH +	0	0	0	
VERDURAS	PRICK \geq +++	1 (10%)	3 (21,4%)	1 (33,3%)	N.S.
	RAST \geq 3	2 (100%)	3 (100%)	0	P=0,049
	PATCH +	0	0	0	
LEGUMBRES	PRICK \geq +++	0	2 (14,2%)	1 (33,3%)	N.S.
	RAST \geq 3	0	2 (100%)	1 (100%)	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.

Se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los resultados del PRICK en los diferentes grupos de edad, tanto para los polenes como para los hongos, pudiéndose apreciar que el porcentaje de positivos es superior en el grupo de adolescencia, en el caso del RAST se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el caso de las verduras. No se aprecia ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edad para la prueba del parche. Sin embargo el significado de estas cifras es incierto, dado el escaso número de casos en que las pruebas han sido positivas.

6.2.4.2. DIFERENCIAS EN LOS RESULTADOS DEL PRICK-RAST-PATCH SEGÚN LA EDAD EN EL GRUPO CON D.A.+A.R.

En la siguiente tabla 6-20 se recogen los resultados positivos en las pruebas de PRICK, RAST y PATCH según la edad en el grupo con D.A. más A.R.

Tabla 6-20

		< 2 AÑOS	2-10 AÑOS	> 10 AÑOS	
ACAROS	PRICK ≥+++	1 (20%)	14 (73,7%)	12 (92,4%)	p=0,0220
	RAST ≥ 3	1 (20%)	13 (68,5%)	11 (84,7%)	N.S.
	PATCH +	0	9 (47,4%)	2 (15,4%)	N.S.
POLENES	PRICK ≥+++	0	3 (15,8%)	3 (23,1%)	N.S.
	RAST ≥ 3	0	3 (33,3%)	1 (25%)	N.S.
	PATCH +	0	4 (21,1%)	0	N.S.
HONGOS	PRICK ≥+++	0	2 (10,5%)	2 (15,4%)	N.S.
	RAST ≥ 3	0	1 (25%)	2 (40%)	N.S.
	PATCH+	0	3 (15,8%)	0	N.S.
EPITELIOS	PRICK ≥+++	0	3 (15,8%)	2 (15,4%)	N.S.
	RAST ≥ 3	0	0	0	N.S.
	PATCH +	0	1 (5,3%)	0	N.S.
CEREALES	PRICK ≥+++	0	4 (21,1%)	2 (15,4%)	N.S.
	RAST ≥ 3	0	2 (28,6%)	0	N.S.
	PATCH +	0	1 (5,3%)	0	N.S.
LECHE	PRICK ≥+++	1 (20%)	1 (5,3%)	0	P=0,056 T.S.
	RAST ≥ 3	0	0	0	
	PATCH +	0	0	0	N.S.
HUEVO	PRICK ≥+++	3 (60%)	5 (26,3%)	0	N.S.
	RAST ≥ 3	1 (20%)	1 (5,6%)	0	P=0,031
	PATCH +	0	1 (5,3%)	0	N.S.
CARNES	PRICK ≥+++	0	0	0	N.S.
	RAST ≥ 3	0	0	0	
	PATCH +	0	0	0	
PESCADO	PRICK ≥+++	1 (25%)	3 (15,8%)	0	N.S.
	RAST ≥ 3	1 (100%)	0	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.
MARISCO	PRICK ≥+++	0	2 (10,5%)	0	N.S.
	RAST ≥ 3	0	2 (66,7%)	0	
	PATCH +	0	0	0	
FRUTAS	PRICK ≥+++	0	2 (10,5%)	0	N.S.
	RAST ≥ 3	0	0	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	

		< 2 AÑOS	2-10 AÑOS	> 10 AÑOS	
FRUTOS SECOS	PRICK \geq +++	0	8 (42,1%)	3 (23,1%)	N.S.
	RAST \geq 3	0	4 (36,4%)	0	N.S.
	PATCH +	0	2 (10,6%)	0	N.S.
VERDURAS	PRICK \geq +++	2 (40%)	6 (31,6%)	3 (23,1%)	N.S.
	RAST \geq 3	0	1 (11,1%)	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	
LEGUMBRES	PRICK \geq +++	1 (20%)	0	0	N.S.
	RAST \geq 3	0	0	0	N.S.
	PATCH +	0	0	0	N.S.

Se observa que en el caso de los ácaros, existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados del PRICK en los diferentes grupos de edad. Se aprecia que el 92,4% de los pacientes de más de 10 años presentan PRICK \geq 3, disminuyendo el porcentaje al 73,7% en los del grupo de la infancia, siendo del 20% en el grupo de lactante. En el resto de neumoaergenos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad.

Con los alergenios alimentarios encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad para el RAST del huevo. Se puede apreciar en el caso de la leche una tendencia a la significación para los resultados del PRICK y los diferentes grupos de edad. Observándose tanto en el caso del huevo como el de la leche, un mayor número de resultados positivos en el grupo de lactante.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la prueba del parche.

6.2.4.3.DIFERENCIAS ETIOLÓGICAS ENTRE LOS GRUPOS DE EDAD.

Se valora conjuntamente los resultados obtenidos en PRICK, RAST y PATCH, y se agrupan las sensibilizaciones a neumolergenios, alergenios alimentarios o sensibilización mixta.

Se valoran las diferencias según la edad, los datos quedan recogidos en la siguiente tabla:

Tabla 6-21

	< 24 meses			24 meses -10 años			> 10 años		
	A.R.	D.A.	D.A.+A.R.	A.R.	D.A.	D.A.+A.R.	A.R.	D.A.	D.A+A.R.
No sensi.	0	3 (30%)	2 (40%)	0	4 (28,6%)	2 (10,5%)	0	1 (33,3%)	0
Neumo.	0	1 (10%)	0	4 (100%)	2 (14,3%)	4 (21%)	3 (100%)	0	10 (77%)
Alimen	1 (100%)	5 (50%)	2 (40%)	0	1 (7,1%)	2 (10,5%)	0	0	0
Mixta	0	1 (10%)	1 (20%)	0	7 (50%)	11 (58%)	0	2 (66,7%)	3 (23%)

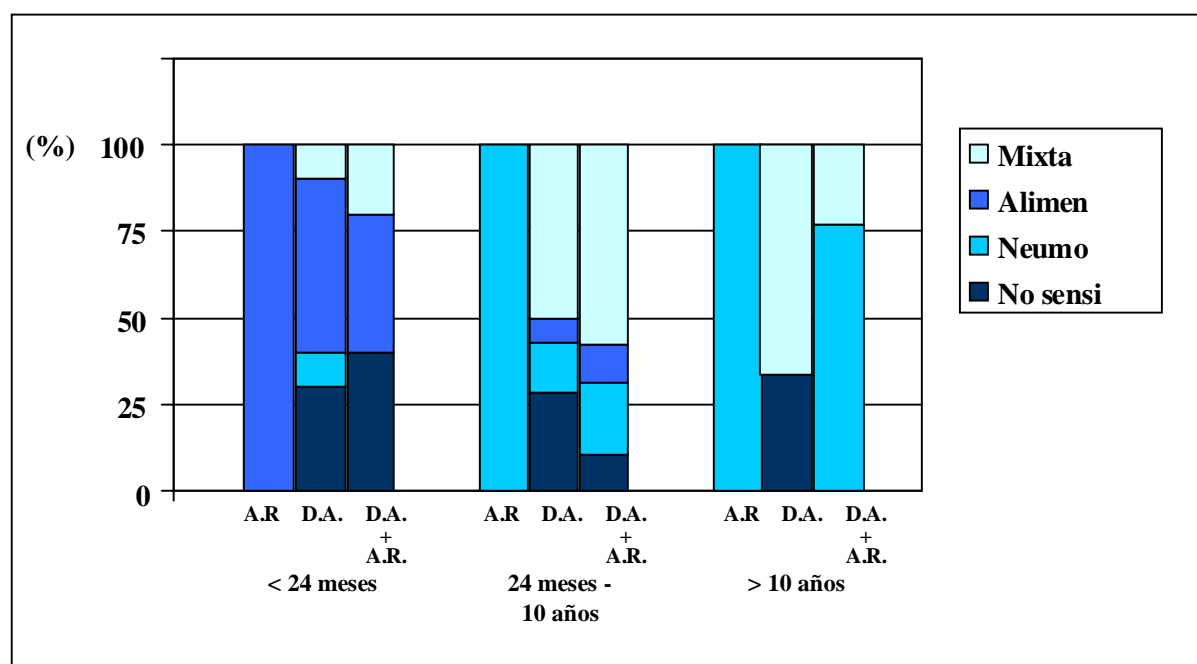


Gráfico 6-3:

En la tabla y en el gráfico se aprecian las diferencias entre los grupos de edad

Se puede apreciar que en el grupo control con alergia respiratoria, existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$), entre los diferentes grupos de edad y la sensibilización, observándose que el 100% de los pacientes de menos de 24 meses presentan sensibilización a alimentos, mientras que por encima de los 24 meses todos los pacientes presentan sensibilización a neuroalergenos, observándose entre la variable edad y la sensibilización un grado de asociación máximo siendo la V de Cramer de 1, lo que denota una absoluta dependencia entre las variables.

En el grupo de pacientes con D.A. pura, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la sensibilización, si bien se puede observar un predominio de sensibilización a alimentos en el grupo de menos de 24 meses, mientras que en los pacientes de más de 24 meses predomina la sensibilización mixta.

En el grupo con D.A. más alergia respiratoria (A.R.) se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0011$), entre los grupos de edad y la sensibilización, apreciándose al igual que ocurre en los grupos anteriores, un predominio de sensibilización a alimentos en el grupo de menos de 2 años, mientras que en el grupo de 2-10 años el porcentaje más elevado corresponde a sensibilización mixta, predominando en el grupo de más de 10 años la sensibilización a inhalantes. Existe entre la variable edad y la sensibilización un grado de asociación intermedio con una V de Cramer de 0,54.

6.2.5. CORRELACIÓN ENTRE RESPUESTA INMEDIATA (PRICK Y/O RAST) Y RESPUESTA TARDÍA (PATCH) EN LOS PACIENTES CON D.A.

Las siguientes tablas 6-22 y 6-23 muestran las correlaciones entre los resultados de las pruebas de PRICK y RAST, que expresan la respuesta de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE, con los resultados del PATCH, que expresan la respuesta de hipersensibilidad retardada, en todos los pacientes afectados de D.A.. Se tienen en cuenta como resultados positivos en la prueba cutánea si es igual o superior a +++ , y en RAST si es igual

o superior a clase 3. La prueba de PATCH se considera negativa si es – o irritativa y positiva a partir de una +.

Tabla 6-22 CORRELACIÓN ENTRE RESULTADOS DE PRICK Y PATCH.

	PATCH	PRICK NEGATIVO	PRICK POSITIVO	
ACAROS	NEGATIVO	28 (43,8%)	20 (31,3%)	$\chi^2=7,5281$ p=0,0060 Phi=0,3429
	POSITIVO	3 (4,7%)	13 (20,3%)	
POLENES	NEGATIVO	52 (81,3%)	7 (10,9%)	$\chi^2=0,2789$ N.S.
	POSITIVO	4 (6,3%)	1 (1,6%)	
HONGOS	NEGATIVO	51 (79,7%)	4 (6,3%)	$\chi^2=5,3923$ p=0,0202 Phi=0,2902
	POSITIVO	6 (9,4%)	3 (4,7%)	
EPITELIOS	NEGATIVO	56 (87,5%)	7 (10,9%)	$\chi^2=0,1247$ N.S.
	POSITIVO	1 (1,6%)	0	
CEREALES	NEGATIVO	55 (85,9%)	8 (12,5%)	$\chi^2=6,2081$ p=0,012 Phi=0,3114
	POSITIVO	0	1 (1,6%)	
LECHE	NEGATIVO	58 (90,6%)	6 (9,4%)	
	POSITIVO	0	0	
HUEVO	NEGATIVO	47 (73,4%)	16 (25%)	$\chi^2=2,8085$ N.S.
	POSITIVO	0	1 (1,6%)	
CARNES	NEGATIVO	0	0	
	POSITIVO	0	0	
PESCADO	NEGATIVO	59 (92,2%)	5 (7,8%)	
	POSITIVO	0	0	
MARISCO	NEGATIVO	61 (95,3%)	3 (4,7%)	
	POSITIVO	0	0	
FRUTAS	NEGATIVO	58 (90,6%)	6 (9,4%)	
	POSITIVO	0	0	
FRUTOS SECOS	NEGATIVO	47 (73,4%)	15 (23,4%)	$\chi^2=5,7077$ p=0,0168 Phi=0,2986
	POSITIVO	0	2 (3,1%)	

	PATCH	PRICK NEGATIVO	PRICK POSITIVO	
VERDURAS	NEGATIVO	48 (75%)	16 (25%)	
	POSITIVO	0	0	
LEGUMBRES	NEGATIVO	60 (93,8%)	4 (6,3%)	
	POSITIVO	0	0	

En el grupo de los neumoalergenos, se observa correlación entre los resultados del PRICK y PATCH, para el grupo de los ácaros, con un índice de correlación de 0,34, también en el grupo de los hongos encontramos correlación, siendo el grado de asociación entre las dos variables de 0,29.

Entre los alérgenos alimentarios, se encuentra correlación en el grupo de los cereales y de los frutos secos, con un índice de correlación de 0,31 y 0,29 respectivamente.

En el resto de pruebas no encontramos significación estadística. En algunos grupos no se puede realizar prueba estadística por falta de resultados en todos los grupos.

Tabla 6-23 CORRELACION ENTRE RESULTADOS DE RAST Y PATCH:

	PATCH	RAST NEGATIVO	RAST POSITIVO	
ACAROS	NEGATIVO	29 (45,3%)	19 (29,7%)	$\chi^2=4,0993$ p=0,0429 Phi=0,2530
	POSITIVO	5 (7,8%)	11 (17,2%)	
POLENES	NEGATIVO	56 (87,5%)	3 (4,7%)	$\chi^2=7,8020$ p=0,0052 Phi=0,3491
	POSITIVO	3 (4,7%)	2 (3,1%)	
HONGOS	NEGATIVO	53 (82,8%)	2 (3,1%)	$\chi^2=4,5597$ p=0,0327 Phi=0,2669
	POSITIVO	7 (10,9%)	2 (3,1%)	

	PATCH	PRICK NEGATIVO	PRICK POSITIVO	
EPITELIOS	NEGATIVO	63 (98,4%)	0	
	POSITIVO	1 (1,6%)	0	
CEREALES	NEGATIVO	60 (93,8%)	3 (4,7%)	$\chi^2=0,0499$ N.S.
	POSITIVO	1 (1,6%)	0	
LECHE	NEGATIVO	64 (100%)	0	
	POSITIVO	0	0	
HUEVO	NEGATIVO	58 (90,6%)	5 (7,8%)	$\chi^2=9,8201$ p=0,0017 Phi=0,3917
	POSITIVO	0	1 (1,6%)	
CARNES	NEGATIVO	0	0	
	POSITIVO	0	0	
PESCADO	NEGATIVO	63 (98,4%)	1 (1,6%)	
	POSITIVO	0	0	
MARISCO	NEGATIVO	61 (95,3%)	3 (4,7%)	
	POSITIVO	0	0	
FRUTAS	NEGATIVO	62 (96,9%)	2 (3,1%)	
	POSITIVO	0	0	
FRUTOS SECOS	NEGATIVO	57 (89,1%)	5 (7,8%)	$\chi^2=16,8110$ p=0,00004 Phi=0,512
	POSITIVO	0	2 (3,1%)	
VERDURAS	NEGATIVO	58 (90,6%)	6 (9,4%)	
	POSITIVO	0	0	
LEGUMBRES	NEGATIVO	61 (95,3%)	3 (4,7%)	
	POSITIVO	0	0	

Se valoran las correlaciones entre los resultados del RAST y PATCH, pudiéndose observar que, en el grupo de neuroalergenos existe correlación entre los resultados del RAST y PATCH para los ácaros, polenes y hongos, con un grado de correlación de 0,25 para los ácaros, 0,34 para los pólenes y 0,26 para los hongos.

Entre los alérgenos alimentarios se obtiene correlación entre los resultados del RAST y PATCH, en el grupo del huevo y de los frutos secos, siendo el grado de correlación obtenido de 0,39 para el huevo y llegando a 0,51 en el caso de los frutos secos.

En el resto de grupos en los que se ha podido realizar prueba estadística no se ha encontrado relación estadísticamente significativa.

6.2.6. VALORES COINCIDENTES PRICK-RAST-PATCH EN EL GRUPO DE PACIENTES CON D.A. (CON O SIN ALERGIA RESPIRATORIA)

Con el fin de constatar la concordancia de las pruebas realizadas se ha procedido a la recategorización de los resultados PRICK, RAST y PATCH. El proceso de reagrupación empieza con la categorización en positivo o negativo de las tres pruebas. Una vez asignado el valor 1 ó 0 a la prueba, unimos los tres dígitos y obtenemos como resultado la concordancia entre las pruebas. Correspondiendo el primer dígito al resultado del PRICK, el segundo al RAST y el tercero al PATCH. Los valores se recogen en la tabla 6-24.

Tabla 6-24

	000	001	010	011	100	101	110	111
ACARO	26(40,6%)	3 (4,7%)	2 (3,1%)	0	3 (4,7%)	2 (3,1%)	17(26,6%)	11(17,2%)
POLEN	52(81,3%)	3 (4,7%)	0	1 (1,6%)	4 (6,3%)	0	3 (4,7%)	1 (1,6%)
HONGO	50(78,1%)	6 (9,4%)	1 (1,6%)	0	3 (4,7%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	2 (3,1%)
EPITELIO	56(87,5%)	1 (1,6%)	0	0	7 (10,9%)	0	0	0
CEREAL	55(85,9%)	0	0	0	5 (7,8%)	1 (1,6%)	3 (4,7%)	0
LECHE	58(90,6%)	0	0	0	6 (9,4%)	0	0	0
HUEVO	47(73,4%)	0	0	0	11(17,2%)	0	5 (7,8%)	1 (1,6%)
CARNE	0	0	0	0	0	0	0	0
PESCADO	60(93,8%)	0	0	0	3 (4,7%)	0	1 (1,6%)	0
MARISCO	61(95,3%)	0	1 (1,6%)	0	0	0	2 (3,1%)	0

FRUTA	58(90,6%)	0	0	0	4 (6,3%)	0	2 (3,1%)	0
FRUTO SECO	46(71,9%)	0	2 (3,1%)	0	11(17,2%)	0	3 (4,7%)	2 (3,1%)
VERDURA	47(73,4%)	0	2 (3,1%)	0	11(17,2%)	0	4 (6,3%)	0
LEGUMBRE	60(93,8%)	0	0	0	1 (1,6%)	0	3 (4,7%)	0

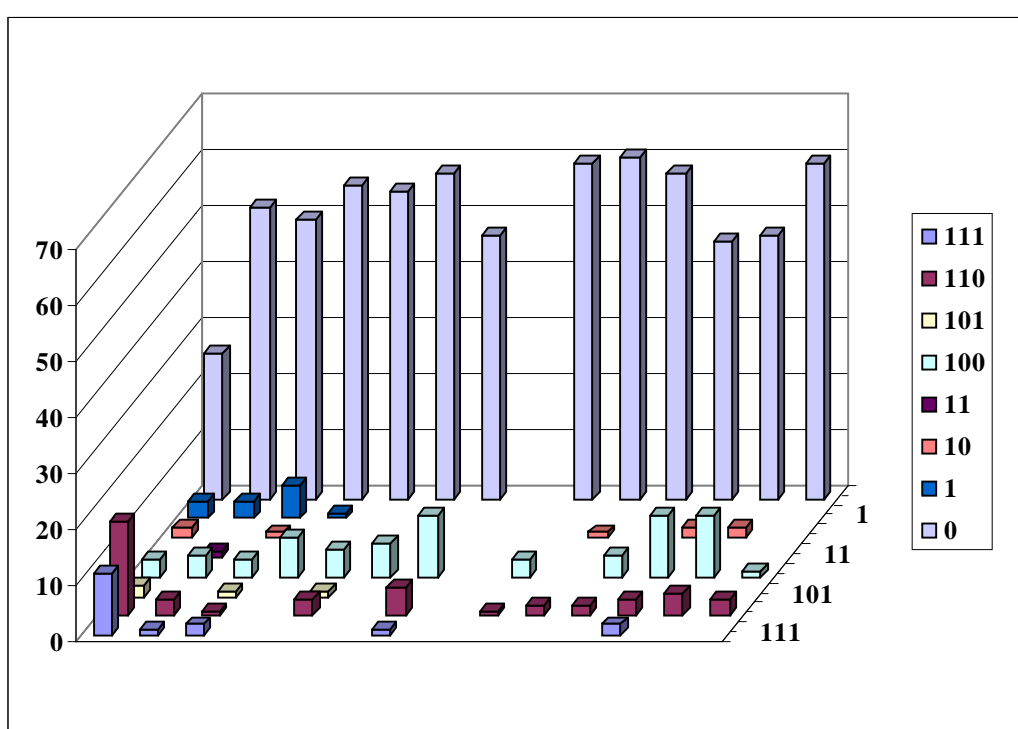


Gráfico 6-4

Tanto en la tabla como en el gráfico se recogen los valores coincidentes PRICK-RAST-PATCH en los pacientes con D.A.

Valorando globalmente los resultados en las pruebas de PRICK-RAST-PATCH con resultados positivos o negativos, se obtiene tal como muestra la tabla 6-24, una mayoría de valores coincidentes en el caso de que las tres pruebas son negativas. Cuando sólo una de las tres pruebas es positiva, predomina el PRICK, existiendo valores en todos los grupos de alérgenos menos en el grupo de la carne que no dió ningún resultado y en el caso del marisco. Son escasos los casos en que sólo la prueba del RAST es positiva, existiendo en el caso de los ácaros, hongos, marisco, fruto seco y verdura, por último los casos en que solamente la

prueba del PATCH es positiva es menos numeroso y únicamente se observa en el caso de los neumoaergenos, principalmente en el caso de los hongos, donde existen 6 casos, quizá sea debido a que con los hongos en el caso del PRICK son frecuentes los resultados falsamente negativos.

Se observa que el porcentaje de valores coincidentes positivos entre PRICK-RAST-PATCH varia según el grupo de alergenos, siendo el de los ácaros el que presenta mayor número de resultados coincidentes (11 casos, 17,2%); en los hongos existen 2 casos (3,1%); en los polenes sólo un sujeto y no se evidencia ningún caso en los epitelios. En el grupo de los alergenos alimentarios únicamente existen valores coincidentes con el huevo (1 caso, 1,6%) y los frutos secos (2 casos, 3,1%).

7. DISCUSION

7. DISCUSION

7.1 MATERIAL

Los siguientes comentarios puntualizan las condiciones con las que se seleccionó la muestra del estudio, así como su procesamiento, para demostrar la validez de la misma.

Los pacientes fueron estudiados, entre las edades de 6 meses y 17 años, requiriéndose para entrar en el estudio:

- No encontrarse en fase activa del eczema atópico.
- Suspender el tratamiento antihistamínico o corticoideo previo.
- Consentimiento firmado por escrito.

7.2. MÉTODOS: VALIDEZ DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS.

7.2.1. PRUEBA CUTÁNEA: PRICK-TEST.

La prueba cutánea proporciona un método rápido y sensible para determinar la presencia de anticuerpos IgE alérgeno-específicos. El método de los test cutáneos consiste, en la introducción en la epidermis de una pequeña cantidad de un extracto alérgico bien caracterizado. Aquí, si existen moléculas de IgE alérgeno-específicas en la superficie de los mastocitos, el antígeno se unirá a las moléculas de IgE, produciendo una señal que ocasionará la degranulación del mastocito, liberándose histamina y produciéndose otros mediadores, incluyendo leucotrienos. Estos mediadores químicos producen vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular, siendo la causa del edema del tejido y el desarrollo de habón. Los reflejos axonales producen el enrojecimiento alrededor.

El área del habón es el indicador que se utiliza con más frecuencia para evaluar la prueba del PRICK, y las áreas mayores de 7 mm² (diámetro mayor de 3 mm) se aceptan como positivas⁽¹⁸⁰⁾. La sensibilidad cutánea se expresa como la concentración de alérgeno que produce una reacción de habón equivalente a la de la histamina⁽¹⁸¹⁾. Las respuestas más débiles se prestan a interpretaciones subjetivas, siendo discutible su valor, por lo que no se han tenido en cuenta al valorar los resultados de este estudio.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS RESULTADOS:

Hay un gran número de factores que pueden influir en los resultados de las pruebas cutáneas. Estos incluyen la técnica, el lugar donde se realiza, la hora del día, la edad, la raza del individuo y el tratamiento farmacológico concomitante. Son importantes las características de la piel, como es el dermatografismo, xerosis, extensión de las lesiones de eczema y otras posibles alteraciones cutáneas. Otro factor que influye en los resultados es la variación de la potencia de los extractos alérgicos.

Existen cambios en la respuesta cutánea dependiendo de la edad. Con el aumento de la edad, la epidermis se vuelve más delgada, con una disminución del número de células de Langerhans y melanocitos. Los cambios en la dermis incluyen disminución en el colágeno y fibras elásticas, mastocitos y macrófagos. Estos cambios pueden explicar los cambios relacionados con la edad en la sensibilidad cutánea a los alérgenos⁽¹⁸²⁾.

El tratamiento con medicación antialérgica puede suprimir de forma significativa la respuesta a la prueba cutánea⁽¹⁸⁰⁾. Los antihistamínicos de corta duración se deben suspender durante al menos dos días y la hidroxicina y el ketotifeno durante dos semanas. Los antihistamínicos de larga duración (astemizol) suprimen la prueba cutánea hasta dos meses. Tratamientos cortos de corticosteroides, en dosis equivalentes a 30 mgr de prednisona al día durante una semana, no alteran de forma significativa la reacción de la prueba cutánea⁽¹⁸³⁾. La aplicación tópica de corticosteroides de alta potencia en la zona de la prueba disminuye la reacción de habón y eritema inducida por el alérgeno y en menor grado el habón que induce la

histamina⁽¹⁸⁴⁾. Estos fármacos se deben evitar durante dos-tres semanas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Incluso cuando se haya utilizado una técnica correcta y un extracto alergénico apropiado, una prueba cutánea positiva no necesariamente es diagnóstica. El valor diagnóstico depende de la demostración de que los síntomas clínicos son producidos por la exposición al alérgeno que induce la reacción cutánea. Se pueden utilizar varios métodos para valorar la relación entre los síntomas y la exposición al alérgeno, siendo las pruebas de provocación las que mejor demuestran esa correlación, sin embargo tanto la historia clínica como las pruebas in vitro aportan datos valiosos para el diagnóstico.

Para demostrar, por tanto, la fiabilidad de las pruebas cutáneas es necesario compararlas con otros métodos, principalmente con la prueba del RAST que mide los anticuerpos IgE circulantes específicos, la correlación entre ambas llega a alcanzar según autores, como Wide, un 95% ⁽¹⁸⁵⁾. Las reacciones cutáneas con un diámetro medio mayor de 5 mm, se asocian normalmente a un RAST positivo al mismo alérgeno. En algunas ocasiones, las pruebas in vitro para IgE pueden ser negativas a pesar de una prueba cutánea claramente positiva; eso habitualmente se debe a la falta de estandarización del extracto alergénico ⁽¹⁸³⁾ o a la baja sensibilidad de la técnica in vitro.

La mayoría de estudios de correlación entre PRICK y RAST se han efectuado con alérgenos alimentarios, quizá porque demostrar que ciertos alimentos pueden causar o exacerbar un eczema atópico es laborioso, particularmente en niños donde la dermatitis es más prevalente. Muchos alimentos producen reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE y los pacientes con D.A. con frecuencia presentan reacciones inmediatas en las pruebas cutáneas a alimentos; sin embargo, esto no necesariamente implica un papel de estos alérgenos en la patogénesis de la dermatitis atópica. Por ello muchos autores utilizan las pruebas de provocación con alimentos para confirmar dicho diagnóstico, considerándose la prueba de provocación con alimentos como el “gold standard” para el diagnóstico de hipersensibilidad inmediata a alimentos.

Autores como Sampson et al. ⁽¹⁷⁷⁾, comparan los resultados obtenidos con las pruebas cutáneas (PRICK) y en el RAST, con los resultados de la prueba de provocación a doble ciego con placebo, para determinar la precisión diagnóstica en estos niños con D.A. Estos autores aceptaron como test cutáneo positivo a partir de una pápula superior a 3 mmm más que el control negativo, y una prueba de RAST positiva a partir de una clase 3 o superior, frente a 8 antígenos alimentarios frecuentemente implicados en las reacciones de hipersensibilidad en niños (huevo, cacahuete, leche, trigo, soja, pescado, pollo y cerdo). Observaron que la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de estos test eran comparables, excepto en el caso del trigo, donde la prueba cutánea era superior al RAST. Si los resultados del RAST se consideran a partir de clase 2, como sugieren algunos autores, la sensibilidad del test no se altera significativamente, pero la especificidad y el valor predictivo positivo se reducen considerablemente. Concluyen que en la evaluación de la hipersensibilidad alimentaria de niños con dermatitis, la prueba de RAST sola, o en combinación con el PRICK, no supone mayor ventaja que la utilización de la prueba del PRICK sola, siendo esta prueba considerada útil para excluir la hipersensibilidad inmediata a alimentos, pero sólo sugestiva de hipersensibilidad en el caso de ser positiva, debido a la alta proporción de test positivos sin relevancia clínica.

Lo más importante para el clínico en el caso del PRICK y del RAST, es conocer qué probabilidad tiene un paciente de tener hipersensibilidad alimentaria clínica si el test es positivo y viceversa, es decir el valor predictivo positivo y negativo de las mismas. Sampson et al. ⁽¹⁷⁷⁾ hallaron que el valor predictivo negativo para ambas pruebas era excelente, oscilando entre un 82 y el 100%, por lo tanto son útiles para excluir la presencia de hipersensibilidad inmediata a alimentos. Por el otro lado el valor predictivo positivo encontrado para estas pruebas fue pobre y variable, variando entre un 25-75% para la prueba cutánea y 0 a 57% para el RAST. Por lo tanto test cutáneos positivos o pruebas de RAST positivas sólo deben ser consideradas como una guía para identificar alergia alimentaria requiriendo otros procedimientos diagnósticos.

7.2.3. IgE ESPECIFICA: RAST.

Los anticuerpos IgE circulantes, pueden representar desde un 1% hasta más de un 50% del total de IgE, por lo tanto, su medida debe ser realizada con un método específico y sensible. Los resultados de IgE específica se correlacionan cualitativamente bien con los test in vivo, pero la correlación es con frecuencia pobre cuando se comparan datos semicuantitativos. Sin embargo, a pesar de que los test in vivo reportan la capacidad del alérgeno de desencadenar la liberación de mediadores, y los test in vitro son estimadores del título de anticuerpos circulantes, llama la atención que entre los dos tipos de test existen correlaciones cuantitativas, probablemente, porque las dos pruebas miden mecanismos de hipersensibilidad inmediata.

Los test in vitro, son particularmente útiles, en aquellas situaciones clínicas donde el prick-test no se puede realizar, o sus resultados son dudosos, como es el caso del eczema atópico grave, el tratamiento ininterrumpido con antihistamínicos o la existencia de dermatografismo. La alergia a inhalantes debida a ácaros, pólenes, hongos o epitelios de animales es fácilmente identificada con los test de IgE específica. En el caso de los ácaros, existe reactividad cruzada entre los ácaros del grupo Dermatophagoides, por lo que es suficiente realizarla a uno de ellos; con los pólenes ocurre lo mismo, existiendo reactividad cruzada entre varios pólenes, por lo que es suficiente determinar uno de cada grupo, los epitelios de gato y perro comparten algunos determinantes antigénicos, por lo que se debe ir con cuidado al interpretar los resultados.

Por diversos motivos, la utilidad de la determinación de la IgE específica para alimentos, es menor, aunque en el caso de dermatitis atópica y, sobre todo en niños, puede aportar información no despreciable.

FACTORES QUE ALTERAN LOS RESULTADOS.

En ocasiones se pueden producir resultados falsamente elevados de IgE específica, cuando los niveles de IgE total son muy elevados (normalmente por encima de 5000 KU/L),

fenómeno que ocurre con frecuencia en la D.A. En estas condiciones, únicamente a partir de clase 3 se puede considerar clínicamente relevante.

La posibilidad de niveles falsamente bajos o negativos por interferencia de anticuerpos IgG bloqueantes, como en el caso de los alimentos, es poco frecuente.

El valor diagnóstico del RAST se expresa por indicadores estadísticos como la sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo y negativo. Todos estos dan la precisión general de la prueba.

Muchos investigadores sugieren que es un procedimiento sensible para diagnosticar hipersensibilidad inmediata. Existen estudios ⁽¹⁸⁶⁾, que comparan los resultados del RAST a polen con los resultados en la provocación bronquial, revelando una concordancia del 73%, con un 10-16% de falsos negativos y 11-15% de falsos positivos. Otros estudios ⁽¹⁸⁷⁾ comparan el RAST a alimentos con la clínica de alergia alimentaria, variando según los autores los resultados de falsos positivos de 3 al 40% y de 3 al 48% de falsos negativos, dependiendo en gran medida de cómo se ha diagnosticado la alergia alimentaria. Otros autores como Johansson et al. ⁽¹⁸⁸⁾, encuentran una concordancia entre los resultados de provocación con pescado y los resultados del RAST de un 93%, con una sensibilidad de un 91% y una especificidad del 94%.

7.2.4. PRUEBA DEL PARCHE: PATCH-TEST.

A pesar del valor de las pruebas de PRICK y RAST en la dermatitis atópica, no está del todo claro, que los anticuerpos IgE puedan mediar lesiones eczematosas. Las pruebas cutáneas y de RAST son marcadores de una forma de hipersensibilidad inmediata, pero en las lesiones eczematosas existen unas características celulares similares a las reacciones de hipersensibilidad retardada, siendo los linfocitos T las células predominantes de este infiltrado inflamatorio. Por ello, en el diagnóstico de la dermatitis atópica, las pruebas del parche pueden ser importantes, puesto que, son capaces de inducir lesiones eczematosas tras la aplicación del alérgeno en la piel durante 48 horas. Lo que equivaldría a una prueba de

provocación con el alérgeno, siendo la técnica más fácil. Lo más importante es que a diferencia del PRICK y del RAST, esta prueba parece ser específica de los pacientes con dermatitis atópica, no observándose en controles sanos o en sujetos atópicos sin dermatitis. (108,155)

FACTORES QUE ALTERAN LOS RESULTADOS:

La estandarización del test es fundamental para valorar correctamente los resultados. En numerosas ocasiones existen diferencias metodológicas entre distintos ensayos en cuanto a los extractos alérgicos, los vehículos utilizados, el modo de aplicación de las epicutáneas, el tamaño, localización y pretratamientos, periodo de aplicación y selección de pacientes.

CONCENTRACIÓN DE ANTÍGENO:

La concentración de antígeno varía según la bibliografía consultada, desde ser la misma del PRICK ^(189,190), hasta quinientas veces más concentrada ⁽¹⁵⁵⁾. En un estudio donde se compara la especificidad y sensibilidad de distintos métodos con concentraciones diferentes ⁽¹⁹¹⁾, parece ser que el mayor número de positividades se corresponde con concentraciones equivalentes a 10.000 unidades alérgicas AU/ml. Aumentos en la concentración del alérgeno no aumentan el número de pacientes con test positivos. Sin embargo, otros autores ^(189,190), no encuentran un aumento de número de pruebas de parche positivas aumentando la concentración del alérgeno, coincidiendo con nuestra propia experiencia.

Nosotros probamos inicialmente la misma concentración que el PRICK y 100 veces mayor, obteniendo con ello mayor número de resultados irritativos, pero no aumentaron el número de resultados verdaderamente positivos. Igual obtienen otros autores ⁽¹⁷⁸⁾, que usan también concentraciones bajas de extractos, demostrando, que si el paciente presenta prueba del parche positiva es porque es extremadamente sensible al alérgeno situado tópicamente.

ALTERACIÓN DE LA CAPA CÓRNEA:

En cuanto al pretratamiento, se ha utilizado la abrasión de la piel, el “stripping” con adhesivos, y la aplicación de laurilsulfato sódico, para facilitar la penetración del alérgeno. Sin embargo, también se han realizado estudios sin que la piel estuviera agredida o pretratada, con una variable respuesta, relacionada en parte posiblemente con el contenido de alérgeno de las distintas formulaciones.

La eliminación de la capa córnea parece hacer al test más sensible ⁽¹³⁷⁾ o que aparezcan las lesiones más precozmente^(108,189). Lo que parece obvio es que la abrasión de la piel elimina las capas altas de la epidermis, que son una barrera natural a la penetración del alérgeno, y de esta forma se aumenta la probabilidad de presentación antigénica a las células inmunoreactivas.

Igual que nosotros otros autores demuestran ⁽¹⁷⁸⁾, que la prueba del parche se puede realizar sobre piel normal, sin sufrir manipulaciones como eliminación de capa córnea, tal como lo hemos realizado siguiendo el criterio del Grupo Español de Investigación en Dermatitis de Contacto.

VEHÍCULO:

El vehículo es fundamental en este tipo de prueba; contrariamente a la hipótesis de que los alérgenos proteicos deben transportarse mejor en un medio hidrofílico, se ha observado que los resultados con vaselina son excelentes ⁽¹⁹²⁾.

El hecho de obtener pruebas de parche positivas sin factores físicos irritantes o alteraciones químicas de la piel como el “stripping” del estrato córneo o la adición de detergentes a los preparados, indica que los alérgenos pueden penetrar la piel, produciendo reacciones eczematosas.

Es decir, se demuestra la capacidad de los neumoalergenos a concentraciones bajas para penetrar la piel, aparentemente normal, y producir reacciones eczematosas, como es probable que ocurra en la exposición natural. Este hecho también sugiere que parte del defecto en la dermatitis puede estar en una inherente anormalidad en la barrera de permeabilidad epidermica. Esto viene avalado por un estudio reciente, que demuestra que los pacientes con D.A. tienen un aumento en la pérdida transepidérmica de agua tanto en la piel seca como en la normal⁽¹⁹³⁾.

Sin embargo, el hecho de presentar una prueba de parche positiva no implica necesariamente el papel de esos alergenios en la etiología y/o patogénesis de la D.A. Es importante, comprobar si los resultados obtenidos con la prueba del parche son relevantes con la clínica del paciente. El grupo de trabajo de Adinoff et al.⁽¹⁷⁸⁾ observan que sólo los neumoalergenos que, por la historia del paciente, o por la identificación en su ambiente, se deduce que pueden producir D.A., son los que presentan pruebas de patch-test positivas. Los patch-test a neumoalergenos que eran negativos no estaban implicados como factores precipitantes por la historia. De esta manera, el patch-test vendría a ser como una prueba de provocación en la piel con el alergenio, al igual que la prueba de provocación bronquial se utiliza en el asma. Sin embargo, algunos aeroalergenos, que por la historia clínica parecen estar implicados como inductores de eczema, presentan patch-test negativos. Estos datos sugieren que la prueba del parche es altamente específica pero puede no ser altamente sensible. La especificidad del patch-test en este sentido viene demostrada, como hemos obtenido en nuestro trabajo, por el hecho de que individuos con alergia respiratoria pero no dermatitis, no presentan patch-test positivos a los mismos alergenios que producen prick-test positivos. Aunque la mayoría de trabajos revisados, concluyen que la demostración de una alergia de tipo retardada sugiere un papel de los alergenios en D.A.

HISTOLOGÍA DE LA PRUEBA DE PATCH-TEST.

Es importante valorar si la prueba del parche positiva reproduce la lesión de eczema propia de la dermatitis atópica.

La histopatología de las pruebas de patch-test a las 24-48 horas muestra una reacción eczematososa con espongiosis epidérmica y vesiculización. El infiltrado celular en la dermis consiste principalmente en células T que son CD4+ y HLA-DR positivas y células Cd1+ que contienen gránulos de Birbeck, correspondiendo pues a células de Langerhans; también se observan macrófagos, eosinófilos y queratinocitos que son HLA-DR+, y no se visualizan neutrófilos.

Existe un claro predominio de células CD4+ sobre CD8+, siendo la relación 2-6/1⁽³²⁾. Ocasionalmente se visualiza alguna célula T8+ en la epidermis pero a este nivel no se observan T4+. La proporción de células T6-positivas (células de Langerhans y células indeterminadas) en el infiltrado dérmico varía de 0-30%, mientras que estas células predominan en la epidermis. El número de mastocitos y de basófilos es normalmente del 5-10% y nunca excede el 15%⁽¹⁵⁵⁾. Se observa también un aumento del número de eosinófilos en el infiltrado dérmico y también en la epidermis, estas células en la dermis se encuentran a menudo activadas mientras que las de la epidermis no. Los estudios con microscopio electrónico demuestran que algunos eosinófilos presentes en la epidermis están cerca o en contacto íntimo con las células de Langerhans⁽¹⁰⁸⁾.

7.3. DISCUSION DE RESULTADOS.

7.3.1. IgE SÉRICA TOTAL

La alteración principal en los pacientes con D.A., es un aumento de las cifras totales de IgE, que según algunos autores⁽⁶⁹⁾ puede llegar a afectar al 80% de los pacientes. Esta cifra varía si los pacientes presentan, además, asma o rinitis alérgica, siendo los niveles más bajos en los

casos de dermatitis pura, es decir, sin asociación.

En nuestros pacientes se observa, aunque no con significación estadística, que el grupo que presenta cifras de IgE más elevadas corresponde al grupo control con patología respiratoria, en el que el 87,5% presenta cifras de IgE superiores a 100 UI/ml. En el grupo experimental con dermatitis atópica, los niveles son más altos si, además, padecen alergia respiratoria, siendo los niveles superiores a 100 UI/ml en el 73% del grupo, a diferencia del grupo con dermatitis atópica pura, en el que sólo el 48% presenta dichas cifras. Estos datos, coinciden con los de Jones ⁽⁷⁸⁾ en que los pacientes con D.A. pura tienen cifras de IgE séricas más bajas, que los que, además sufren patología respiratoria. También otros autores ⁽⁷⁵⁾ encuentran las cifras más altas en los pacientes con dermatitis más patología respiratoria, que en los pacientes con patología respiratoria aislada.

7.3.2. PUNTUACIÓN CLÍNICA DEL ECZEMA.

Se ha hallado relación estadísticamente significativa, entre la gravedad de la dermatitis (SCORE) y los grupos de edad, existiendo un predominio de las formas moderadas en el grupo de lactante, mientras que en la infancia y adolescencia existen mayor número de casos leves.

No hemos hallado diferencias etiológicas en relación con la gravedad de la dermatitis, predominando en todos los grupos la sensibilización mixta a alimentos y neumoalergenos.

Algunos autores ⁽¹⁶⁵⁾, encuentran que en pacientes con dermatitis atópica grave la prevalencia de hipersensibilidad alimentaria llega al 60%, hecho no demostrado en nuestro grupo.

7.3.3. DIFERENCIAS ETIOLÓGICAS SEGÚN CLÍNICA RESPIRATORIA.

Se observa, que la coincidencia de clínica respiratoria en los pacientes con dermatitis, influye en los resultados de las pruebas para los neumoalergenos. En el caso de los ácaros,

encontramos tanto con el PRICK como con el RAST, diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, presentando el porcentaje de positividad más alto a ambas pruebas el grupo control con alergia respiratoria, seguido del grupo con D.A. más patología respiratoria y por último el grupo con D.A.sola. En el grupo control de niños sanos no encontramos positividad en ninguna de las pruebas.

Para los alérgenos alimentarios, se encuentra relación estadísticamente significativa únicamente en el grupo de las verduras, siendo el porcentaje de positivos superior en el caso de pacientes con dermatitis atópica pura ($p=0,006$), con un grado de asociación de 0,78.

Con la prueba del PATCH las diferencias encontradas entre el grupo control sano o con patología respiratoria y el grupo de pacientes con D.A., con o sin alergia respiratoria, no llegan a alcanzar significación estadística. En ningún caso, a diferencia de las pruebas de PRICK o RAST, encontramos valores positivos en el grupo de niños con alergia respiratoria sin D.A. y tampoco en los niños sanos. Entre los niños con D.A., destaca un mayor porcentaje de positividad para la mayoría de neuroalérgenos, en el grupo, que además presenta alergia respiratoria, excepto en el caso de los hongos en que el porcentaje de positivos es superior en el grupo con D.A. sola. Con los alimentos únicamente se encuentran resultados positivos en el grupo con D.A. más alergia respiratoria (cereales, huevo, frutos secos). Esta diferencia apoyaría la responsabilidad de los neuroalérgenos en la etiopatogenia de la D.A..

Uehara et al.⁽¹⁹⁴⁾, coincidiendo con nuestro grupo de trabajo, encontraron que los pacientes con D.A. más clínica respiratoria, presentaban respuestas más positivas que los pacientes con D.A.pura, tanto en la prueba del RAST como en el PRICK frente a *D. Farinae*, sin embargo, no está claro, si estos resultados se pueden extrapolar a otros alérgenos ambientales.

En nuestro trabajo, existen diferencias etiológicas significativas entre los grupos, predominando la sensibilización a inhalantes en el grupo control con patología respiratoria, destacando la sensibilización a ácaros. Mientras que en los casos con dermatitis atópica

aislada existe más sensibilización mixta, predominando los ácaros entre los inhalantes. Entre los alimentos, en los menores de 2 años, destaca el huevo, y en los mayores de 2 años los frutos secos. Cuando la D.A. se acompaña de patología respiratoria predomina tanto la sensibilización a inhalantes, destacando los ácaros, como la mixta, predominando entre los alimentos el huevo en los lactantes y los frutos secos en los mayores de 2 años.

7.3.4.DIFERENCIAS ETIOLÓGICAS SEGÚN LA EDAD.

En nuestro trabajo se puede apreciar que en el grupo control con alergia respiratoria existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,018$), entre los diferentes grupos de edad y la sensibilización, observándose que el 100% de los pacientes de menos de 24 meses presentan sensibilización a alimentos, siendo el grupo de alimentos más frecuente el de las legumbres, mientras que por encima de los 24 meses todos los pacientes presentan sensibilización a neumoalergenos, destacando los ácaros, observándose entre la variable edad y la sensibilización un grado de asociación máximo, siendo la V de Cramer de 1, lo que denota una absoluta dependencia entre las variables.

En el grupo de pacientes con D.A. pura, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la sensibilización, si bien se puede observar un predominio de sensibilización a alimentos en el grupo de menos de 24 meses, destacando entre los alimentos la sensibilización al huevo, mientras que en los pacientes de más de 24 meses predomina la sensibilización mixta, destacando entre los neumoalergenos los ácaros y entre los alimentos destaca también en los dos grupos de edad, la sensibilización a frutos secos.

Si se valoran las diferencias entre los resultados de PRICK, RAST y PATCH en este grupo entre las diferentes edades se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los resultados del PRICK tanto para los pólenes como para los hongos, pudiéndose apreciar que el porcentaje de positivos es superior en el grupo de adolescencia. En el caso del RAST se encuentran diferencias estadísticamente significativas con las verduras. No se aprecia

ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edad para la prueba del parche.

En el grupo con D.A. más alergia respiratoria (A.R.) se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la sensibilización, apreciándose, al igual que ocurre en los grupos anteriores, un predominio de sensibilización a alimentos en el grupo de menos de 2 años, predominando también la sensibilización al huevo, mientras que en el grupo de 2-10 años el porcentaje más elevado corresponde a sensibilización mixta, destacando entre los neumoaergenos, los ácaros y entre los alimentos, los frutos secos, mientras que en el grupo de más de 10 años, predomina la sensibilización a inhalantes, destacando los ácaros. Existe entre la variable edad y la sensibilización un grado de asociación intermedio con una V de Cramer de 0,54.

En este mismo grupo con los ácaros, existen diferencias estadísticamente significativas en los resultados del PRICK en los diferentes grupos de edad, de forma que el 92,4% de los pacientes de más de 10 años presentan PRICK ≥ 3 , disminuyendo el porcentaje al 73,7% en los del grupo de la infancia, siendo del 20% en el grupo de lactante. En el resto de neumoaergenos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad.

Con los alergenios alimentarios hay diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad y los resultados de la prueba del RAST para el huevo. Se puede apreciar en el caso de la leche una tendencia a la significación para los resultados del PRICK y los diferentes grupos de edad. Observándose tanto en el caso del huevo como el de la leche, un mayor número de resultados positivos en el grupo de lactante.

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad y la prueba del parche.

En nuestro trabajo, coincidiendo con Sampson, encontramos un predominio de la

sensibilización al huevo en lactantes con D.A. Sampson ⁽¹⁶⁵⁾ confirma que el huevo, es el alimento más frecuentemente implicado en los niños con D.A., siendo responsable de 36% de pruebas de provocación positivas y 12% de pruebas cutáneas positivas. Este autor encuentra que un 69% de pacientes con test cutáneos positivos al huevo presentan reacciones positivas después de la provocación oral con el huevo.

7.3.5. CORRELACIÓN ENTRE RESPUESTA INMEDIATA (PRICK Y/O RAST) Y RESPUESTA TARDÍA (PATCH) EN LOS PACIENTES CON D.A.

Varios trabajos, han correlacionado los resultados entre test cutáneos y prueba del parche. Así Wananukul et al. ⁽¹⁹⁵⁾, encuentran que todos los sujetos con dermatitis atópica que tienen test intradérmicos negativos tienen también patch-test negativos a los mismos aeroalergenos. Otros estudios ⁽¹⁹⁶⁾, encuentran una correlación pobre entre los resultados del PRICK test y los del PATCH test para distintos alérgenos como D.Farinae, candida, penicillium, clara de huevo entre otros. Darsow et al. ⁽¹⁹⁷⁾, encontraron que 8 de 20 pacientes con PRICK test positivo a D.Pteronyssinus presentaban PATCH-test positivo al mismo, pero por otra parte 5 de 16 pacientes con PRICK negativo también presentan prueba del parche positiva. Encuentran por lo tanto, una correspondencia PATCH-PRICK del 62%, con un grado de concordancia de 0,53 para D.Pteronyssinus, para el gato es de 0,5, y para el polen de gramíneas de 0,39.

En nuestro estudio, en el grupo de los neumoaérgenos, se observa correlación entre los resultados del PRICK y PATCH, para el grupo de los ácaros, con un índice de correlación de 0,34, también en el grupo de los hongos encontramos correlación, siendo el grado de asociación entre las dos variables de 0,29.

En el caso de la alergia alimentaria, parece que estas dos pruebas se complementan. Isolauri et al. ⁽¹⁹⁸⁾, comparan los resultados obtenidos con PRICK y PATCH con los resultados de la prueba de provocación a doble ciego en niños, obteniendo con esta prueba un 49% de respuestas cutáneas agudas (prurito, urticaria y/o exantema) y en un 51% lesiones

eczematosas de aparición tardía. La prueba del PRICK o PATCH varía según sea el tipo de respuesta a la provocación, encontrando que un 67% de los casos con respuesta aguda presentaban PRICK test positivo, siendo las pruebas del parche en su mayoría negativas. Si por el contrario, lo que predomina es la respuesta cutánea retardada, un 89% de los casos presentan PATCH test positivos siendo la mayoría de los casos de PRICK negativos, por tanto, muchos pacientes con prick-test negativos con respuesta de provocación tardía pueden ser identificados con la prueba del PATCH. Esta heterogeneidad en las respuestas del PRICK y del PATCH también ha sido demostrada en adultos con D.A. y alergia a los ácaros ⁽¹⁴⁹⁾.

En otro estudio, Kekki et al. ⁽¹⁹⁹⁾ demuestran que un 26% de niños alérgicos a la leche de vaca pueden ser detectados únicamente con la prueba del parche. Por lo tanto dicha prueba aumenta la precisión de los test cutáneos en el diagnóstico de la alergia alimentaria en pacientes con dermatitis, siendo necesario una estandarización en la prueba del parche.

Estas observaciones indican que la respuesta mediada por IgE y la mediada por células T, pueden diferenciarse en los pacientes con alergia alimentaria. De este modo, la combinación de PRICK y PATCH test, puede aumentar significativamente la precisión en el diagnóstico de alergia alimentaria en los pacientes con dermatitis atópica.

En nuestro estudio, entre los alérgenos alimentarios se encuentra correlación en el grupo de los cereales y de los frutos secos, con un índice de correlación de 0,31 y 0,29 respectivamente. En el resto de pruebas no encontramos significación estadística. En algunos grupos no se puede realizar prueba estadística por falta de resultados en todos los grupos.

También es importante correlacionar los resultados del RAST con los de la prueba del parche. Tanaka et al. ⁽¹⁹⁶⁾ que encontraban pobre correlación entre PRICK y PATCH, encuentran en los mismos sujetos altas correlaciones entre RAST y PATCH siendo positivas para la yema de huevo y D.Farinae. Estos autores también demuestran que los resultados del PATCH-test, son más útiles para separar los pacientes que tienen D.A. pura de aquellos que tienen D.A. más clínica respiratoria, que los resultados del RAST, mientras que esta última

prueba sería más útil que la prueba del parche para separar los pacientes con D.A. de los pacientes sanos.

Imayama et al.⁽¹⁴⁹⁾, combinan los resultados obtenidos mediante IgE específica y prueba del parche a ácaros, no encontrando correlación entre los niveles de IgE específica y los resultados del PATCH. Dividen a los pacientes en 4 categorías según el tipo de respuesta de las pruebas, encontrando diferencias significativas entre los grupos con niveles de IgE específica altos o bajos, en lo que se refiere a historia de enfermedades respiratorias alérgicas como asma, rinitis o ambas, dato que coincide con nuestros resultados, con valores superiores de RAST en los pacientes con alergia respiratoria.

El mismo autor, encuentra diferencias en las lesiones cutáneas, según sea el resultado de las pruebas. En el grupo con PATCH-test positivo con niveles bajos o ausencia de IgE específica, las lesiones cutáneas observadas eran discretas, papulovesiculares o placas de costra que se localizan en párpados, cuello, pezones, muñecas, tobillos y en áreas flexoras de codos y rodillas; las lesiones eritematosas difusas se observaban con poca frecuencia. Sin embargo, en el grupo en que el PATCH-test era negativo pero los niveles de IgE específica eran elevados, las lesiones eran mal definidas con edema, eritema y afectación difusa de la superficie corporal. En el grupo con PATCH-test positivo e IgE específica alta, las lesiones cutáneas consisten exclusivamente en placas eritematosas extensas asociadas con liquenificación y/o cambios papulovesiculares, mostrando a veces pigmentación postinflamatoria. Por lo tanto las lesiones cutáneas de este grupo pueden ser consideradas como una combinación de los dos grupos precedentes. En esta categoría la cara está casi siempre afectada, mientras que las extremidades, excepto las flexuras de los codos y rodillas, no lo están. Finalmente las lesiones del grupo caracterizado por PATCH-test negativo y niveles bajos de IgE específica no muestran ningún patrón cutáneo característico. Por tanto, estos autores utilizan los resultados del PATCH-test y del RAST para dividir a los pacientes en 4 grupos distintos, lo que sugiere la heterogeneidad de la enfermedad. Combinando los resultados del PATCH-test y de la IgE específica para los ácaros, clasifican a los pacientes con dermatitis en estos cuatro grupos, cada uno de ellos con su particular morfología clínica.

Estas observaciones están en línea con otras que encuentran alta correlación entre las cifras de IgE total y la gravedad o extensión de la enfermedad cutánea.

Una prueba de PATCH-test positiva representa una reacción de hipersensibilidad retardada frente a los antígenos que producen las lesiones cutáneas. Una vez que se produce la hipersensibilidad de contacto a los ácaros, la piel eczematosa y excoriada puede facilitar la penetración de los antígenos de los ácaros presentes en el ambiente, produciéndose entonces un círculo vicioso de eczematización. La localización de las lesiones en áreas de sudor puede ser explicada por la naturaleza hidrofílica de los antígenos implicados. Por lo tanto los pacientes con D.A. con PATCH-test positivo y niveles de IgE bajos pueden ser considerados como casos de dermatitis de contacto recurrente crónicos, causados por antígenos del polvo. Estos pacientes mejoran considerablemente cuando los niveles de ácaros del ambiente disminuyen, por lo que la gravedad de la dermatitis de contacto depende en gran parte de la cantidad de antígeno causante a la que el paciente está expuesto.

Las manifestaciones cutáneas de la dermatitis, están continuamente cambiando, marcadas por periodos de exacerbación y de remisión, hecho que es particularmente frecuente en la infancia, sin embargo, según estos estudios⁽¹⁴⁹⁾, parece que los cambios ocurren normalmente en extensión y gravedad, pero no tanto en la morfología de las lesiones cutáneas. Durante una exacerbación, se observa normalmente una recurrencia de una lesión similar. Por lo tanto los hallazgos de que los resultados de RAST y PATCH combinados se correlacionan bien con la morfología clínica en casi el 70% de los pacientes con dermatitis (PATCH positivo, IgE específica alta o ambos) indica que los antígenos del polvo están implicados hasta cierto grado en el desarrollo de las lesiones cutáneas.

Por lo tanto, el hecho de que los pacientes con niveles altos de IgE específica y PATCH test positivo manifiesten los rasgos clínicos combinados de ambos grupos, apoya nuestra hipótesis acerca del desarrollo de lesiones cutáneas por parte de los antígenos del polvo. El resto de pacientes comprende un grupo heterogéneo sin denominador clínico común, en el cual el papel de los ácaros no está tan claro.

Siguiendo la misma línea de investigación, Kubota et al.⁽¹³⁹⁾, asumen que así como los niveles altos de IgE representan una hipersensibilidad desarrollada en la vía aérea, estando bien correlacionada con la rinitis y asma clínica, los resultados de la prueba del parche positiva a ácaros junto con niveles bajos de IgE específica a D.Pt y D.F puede significar, que una hipersensibilidad de contacto a los ácaros juega un mayor papel en el desarrollo de las lesiones de eczema en estos pacientes. Esto sugiere, inevitablemente, que existe un subgrupo de pacientes con dermatitis en los cuales la hipersensibilidad retardada, más que la alergia mediada por IgE, es responsable de las lesiones cutáneas. Por tanto, en estos pacientes es importante tener en cuenta a la hora del tratamiento unas estrictas normas ambientales.

En el mismo trabajo de Darsow et al.⁽¹⁹⁷⁾ en el que encuentran correlación PRICK-PATCH, demuestran también correlación RAST-PATCH siendo superior a la anterior. Estos autores consideran positivo el RAST a partir de clase 2, encontrando que 10 de 18 pacientes con prueba del RAST positiva presentan prueba de PATCH positiva, mientras que sólo 3 de los 18 sin cifras altas de IgE tenían prueba del parche positiva, habiendo por lo tanto una correspondencia RAST-PATCH del 77% (superior a la del PRICK-PATCH), con un índice de concordancia para los ácaros de 0,69, 0,67 para el gato y polen de gramíneas de 0,42.

Estos datos nos demuestran que los niveles altos de IgE específica en suero no están en correlación con la positividad del PATCH, lo que permite concluir que la prueba del PATCH aporta más información para el diagnóstico que la determinación de IgE específica.

En nuestro estudio, se valoran las correlaciones entre los resultados del RAST y PATCH, pudiéndose observar, coincidiendo con los trabajos citados, que en el grupo de neumoaérgenos, existe correlación para los ácaros, polenes y hongos, con un grado de correlación de 0,25, 0,34 y 0,26 respectivamente.

Para los alérgenos alimentarios se obtiene correlación entre los resultados del RAST y PATCH, en el grupo del huevo y de los frutos secos, siendo el grado de correlación obtenido

de 0,39 para el huevo y llegando a 0,51 en el caso de los frutos secos. En el resto de grupos, en los que se ha podido realizar prueba estadística, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa.

7.3.6. EL PAPEL DEL PATCH-TEST EN EL DIAGNÓSTICO DE LA D.A.

En 22 de 64 pacientes con D.A. se obtuvieron pruebas del parche positivas (34,3%), con un total de 35 pruebas positivas, puesto que algún paciente presenta más de una positividad.

No se encuentra ninguna prueba positiva en los grupos control, tanto de sanos como con patología respiratoria. Esto coincide con otros autores como Bruynzeel-Koomen et al. ⁽¹⁰⁸⁾ que únicamente encuentran prueba del parche positiva en pacientes adultos con D.A.. Martinez et al. ⁽⁷⁾ en un estudio con población infantil, tampoco encuentran positividades en pacientes atópicos sin D.A. Por el contrario Wananukul et al. ⁽¹⁹⁵⁾ encuentran un 10% de niños atópicos sin D.A. con prueba del parche positiva y Mitchell et al. ⁽¹⁸⁹⁾ y Reitamo ⁽¹⁵⁵⁾ encuentran también hasta un 7% de pruebas de parche positivas en pacientes adultos con alergia respiratoria sin D.A., e incluso algunos autores como Mitchell ⁽¹⁸⁹⁾ encuentran pruebas positivas en un 3% de sujetos adultos sanos.

Coincidiendo con otros autores en nuestro estudio, el número de pruebas de parche positivas es superior en el grupo de pacientes con D.A. y alergia respiratoria, con un porcentaje de 37,8% (14/37), mientras que en el grupo de pacientes con sólo D.A. el porcentaje es del 29,6% (8/27).

Por grupos de edades, existen trabajos ⁽²⁰⁰⁾ que demuestran mayor porcentaje de resultados positivos en los niños menores de 10 años, siendo superior en el grupo de edad de 6 a 10 años (50%). En nuestro trabajo, la media de edad de los pacientes con prueba del parche positiva es de 78 meses (6,5 años). Por grupos de edades, el que presenta mayor número de pruebas positivas es el de la infancia con 17/33 lo que representa un 51,5%, seguido por el de adolescentes 25% (4/16) y por último, en el grupo de lactantes solamente existe un caso que representa un 6,6% de los pacientes de menos de 2 años.

Del total de 35 pruebas, se obtienen los siguientes resultados, de mayor a menor frecuencia:

- 1) Ácaros: 16/35 (45,7%).
- 2) Hongos: 9/35 (25,7%).
- 3) Pólenes: 5/35 (14,2%).
- 4) Frutos secos: 2/35 (5,7%).
- 5) Epitelio de animales: 1/35 (2,8%).
- 6) Huevo: 1/35 (2,8%).
- 7) Cereales: 1/35 (2,8%).

Se observa, que el mayor porcentaje de pruebas del parche positivas, corresponde a los ácaros (16/35), lo que representa prácticamente la mitad de los casos (45,7%), coincidiendo con una mayor sensibilización a estos alérgenos en la zona del estudio, seguido por los hongos (9/35) un 25,7%, a continuación los polenes (5/35) que corresponde al 14,2%, por último entre los neumoalérgenos solo encontramos una prueba del parche positiva a los epitelios. Otros autores, como Martínez et al. ⁽⁷⁾ encuentran un predominio de pruebas de parche positivas a polenes, coincidiendo también con una mayor sensibilización en la zona del estudio (Madrid).

Entre los alérgenos alimentarios destacan 2 casos a frutos secos y 1 a huevo y cereales. No existe ningún paciente con prueba del parche positiva únicamente a alimentos sino que todos presentan también a neumoalérgenos. La mitad de pruebas del parche positivas corresponde a casos positivos coincidentes PRICK-RAST-PATCH (18 casos) y de los 17 restantes, 13 presentan únicamente la prueba del parche positiva, en 3 se acompaña de prueba de PRICK positiva y 1 sólo con RAST positivo. Todos estos 17 pacientes estaban sensibilizados a neumoalérgenos. Por tanto, en nuestra casuística el 50% de pruebas de parche positivas se presentan en pacientes que tienen los valores de PRICK-RAST-PATCH positivos. Sólo en 3 casos existe prueba del parche positiva a alimentos y en todos existe concordancia PRICK-RAST-PATCH y coincide con prueba del parche positiva también a neumoalérgenos.

El hallazgo de 13 casos con sólo prueba del parche positiva, coincide con otros autores ⁽¹⁴⁹⁾.

Recientemente se ha comprobado que existen pruebas PATCH positivas a ácaros en pacientes sin niveles altos de IgE específica sérica y con PRICK test negativos; ello demuestra, que la epicutánea es una prueba diagnóstica que puede dar información válida, además de la historia clínica, de las pruebas cutáneas y de los estudios in vitro.

En los casos en que la prueba del parche a neumoalergenos fue positiva y se realizó biopsia, todas ellas compatibles con eczema, observamos para los ácaros la existencia de valores positivos coincidentes en 7 casos y para los hongos sólo en 1 caso, es decir 8/17 biopsias, lo que representa prácticamente la mitad de los casos, en 4 casos únicamente fue positiva la prueba del parche (siendo el PRICK igual o inferior a ++ y RAST igual o inferior a clase 2), de estos 4 casos, 2 de ellos sólo presentaban dermatitis atópica sin clínica respiratoria, lo que apoyaría la vía cutánea como puerta de entrada para los neumoalergenos.

Sin embargo, la mayoría de autores ^(155,189,190,199) coinciden en que solo obtienen prueba del parche positiva en los pacientes que presentaban alergia tipo inmediato a los alergenos.

En el caso de los alimentos en nuestro estudio, no encontramos ningún caso con únicamente prueba del parche positiva, esto contrasta con autores como Kekki et al. ⁽¹⁹⁹⁾ en el que algunos casos con D.A. y alergia alimentaria se diagnostican únicamente con prueba del parche. Parece ser que el problema estriba en una falta de estandarización con los extractos alimentarios, cuya potencia y composición no están bien documentadas ⁽²⁰¹⁾. En nuestro estudio se han empleado los mismos extractos que los empleados en el PRICK, mientras que otros autores como Isolauri et al. ⁽¹⁹⁸⁾ utilizan el alimento fresco como en el caso de la leche de vaca y no los extractos, obteniendo un 89% de positividad entre aquellos pacientes con reacciones retardadas en la prueba de provocación, pudiendo ser esta la causa de la discrepancia de resultados, puesto que los alimentos frescos por definición tienen una potencia superior que los extractos comerciales, además como muchos alergenos alimentarios son fácilmente destruidos, es de asumir que muchos de los extractos no contienen todos los alergenos importantes, por tanto si un extracto pierde un componente alergénico, no es útil para diagnosticar a un paciente que quizás sólo es sensible a ese alergeno. Por tanto, parece

necesaria una estandarización de los extractos alergenicos alimentarios.

El porcentaje de positividades de la prueba del parche realizada con neumoalergenicos en D.A., citado en los diversos trabajos, es muy variable. En población infantil varían desde el 20,81% (14 de 67 pacientes) en el estudio de Martinez et al. ⁽⁷⁾, hasta un 90% en el trabajo de Wananukul ⁽¹⁹⁵⁾. En trabajos realizados sobre población adulta el porcentaje de positividad es más variable, así Mitchell et al. ⁽¹⁸⁹⁾ estudiaron diecisiete pacientes con D.A. grave (edades de 7-61 años) con prick positivo a treinta y ocho alergenicos, que probaron mediante parche, y dieron positivos a todos ellos. Allen et al. ⁽²⁰²⁾ (edades de 1 a 54 años) encontraron parches positivos en el 29% de los PRICK positivos realizados en pacientes con D.A. Bruijnzeel-Koomen ⁽¹⁰⁸⁾ obtiene patch test positivos en 12 de 15 pacientes adultos con D.A. (80%). Norris ⁽¹⁹⁰⁾ encuentra una positividad a los ácaros del polvo en el 33% de los pacientes adultos con D.A. Reitamo ⁽¹⁵⁵⁾ obtiene parches positivos para el polen de abedul en el 35% de los pacientes. Imayama ⁽¹⁴⁹⁾ encuentra PATCH-test positivos en 51 de 130 pacientes evaluados (39,2%). Estas discrepancias existentes entre los diferentes estudios podrían deberse a la metodología empleada. En nuestro grupo de trabajo se obtuvieron pruebas del parche positivas en 22 de 64 pacientes con D.A., lo que representa un 34,3%.

ESTUDIO ANATOMO-INMUNOLÓGICO DE LAS REACCIONES PATCH POSITIVAS.

El hecho de presentar una prueba de parche positiva no implica necesariamente un papel de dichos alergenicos en la etiología y/o patogenesis de la D.A., sino que es preciso comprobar si reproduce las lesiones propias de la dermatitis atópica. Dado que ninguna de las lesiones de la piel con D.A. tiene la apariencia histológica de una reacción de hipersensibilidad inmediata, la prueba del parche es de gran valor en el diagnóstico e implicación de los alergenicos en la dermatitis, y aún más si se realiza el estudio anatomico-inmunológico, para confirmar que se ha reproducido la lesión característica de la D.A..

Del total de 35 pruebas de parche positivas, realizamos biopsia en 17 (48,5%), de las cuales, 11 corresponden a pruebas con ácaros, 3 con polenes, 2 con hongos y 1 con alimentos

(fruto seco).

Pueden haber diferencias en los hallazgos histológicos, entre las lesiones de D.A. y las producidas por PATCH-test debidas a tres hechos que se dan en las pruebas del parche:

- En primer lugar presentan una duración conocida (48 horas).
- En segundo lugar probablemente representan una estimulación local intensa.
- Por último, no sufren el rascado regular que ocurre de forma natural en el eczema, el cual puede influir en los cambios histológicos dérmicos y epidérmicos

Los pacientes con D.A. desarrollan una respuesta eczematosa en el sitio de la aplicación del parche después de 24-48 horas y esta reacción muestra semblanza macroscópica con piel lesionada de D.A., consistente en espongiosis epidérmica y vesiculación con un infiltrado dérmico de células inflamatorias.

En nuestro estudio todas las lesiones de eczema se caracterizan por presentar espongiosis, exocitosis, exoserosis y acantosis. La vesiculación es propia del eczema agudo y la paraqueratosis del crónico.

Mitchell et al. ⁽¹⁸⁹⁾, encontraron un aumento del número de basófilos similar al que ocurre en la dermatitis de contacto y en la respuesta cutánea tardía. Además, la microscopía electrónica evidencia la degranulación de basófilos, como ocurre en la dermatitis de contacto. Esta presencia de basófilos es interesante porque pueden liberar histamina en respuesta al antígeno y además, la presencia de basófilos también implica que las células T sensibles están involucradas en la respuesta de la piel, puesto que liberan el factor quimiotáctico de los basófilos. Aunque no todos los autores coinciden en la presencia de basófilos, como Reitamo ⁽¹⁵⁵⁾, Gondo ⁽¹³⁷⁾ y Bruynzeel-Koomen ⁽¹⁰⁸⁾ que no encuentran aumento de los mismos.

A diferencia de la dermatitis de contacto, las respuestas de PATCH-test siempre muestran una marcada infiltración de eosinófilos. El reclutamiento de estas células probablemente depende de la liberación del factor quimiotáctico del eosinófilo por parte de mastocitos o

basófilos. Ni basófilos ni eosinófilos parecen estar aumentados en condiciones normales en las lesiones de dermatitis atópica, sin embargo, se ha sugerido que los eosinófilos pueden participar en el desarrollo de las lesiones.

Varios autores observan un aumento del número de eosinófilos en el infiltrado dérmico ^(108,137,189) y también en la epidermis ⁽¹⁰⁸⁾. Bruynzeel et al. ⁽¹⁰⁸⁾ observan que los eosinófilos en la dermis se encuentran a menudo activados mientras que los de la epidermis no. Los estudios con microscopía electrónica demuestran que algunos eosinófilos presentes en la epidermis están cerca o en contacto íntimo con las células de Langerhans de la epidermis, portadoras de IgE. La presencia de abundantes eosinófilos en la dermis y especialmente en la epidermis, parece ser específica de las reacciones de patch-test a neumoalergenos y no se presenta en las reacciones de contacto clásicas, demostrando una participación activa de los eosinófilos, en las reacciones de patch-test positivas a alergen inhalados en pacientes con dermatitis.

En nuestro estudio en las biopsias de eczema agudo prácticamente no se visualizan eosinófilos, al contrario de lo que se observó en las lesiones de eczema crónico y subagudo.

El papel de los mastocitos en las pruebas de patch-test no está muy claro, pues se ha observado que a las 48 horas de una prueba positiva, no existe aumento de mastocitos, sin embargo, se ha podido comprobar ⁽¹²⁰⁾, que la administración repetida del alergen a altas concentraciones y en el mismo sitio durante una semana o más tiempo induce una respuesta eczematosa en la cual, el infiltrado de basófilos es reemplazado por mastocitos, los cuales a pesar de la exposición continua no aparecen degranulados. Esto apoyaría el hecho de que las lesiones crónicas de la dermatitis no estén infiltradas de basófilos y eosinófilos, pero sí presenten un aumento del número de mastocitos.

El número de mastocitos y de basófilos en las biopsias de lesiones PATCH-test positivas en diferentes trabajos es normalmente del 5-10% y nunca excede el 15% ⁽¹⁵⁵⁾.

Coincidiendo con otros trabajos, en nuestro estudio se observan mastocitos que predominan

también en las formas crónicas.

El infiltrado celular en la dermis consiste principalmente en células T que son CD4+ y HLA-DR positivas y células Cd1+ que contienen gránulos de Birbeck, correspondiendo pues a células de Langerhans, también se observan macrófagos, eosinófilos y queratinocitos que son HLA-DR+, no se visualizan neutrófilos ⁽¹⁰⁸⁾.

Las células de Langerhans son responsables de la presentación del antígeno a las células T, y su activación posterior, diferenciándose en linfocitos TH2 que producen altas cantidades de IL-4, su presencia podría reflejar la mayor presentación antigénica en la piel afectada ⁽⁴⁾. La presencia de un aumento de células CD4+ y de células de Langerhans, refleja un aumento de procesamiento antigénico en las lesiones cutáneas, sugiriendo que estas lesiones podrían representar una forma de hipersensibilidad retardada.

La proporción de células T6-positivas (células de Langerhans y células indeterminadas) en el infiltrado dérmico de biopsias de lesiones PATCH-test positivas varía de 0-30%, mientras que estas células predominan en la epidermis ⁽¹⁵⁵⁾.

Coincidiendo con la mayoría de trabajos, en nuestro estudio se visualizan células de Langerhans que predominan sobretodo en epidermis, visualizándose también en dermis perivascular.

Los hallazgos recientes de la presencia de moléculas de IgE en las células de Langerhans vía el receptor de alta afinidad para la IgE ⁽¹⁰¹⁾, esta fuertemente correlacionado con la aplicación epicutánea de alérgenos en la piel de pacientes con D.A. La presencia de moléculas de IgE en las células de Langerhans epidérmicas parece ser específica de la D.A ⁽²⁰³⁾.

En nuestro estudio se visualizan moléculas de IgE coincidiendo con el predominio de células de Langerhans principalmente en dermis perivascular.

En las lesiones PATCH-test positivas, existe un claro predominio de células CD4+ sobre CD8+, siendo la relación 2-6/1. Ocasionalmente se visualiza alguna célula T8+ en la epidermis pero a este nivel no se observan T4+ ⁽¹⁵⁵⁾.

En cuanto al estudio celular con anticuerpos monoclonales en nuestro grupo, observamos en las lesiones de eczema un claro predominio de células CD4+ sobre todo en dermis, mientras que las células CD8+ son escasas o ausentes, encontrándose una relación CD4+/CD8+ de 2:0, dato que coincide con los hallazgos de otros autores ⁽¹⁵⁵⁾.

Las moléculas de adhesión juegan un importante papel en la adhesión, diapedesis y supervivencia en la matriz extracelular de las células inflamatorias e intervienen además en las interacciones entre células presentadoras de antígeno y células T. Nuestro estudio se ha centrado en la molécula ICAM-1 puesto que parece tener un importante papel en la migración de eosinófilos ⁽²⁰⁴⁾; contribuye además en la migración de linfocitos T, en los fenómenos de hipersensibilidad retardada, y en la proliferación de células T inducida por antígeno. Los linfocitos T normalmente no expresan esta molécula en su superficie, pero si lo hacen de forma rápida cuando son estimulados, lo que hace pensar en depósitos intracelulares. Aparece predominantemente en el endotelio del tejido normal, y aumentando notablemente su expresión en el endotelio activado y aparece incluso expresada en el epitelio del tejido inflamado, este último hecho permite el anclaje de células inflamatorias.

Autores como Wakita ⁽¹²⁴⁾, estudian las moléculas de adhesión en la dermatitis atópica, observando que el número de CD4+ y CD45RO+ estaba fuertemente y significativamente correlacionado con el grado de expresión de E-selectina tanto en lesiones agudas como crónicas de D.A., mientras que se obtiene una débil correlación con ICAM-1 y VCAM-1 en lesiones agudas pero no en crónicas. Estos resultados sugieren que la E-selectina es crítica en el tráfico de células T de memoria en la piel de D.A., y así participa en la selección de las células infiltradas. Por otro lado ICAM-1 y VCAM-1, pueden amplificar la infiltración de células T, modificando de este modo la severidad de la inflamación.

En nuestro estudio coincidiendo con el de Wakita ⁽¹²⁴⁾, se han visualizado moléculas de adhesión ICAM-1 que se localizan en la dermis perivasculares del eczema crónico.

A parte de demostrar que la lesión producida por el alérgeno a través de la prueba del parche es compatible con eczema, es importante valorar la implicación de este en la etiopatogenia de la dermatitis y la vía de sensibilización.

En todos los pacientes con D.A. que no presentaban patología respiratoria asociada, en siete se realizó biopsia, siendo compatible en todos los casos con eczema (4 a ácaros, 1 a pólenes y 2 a hongos), en este grupo de pacientes parece ser que la vía de sensibilización a estos neuroalérgenos no es la respiratoria puesto que no presentan concomitantemente asma y/o rinitis, siendo posible que la vía de penetración y posterior sensibilización sea a través de la piel. Si bien, no se puede excluir que la reacción producida sea secundaria a la inhalación del neuroalérgeno, insistimos en nuestra hipótesis de que, aunque la sensibilización a estos alérgenos podría ocurrir por vía inhalada, es más probable que la dermatitis sea debida al contacto directo con la piel. Gondo et al. ⁽¹³⁷⁾, confirman la penetración de neuroalérgenos con altos pesos moleculares (8-30 Kd aproximadamente) a través de epidermis intacta.

Todas las biopsias de las pruebas de patch-test positivas a neuroalérgenos son compatibles con eczema, mientras que el único caso correspondiente a un alérgeno alimentario (cacahuete), la lesión es más propia de una reacción psoriasiforme, con un claro predominio de acantosis y paraqueratosis, sin existir edema de dermis ni vesiculización, patrón que coincide más con el de las placas liquenificadas del eczema crónico. Todo ello parece indicar que la vía de sensibilización del alérgeno alimentario sea diferente a la del neuroalérgeno y que su implicación en la etiopatogenia de la dermatitis atópica se realice de forma diferente en cada caso. Aunque no podemos generalizar puesto que sólo existe una biopsia de alimento.

En resumen, el mecanismo por el cual los alergenos están implicados en la etiopatogenia de la D.A. parece ser el siguiente: en el caso de los neumoalergenos estos pueden penetrar a través de la epidermis, entrada favorecida por la disfunción de la barrera epidermica, la cual ha sido descrita tanto en piel normal como en piel afectada en pacientes con D.A.⁽¹⁹³⁾. Una vez penetrado en la epidermis se une a las moléculas de IgE en las células de Langerhans, las cuales presentaran el alergenico a las células T, induciendo una respuesta inflamatoria retardada. Por otro lado, a través de la liberación de citocinas, estas células T juegan un papel en la inducción y/o regulación de la producción de IgE por las células B en los nódulos linfáticos aferentes, produciendo la elevación de los niveles de IgE. Este modelo, en el que las células presentadoras de antígeno en la piel juegan un importante papel, no es sólo aplicable para los alergenicos que entran en la piel a través de la epidermis, sino que también los alergenicos alimentarios que llegan a la piel por vía circulatoria pueden inducir respuestas cutáneas retardadas.

8. CONCLUSIONES

8.CONCLUSIONES

- 1.- Existe un claro predominio de sensibilización a alimentos en el grupo de menos de 2 años, existiendo una correlación etiológica de la D.A. con la sensibilización a alimentos.
- 2.- En la edad intermedia de 2 a 10 años se ha obtenido el mayor número de PATCH test positivos a neumoalergenos, en especial en los niños que tienen clínica respiratoria. Es muy probable que, en estos casos, los neumoalergenos participen en el establecimiento de la enfermedad.
- 3.- En los mayores de 10 años predomina la sensibilización a neumoalergenos por coincidir la mayoría con clínica respiratoria, aunque el número de pruebas de parche positivas fue escaso.
- 4.- Existe un alto grado de correlación entre los resultados de la respuesta inmediata (PRICK y/o RAST) y los de respuesta tardía (PATCH), sobre todo en el grupo de los neumoalergenos y entre los alimentos para el huevo y frutos secos.
- 5.- En nuestro estudio predominan las pruebas del parche positivas a ácaros, siendo el neumoalergeno mayoritariamente responsable de la D.A..
- 6.- La prueba del parche con neumoalergenos, tiene un importante valor diagnóstico en la D.A., al no encontrarse ninguna prueba del parche positiva en los grupos controles.

- 7.- Todas las biopsias de prueba del parche a neumoalergenos reproducen la lesión histológica y citoimmunológica típica del eczema, lo que demuestra su implicación en la etiopatogenia de la dermatitis.
- 8.- Al no existir pruebas del parche positivas en ninguno de los pacientes del grupo control con alergia respiratoria, se deduce que la vía de sensibilización a neumoalergenos en los niños afectados de D.A. (con o sin alergia respiratoria), responsable de la lesión cutánea, es a través de la piel y no por vía respiratoria.
- 9.- En el caso de los alimentos parece ser que la vía de sensibilización y su implicación en la etiopatogenia de la D.A. es diferente a la de los neumoalergenos, puesto que la biopsia de la prueba del parche no reproduce la lesión propiamente de eczema.
- 10.- Aún en edades superiores a los dos años, no debe descartarse la posibilidad de que los alimentos sean la causa de algunos casos de D.A.
- 11.- Los alimentos y los neumoalergenos juegan un papel destacado en la etiología del eczema, por distinto mecanismo, aunque es muy posible que otros factores intervengan como agentes causales, en especial en los casos en que no se demostró ninguna sensibilización a pesar de que el estudio se realizó con tres tipos de pruebas y con un amplio panel de alergenios.

9. BIBLIOGRAFIA

9.- BIBLIOGRAFIA

1. Sampson H.A. Pathogenesis of eczema. *Cl Exp Allergy* 1990;20: 459-467.
2. Rona M.Mackie. The immunology of atopic dermatitis. *Cl Exp Allergy* 1991;21:290-293.
3. Bruynzeel-Koomen C. Ig E on Langerhans Cells: New Insights into the Pathogenesis of atopic dermatitis. *Dermatologica* 1986;172:181-183.
4. Zachary C.B., Allen M.H. and Macdonald. In situ quantification of T-lymphocyte subsets and Langerhans cells in the inflammatory infiltrate of atopic eczema. *Br J Dermat* 1985;112:149-156.
5. Richard A.F. Clark MD and Allen D. Adinoff MD. Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: Patch test as a diagnostic tool. *J Am Ac Dermat* 1989;21:863-869.
6. Platts-Mills T.A.E., Mitchell E.B., Rowntree S., Chapman M.D. and Wilkins S.R. The role of dust mite allergens in atopic dermatitis. *Cl Exp Dermat* 1983;8:233-247.
7. Martinez M.I., Zapatero L., Rodriguez V., Gari M., Diaz C., Franco M.L. Dermatitis atópica. Valoración de la hipersensibilidad retardada a aeroalergenos mediante pruebas de contacto (parche). *Act Ped Esp* 1993;51:721-726.
8. Guerra A. Dermatitis atópica. *Biblioteca de dermatologia pediátrica*, Schering 1995;8-9.
9. Queille-Roussel C, Raynaud F, Saurat JH. A prospective computerized study of 500 cases of atopic dermatitis in childhood. *Acta Derm Venereol* 1985;114:87-92.

10. Sampson HA, MD. Atopic dermatitis. *Ann Allergy* 1992;69:469-481.
11. Rajka G. Clínica de la dermatitis atópica. *Monografías de dermatología* 1992;V (6):419-420.
12. Kay J, Gawkrödger D J, Mortimer M J, Jaron A G. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:35-39.
13. Hanifin JM, MD. Dermatitis atópica en lactantes y niños. *Clinicas pediátricas de Norteamérica* 1991;4:785-814.
14. Linna O, Kokkonen J, Lahtela P, Tammela O. Ten-year prognosis for generalized infantile eczema. *Acta Paediatr* 1992;81:1013-16.
15. Musgrove K, Morgan JK. Infantile eczema. *Br J Dermatol* 1976;95:365-372.
16. Sampson HA, Scanton SM. Natural history of food hypersensitivity in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* 1989;115:23-27.
17. Kjellman B, Hattevig G. Allergy in early and late onset of atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 1994;83:229-31.
18. Businco L, Marchetti F, Pellegrini R. Predictive value of cord IgE levels in at-risk newborn babies and influence of type of feeding. *Clin Allergy* 1983;13:503-8.
19. Burr M.L. Predicting atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1994;24:399-400.

20. Vassella C, Odelram H, Kjellman M, Borres M, Vanto T, Bjorksten B. High anti-IgE levels at birth are associated with a reduced allergy prevalence in infants at risk: a prospective study. *Clin Exp Allergy* 1994;24:771-777.
21. Warner J, Miles E, Jones A, Quint D, Colwell B, Warner J.O. Is deficiency of interferon gamma production by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema?. *Clin Exp Allergy* 1994;24:423-430.
22. Tang M, Kemp A, Thorburn J, Hill D. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1994;344:983-985.
23. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener (Stockholm)* 1980;92:44-47.
24. Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, GaLecki W, Raczka A, Szmurlo A. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 1994;189:40-46.
25. Rajka G. Essential aspects of Atopic Dermatitis. Berlin. Springer-Verlang 1989;261.
26. Seymour JL, Keswick BH, Hanifin JM, et al. Clinical effects of diaper types om the skin of normal infants and infants with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:988-97.
27. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;suppl 144:13-14.
28. Hanifin JM. Standardized grading of subjects for clinical research studies in atopic dermatitis: workshop report. *Acta Derm Venereol (Stockh)*1989;144:28.

29. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993;186:23-31.
30. Walter F. Lever, Gundula Schaumburg-Lever. *Histopatología de la Piel*. Editorial Inter-Médica. Séptima edición. 1991;101-106.
31. Braathen LR, Forre O, Natvig JB, Eeg-Larsen T. Predominance of T lymphocytes in the dermal infiltrate of atopic dermatitis. *Br J Dermatol*,1979;100:511-519.
32. Leung D, Bhan A, Scheeberger E, Geha R. Characterization of the mononuclear cell infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:47-56.
33. Rocha C, De Maubeuge J, Sarfati M et al. Characterization of cellular infiltrates in skin lesions of atopic eczema by means of monoclonal antibodies. *Dermatologica* 1984;169:330-338.
34. Murphy G, Bhan A, Sato S. Characterization of Langerhans cells by the use of monoclonal antibodies. *Lab invest* 1981;45:465.
35. Tsuda S, Kato K, Miyasato M, Sasai Y. Eosinophil Involvement in Atopic Dermatitis as Reflected by Elevated Serum Levels of Eosinophil Cationic Protein. *J Dermatol* 1992;19:208-213.
36. Leiferman K, Ackerman S, Sampson H, Haugen H, Venencie P, Gleich G. Dermal deposition of eosinophil-granule major basic protein in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1985;313:282-285.
37. Cooper K. Atopic Dermatitis: Recent Trends in Pathogenesis and Therapy. *J Invest Dermatol* 1994;102:128-137.

38. Cookson W, Young R, Sandford A, Mofatt M, Shirikawa T, Sharp P, Faux J, Julier C, Le Souef P, Nakumura Y, Lathrop G, Hopkin J. Maternal inheritance of atopic Ig E responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992;340:381-384.
39. Larsen FS. Genetic aspects of atopic eczema. *Handbook of atopic eczema*. Springer-Verlag 1991:15-26.
40. Bos JD, Kapsenberg ML, Sillevius Smitt JH. Pathogenesis of atopic eczema. *Lancet* 1994;343:1338-1341.
41. Krain LS, Terasaki PI. HLA types in atopic dermatitis. *Lancet* 1973;i:1059-1060.
42. Gimenez Arnau AM. La herencia en la dermatitis atópica. *Cromosoma 11q. Actualidad dermatológica* 1994;4:233-243.
43. Cookson WOCM, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989;i:1292-1295.
44. Sandford AJ, Shirakawa T, Moffatt MF, Daniels SE, Ra C, Faux JA, Young RP, Nakamura Y, Lathrop Gm, Cookson WO. Localisation of atopy and beta subunit of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on chromosome 11q. *Lancet* 1993;341:332-334.
45. Bos JB. JEADV Abstr.5º Congr. of the Eur Acad of Derm and Vener.Lisboa, Portugal 1996;7:2.
46. Parker C, Eisen A. Altered cyclic-AMP metabolism in atopic eczema. *Clin Res* 1972;20:418.
47. Hanifin JM. Phosphodiesterase and immune dysfunction in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 1990;1:1-6.

48. Coulson IH, Duncan SN, Holden CA. Peripheral blood mononuclear leukocyte cyclic adenosine monophosphate specific phosphodiesterase activity in childhood atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989;120:607-612.
49. Sawai T, Ikai K, Uehara M. Elevated Cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase activity in peripheral blood mononuclear leucocytes from children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995;132:22-24.
50. Hanifin JM. New Therapeutic Rewards from Clinical Research in Atopic Dermatitis. *J Dermatol* 1994;21:705-708.
51. Holden CA, Yuen CT, Coulson IH. The effect of in vitro exposure to histamine on mononuclear leucocyte phosphodiesterase activity in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1989;14:186-190.
52. Heskell NS, Chan SC, Thiel ML et al. Elevated umbilical cord blood leukocyte cyclic adenosine monophosphate-phosphodiesterase activity in children with atopic parents. *J Am Acad Dermatol* 1984;422-426.
53. Hanifin JM, Chan SC. Monocyte Phosphodiesterase Abnormalities and Dysregulation of Lymphocyte Function in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 1995;105:84S-88S.
54. Ohmen JD, Hanifin JM, Nickoloff BJ, Rea TH, Wyzykowski R, Kim J, Jullien D, McHugh T, Nassif AS, Chan SC, Modlin RL. Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis: contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol* 1995;154:1956-1963.

55. Charlesworth EN, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM, Sampson HA. Cutaneous late-phase response in food-allergic children and adolescents with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:391-397.
56. Giménez Arnau AM. Etiopatogenia de la dermatitis atópica. *Monografias de dermatologia (M.D.D.)* 1992;6:404-405.
57. Pike MG, Heddle RJ, Boulton P, Turner MW, Atherton MB. Increased intestinal permeability in atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1986;86:101-104.
58. Atherton DJ. Allergy and atopic eczema II. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:317.
59. Bjarnason I, Goolamoli SK, Levi AJ, Peters JJ. Intestinal permeability in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1985;112:291-297.
60. Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: Triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:467-73.
61. Bruynjzeel-Koomen C, Van Reysen F, Mudde GC. IgE and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21:294-301.
62. Thompson S, Whitley H, Naysmith J, Carswell F. IgE antibodies to *D. pteronyssinus* in atopic patients. *Immunology* 1988;64:311-314.
63. Barker AF, Hirshman CA, D'Silva R, Hanifin JM. Airway responsiveness in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:780-783.

64. Oliwiecki S, Burton JL, Elles, Horrobin DF. Levels of essential and other fatty acids in plasma and red cells phospholipids from normal controls and patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1990;71:224-228.
65. Zevengergen JL, Houtsmuller UMT. Effect of dietary fats on linoleic acid metabolism. A radiolabel study in rats. *Biochem Biophys Acta* 1989;1002:312-323.
66. Schäfer L, Kragballe K. Abnormalities in epidermal lipid metabolism in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991;96:10-15.
67. Nassif A, Chan SC, Storrs FJ, Hanifin JM. Abnormal Skin Irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994;130:1402-1407.
68. Imayama S, Shimozomo Y, Hoashi M, Yasumoto S, Ohta S, Yoneyama K, Hori Y. Reduced secretion of IgA to skin surface of patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:195-200.
69. Juhlin L, Johansson S, Bennich H, Hogman C, Thyresson N. Immunoglobulin E in dermatosis. *Arch Dermatol* 1969;100:12-16.
70. Guerevitch A, Heiner D, Reisner R. IgE in atopic dermatitis and other common dermatoses. *Arch Dermatol Forsch* 1973;2:712-715.
71. Uehara M. Heterogeneity of serum IgE levels in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1986;66:404-408.
72. Heinz J.Wittig M.D., Jerry Belloit Ph.D.,Ilda De Fillippi M.S. and Gary Royal B.A. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:305-313.

73. Leung D, Geha R. Immunoregulatory abnormalities in atopic dermatitis. *Clin. Rev. Allergy* 1986;4:67-86.
74. Ogawa M, Berger P, McIntyre D, Clendenning W, Ishizaka K. Ig E in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1971;103:575-580.
75. Mackie R, Cobb S, Cochrane R, Thomson J. Total and specific IgE levels in patients with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol* 1979;4:187-195.
76. Johansson S, Juhlin L. IgE in healed atopic dermatitis and after treatment with corticosteroids and azathioprine. *Br. J. Dermatol* 1970;82:10-18.
77. Wutrich B, Benz A, Skuaril F. IgE and Ig G₄ levels in children with atopic dermatitis. *Dermatologica* 1983;166:229.
78. Jones H, Inouye J, McGerity J, Lewis C. Atopic disease and serum immunoglobulin-E. *Br J Dermatol* 1975;92:17-25.
79. Reinhold U, Pawelec G, Wehrmann W, Herold M, Wernet P, Kreysel HW. Immunoglobulin E and immunoglobulin G subclass distribution in vivo and relationship to in vitro generation of interferon-gamma and neopterin in patients with severe atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;87:120-126.
80. Gordon J, Katira A, Flores-Romo L, Johnson GD. Membrane CD23 as a target for feedback regulation on IgE synthesis. *Inmunologia* 1992;11:37-43.
81. Furne M, Ohtsuki M, Ogata F and Ishibashi Y. Responsiveness to interleukin 4 and interleukin 2 of peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991;96:468-472.

82. Romagnani S, Maggi E, Del Prete GF, Parronchi P, Macchia D, Tiri A, Ricci M. Role of interleukin 4 and gamma interferon in the regulation of Ig E synthesis: possible alterations in atopic patients. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;88:111-113.
83. Furne M, Ogata F, Ohtsuki M and Ishibashi Y. Hyperresponsibility to exogenous interleukin 4 in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1989;16:247-250.
84. Reinhold V, Kukel S, Goeden B, Neumann U, Wehrmann W and Kreysel HW. Interleukin-4 promotes the expansion of skin-infiltrating lymphocytes from atopic dermatitis in vitro. *J Invest Dermatol* 1991;96:370-375.
85. Horsmanheimo L, Harvima IT, Jarvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1994;131:348-353.
86. Lester MR, Hofer MF, Renz H, Trumble AE, Gelfand EW, Leung DYM. Modulatory effects of staphylococcal superantigen TSST-1 on IgE synthesis in atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;77:332-338.
87. Braathen L.R. T-cell subsets in patients with mild and severe atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985;114:133-136.
88. Miadonna A, Tedeschi A, Leggien C, Cottini M, Menni S, Frolidi M, Zanussi C. Characterization of T-cell subsets in atopic dermatitis patients using OKT monoclonal antibodies. *Ann Allergy* 1985;54:321-324.
89. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells; different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Ann Rev Immunol* 1989;7:145-173.

90. Kapsenberg ML, Wienenga EA, Bos JD and Jansen HHM. Functional subsets of allergen reactive human CD4+ T cells. *Imunol Today* 1991;12:392-395.
91. Gajewski TF, Joyce J and Fitch FW. Antiproliferative effect of INF-GAMMA in immune regulation. Differential selection of TH1 and TH2 murine helper T Lymphokine clones using recombinant IL-2 and recombinant INF-GAMMA. *J Immunol* 1989;143:15-22.
92. Murray JS, Madri J, Tite J, Carding SR and Botlomly K. MHC control of CD4+ T cell subset activation. *J Exp Med* 1989;170:2135-2142.
93. Kay AB. Origin of type 2 helper T cells. *N Engl J Med* 1994;330:567-569.
94. Kay AB, Ying S, Varney V, et al. Messenger RNA expression of cytokine gene cluster, interleukin 3 (IL-3), IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage colony stimulating factor, in allergen-induced late phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Exp Med* 1991;173:775-778.
95. Tsiopoulos A, Hamid Q, Varney V, et al. Preferential messenger RNA expression of Th1-type cells (IFN-gamma+,IL-2+) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J Immunol* 1992;148:2058-61.
96. Kapsenberg M, Wierenga E, Stiekema F, Tiggelman A, Bos J. Th1 lymphokine production profiles of nickel-specific CD4+ T-lymphocyte clones from nickel contact allergic and non-allergic individuals. *J Invest Dermatol* 1992;98:59-63.
97. Van der Heyden FL, Wierenga EA, Bos JD, Kapsenberg ML. Atopic eczema skin derived T cell clones: Allergen specificity and cytokine production. *Skin Pharmacol* 1991;4:39.

98. Lacour M. Acute infections in atopic dermatitis: A clue for a pathogenic role of a Th1/Th2 imbalance?. *Dermatol* 1994;188:255-257.
99. Bieber T, Braun-Falco O. IgE-bearing Langerhans cells are not specific to atopic eczema but are found in inflammatory skin diseases. *J. Am Acad Dermatol* 1991;24:658-659.
100. Bieber T, Dannenberg B, Prinz J, Rieber P, Stolz W, Braun-Falco O, Ring J. Occurrence of IgE-Bearing Epidermal Langerhans Cells in Atopic Eczema: A study of the Time Course of the Lesions and With Regard to the IgE Serum Level. *J Invest Dermatol* 1989;93:215-219.
101. Bieber T, De la Salle H, De la Salle C, Hanau D, Wollenberg A. Expression of the High-Affinity Receptor for Ig E (FcERI) on human Langerhans Cells: The End of a Dogma. *J Invest Dermatol* 1992;99:10-11S.
102. Maurer D, Stingl G. Immunoglobulin E-Binding Structures on Antigen-Presenting Cells Present in Skin and Blood. *J Invest Dermatol* 1995;104:707-710.
103. Bieber T, Rieger A, Neuchrist C et al. Induction of FcεR2/CD23 on human epidermal Langerhans cells by human recombinant interleukin 4 and gamma-interferon. *J Exp Med* 1989;170:309-314.
104. Huff TF, Jardieu P, Ishikawa K. Regulatory effects of human IgE-binding factors on the IgE response of rat lymphocytes. *J Immunol* 1986;132:406-412.
105. Bieber T, Delespesse G. Gamma-interferon promotes the release of IgE-binding factors (Soluble CD23) by human epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1991;97:600-603.
106. Uehara M, Izukura R, Sawai T. Blood eosinophilia in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 1990;15:264-266.

107. Wassom DL, Loegering DA, Solley GO, et al. Elevated serum levels of the eosinophil granule major basic protein in patients with eosinophilia. *J Clin Invest* 1981;67:651-661.
108. Bruynzeel-Koomen CAFM, Van Wichen DF, Spry CJ, Venge P, Bruynzeel PLB. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988;118:229-238.
109. Kapp A, Czech W, Krutmann J, Schöpf E. Eosinophil cationic protein in sera of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:555-8.
110. Kapp A, Gillitzer R, Kirchner H, et al. Production of interferon and lymphoproliferative responses in whole blood cultures derived from patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1987;279:55-58.
111. Wardlaw AJ, Symon FS, Walsh GM. Eosinophil adhesion in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1163-1170.
112. Leiferman KM. Eosinophils in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1310-7.
113. Tanaka Y, Delaporte E, Dubucquoi S, Gounni AS, Porchet E, Capron A, Capron M. Interleukin-5 messenger RNA and immunoreactive protein expression by activated eosinophils in lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol* 1994;103:589-592.
114. Bruijnzeel PLB, Kuijper PHM, Kapp A, Warringas RAJ, Betz S, Bruijnzeel-Koomen CAFM. The involvement of eosinophils in the patch test reaction to aeroallergens in atopic dermatitis: its relevance for the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993;23:97-109.

115. Ebertz JM, Hirshman CA, Kettelkamp NS, Uno H, Hanifin JM. Substance P induced histamine release in human cutaneous mast cells. *J Invest Dermatol* 1987;88:682-685.
116. Borish L, Joseph BZ. Inflammation and the allergic response. *Med Clin North Am* 1992;76:765-87.
117. Bradding P, Feather IH, Howarth PH. Interleukin is localized to and released by human mast cells. *J Exp Med* 1992;176:1381-6.
118. Jaffe J, Schulman ES. Activation of human lung mast cells induces early expression of IL-5 mRNA, but no IL-3, IL-4 and GM-CSF. *J Immunol* 1993;150:147A.
119. Sumimoto S, Kawai M, Kasajima Y, Hamamoto T. Increased plasma tumour necrosis factor-alpha concentration in atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:277-279.
120. Mitchell EB, Crow J, Williams G, Platts-Mills TAE. Increase in skin mast cells following chronic house dust mite exposure. *Br J Dermatol* 1986;114:65-73.
121. Hashimoto S, Imai K, Kobayashi T. Elevated levels of soluble ICAM-1 in sera from patients with bronchial asthma. *Allergy* 1993;48:370-2.
122. Bochner BS, Schleimer RP. The role of adhesion molecules in human eosinophil and basophil recruitment. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:427-38.
123. Wüthrich B, Joller-Jemelka H, Kägi MK. Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. *Allergy* 1995;50:88-89.
124. Wakita H, Sakamoto T, Tokura Y, Takigawa M. E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 as critical adhesion molecules for infiltration of T lymphocytes and eosinophils in atopic dermatitis. *J Cutan Pathol* 1994;33-39.

125. Schleimer Rp, Sterbinsky SA, Kaiser J, et al. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. *J Immunol* 1992;148:1086.
126. Muñoz F. *Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia*. Ed Doyma, Barcelona, 1989;5:59-62.
127. Lind P, Weeke R, Löwenstein H. A reference allergen preparation of house dust mite *D. Pteronyssinus* produced from whole mite culture. A part of the DAS/76 study. Comparison with allergen preparations from other raw materials. *Allergology* 1984;39:259.
128. Chapman MD, Platts-Mills TAE. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen P1. *J Immunol* 1980;125:587.
129. Lind P, Löwenstein H. Identification of allergens in *Dermatophagoides pteronyssinus* mite body extract by crossed immunoelectrophoresis with two different antibody pools. *Scand J Immunol* 1983;17:263.
130. Tovey ER, Chapman MD, Platts-Mill TAE. Mite faeces are a major source of house dust allergens. *Nature* 1981;289:592-3.
131. Sarsfield JK. Role of house dust mites in asthma. *Arch Dis Child* 1974;49:711.
132. Chapman MD, Rowntree S, Mitchell EB, Di Prisco Fuenmator MC, Platt-Mills TAE. Quantitative assessment of IgG and IgE antibodies to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:27-33.
133. Barnetson RSC, Macfarlane HAF, Benton EC. House dust mite allergy and atopic eczema. *Br J Dermatol* 1987;116:857.

134. Tuft LA. Importance of inhalant allergens in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1949;12:211-9.
135. Dolovich J, Hargreave FE, Chlamers R, Schier KJ, Gauldie J, Bienenstock J. Late cutaneous allergic responses in isolated IgE-dependent reactions. *J allergy Clin Immunol* 1973;52:38-46.
136. Clark RAF, Adinoff AD. Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: Patch tests as a diagnostic tool. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:863-9.
137. Gondo A, Saeki N, Tokuda Y. Challenge reactions in atopic dermatitis after percutaneous entry of mite antigen. *Br J Dermatol* 1986;115:485-93.
138. Bruijnzeel-Koomen CAFM, Mudde G, Bruijnzeel PLB. The pathogenesis of atopic dermatitis. *Allergologie* 1989;13:325-38.
139. Kubota Y, Imayama S, Hori Y. Reduction of environmental mites improved atopic dermatitis patients with positive mite-patch test. *J Dermatol* 1992;19:177-80.
140. Mitchell EB, Crow J, Rowntree S. Cutaneous basophil hypersensitivity to inhalent allergens in atopic dermatitis patients: elicitation of delayed responses containing basophils following local transfer of immune serum but not IgE antibody. *J Invest Dermatol* 1984;83:290-5.
141. Rawle FC, Mitchell EB, Platts-mills TAE. T cell responses to the major allergen from the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* antigen P1: comparison of patients with asthma, atopic dermatitis and perennial rhinitis. *J Immunol* 1984;133:195-201.

142. Tanaka Y, Tanaka M, Anan S, Yoshida H. Immunohistochemical studies on dust mite antigen in positive reaction site of patch test. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;144 (Suppl):93-6.
143. Beck HI, Korsgaard J. Atopic dermatitis and house dust mites. *Br J Dermatol* 1989;120:245-51.
144. Colloff MJ. Exposure to house dust mites in homes of people with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992;127:322-327.
145. Kort HSM, Koers WJ, van Nes AMT, Young E, Vorenkamp J, Wolfs BG, van Bronswijk JEMH. Clinical improvement after unusual avoidance measures in the home of an atopic dermatitis patient. *Allergy* 1993;48:468-471.
146. Atherton DJ. Allergy and atopic eczema. *Clin Exp Dermatol* 1981;6:317.
147. Harving H, Korsgaard J, Dahl R, Beck HI, Bjerring P. House dust mites and atopic dermatitis. A case-control study on the significance of house dust mites as etiologic allergens in atopic dermatitis. *An Allergy* 1990;65:25-31.
148. Darsoe U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations:an approach to standarization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:677-84.
149. Imayama S, Hashizume T, Miyahara H. Combination of patch test and IgE for dust mite antigens differentiates 130 patients with atopic dermatitis into four groups. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:531-38.
150. Martinez MI, Herrero MT. Asma extrínseco. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica III Luzán 5 (Ed) Unidad de Alergia Bencard* 1986;27 supl 29:44.

151. Rajka G: Prurigo Besnier (atopic dermatitis) with special reference to the role of allergic factors I. The influence of atopic hereditary factors. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1960;40:285.
152. Tejero G. Dermatitis atópica. *An Esp Ped* 1987;27 supl 29:44.
153. Rasanen L, Reunala T, Lehto M, Virtanen E, Arvilommi H. Immediate and Delayed Hypersensitivity Reactions to Birch Pollen in Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:193-196.
154. Langeland T, Braathen LB, Borch M. Studies of atopic patch test. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;Suppl 144:105-109.
155. Reitamo S, Visa K, Kähönen K. Eczematous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens. *Br J Dermatol* 1986;114:303-309.
156. Darsow U, Behrendt H, Ring J. Gramineae pollen as trigger factors of atopic eczema: evaluation of diagnostic measures using the atopy patch test. *Br J Dermatol* 1997;137(2):201-7.
157. Clark RAF, Adinoff AD. the relationship between positive aeroallergen patch test reactions and aeroallergen exacerbations of atopic dermatitis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53(suppl):S32-S40.
158. Martinez MI, Herrero MT. Asma extrínseco. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. III Luzán 5 Ed Unidad de Alergia Bencard 1986;219.
159. Hammar H. Provocation with cow's milk and cereals in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (stockh)* 1977;57:159.

160. Sampson HA, Jolie PL. Increased plasma histamine concentrations after food challenges in children with atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1984;311:372-376.
161. Jackson PG, Lessof MH, Baker RWR. Intestinal permeability in patients with eczema and food allergy. *Lancet* 1981;1:1285.
162. Sampson HA. The Immunopathogenic Role of Food Hypersensitivity in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;Suppl 176:34-37.
163. Mudde GC, van Reijksen FC, Boland GJ. Allergen presentation by epidermal Langerhans cell from patients with atopic dermatitis is mediated by IgE. *Immunol* 1991;69:335-341.
164. Turner MW, Barnett GE, Strobel S. Mucosal mast cell activation patterns in the rat following repeated feeding of antigen. *Clin Exp Allergy* 1990;20:421-427.
165. Sampson HA. Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:473.
166. Sampson HA, McCaskill CM. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Evaluation of 113 patients. *J Pediatr* 1985;107:669-75.
167. Burks AW, Mallory SB, Williams LW, Shirrell MA. Atopic dermatitis: Clinical relevance of food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 1988;113:447-51.
168. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:635-643.

169. Martin M, Pascual C, Diaz JM, Ojeda JA. El sistema gastrointestinal. Alergia alimentaria. Tratado de Alergología e Inmunología Clínica III, Luzán 5 ed Unidad de Alergias Bencard 1986;2:57.
170. Hill DJ, Ford RPK, Shelton MJ, Hosking CS. A study of 100 infants and young children with cow's milk allergy. Clin Rev Allergy 1984;21:125-42.
171. Firer MA, Hoskins CS, Hill DJ. Cow's milk allergy and eczema patterns of the antibody response to cow's milk in allergic skin disease. Clin Allergy 1982;12:385.
172. Dannaeus S, Johansson SGO, Foucard T, Ohman S. Clinical and immunological aspects of food allergy. Acta Paediatr Scand 1977;66:31.
173. Lanngeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white studied by crossed immunoelectrophoresis (CIE). Allergy 1982;37:521.
174. Lanngeland T. A clinical and immunological study of allergy to hen's egg white I. A clinical study of egg allergy. Clin Allergy 1983;13:371.
175. Schur S, Hyde JS, Wypych JJ. Egg white sensitivity and atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 1974;54:174.
176. Pascual C, Martin Esteban M, Fernández J. Fish allergy: Evaluation of the importance of cross-reactivity. J Pediatr 1992;121:29.
177. Sampson HA, Albergo MD. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1984;74:26-33.

178. Adinoff A, Tellez P, Clark R. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:736-42.
179. Ferrán M. SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. Ed McGraw-Hill:30-34.
180. Dreborg S. Skin test used in type I allergy testing. Position Paper. *Allergy* 1989;Suppl 10:44.
181. Nordic Council on Medicine. Registration of allergic preparations. Common Nordic Guidelines. Uppsala:NLN Publication 23,1989.
182. Montagna W, Carlisle K. Structural changes in ageing skin. *Br J Dermatol* 1990;122:61-70.
183. Atkins PC, Schwartz LB, Adkinson NF, Von Allmen C, Valenzano M, Zweiman B. In vivo antigen-induced cutaneous mediator release: simultaneous comparisons of histamine, tryptase, and prostaglandin D₂ release and the effect of oral corticosteroid administration. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:360-70.
184. Pipkorn U, Hammarrlund A, Enerbäck L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced wheal and flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* 1989;19:19-25.
185. Wide L, Aronsen T, Fagerberg E, Zetterstrom Ö. Radioimmunoassay of allergen-specific IgE. *Allergology. Actas del 8º Congreso Europeo de Alergología*. Excerpta Medica, Amsterdam 1972:85.

186. Berg T, Bennich H, Johansson SGO. In vitro diagnosis of atopic allergy. A comparison between provocation test and the radioallergesorbent test. *Int Arch allergy Appl Immunol* 1971;40:770.

187. Bernstein M, Day JH, weelsh A. Double-blind food challenge in the diagnosis of food sensitivity in the adult. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:205.

188. Aas K, Johansson SGO. The RAST inn the in vitro diagnosis of multiple reaginic allergy. *J allergy Clin Immunol* 1971;48:134.

189. Mitchell EB, Crow J, Chapman MD, Jouhal S, Pope FM, Platts-Mills TAE. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *The Lancet* 1982;16.127-130.

190. Norris PG, Schofield O, Camp RDR. A study of the role of house dust mite in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988;118:435-440.

191. Langeveld-Wildschhut E, van Marion A, Thepen T, mudde G, Bruijnzeel P, Bruijnzeel-Koomen C. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:66-73.

192. Serra-Balddrich E. Epicutáneas con aeroalergenos en atópicos. *Act Dermatolog* 1997;10:669-676.

193. Werner Y, Linnberg M. Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*1985;65:102-5.

194. Uehara M, Sawai T. Familial background of respiratory atopy:a factor of type I allergy to house dust mite in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1989;125:939-943.

195. Wananukul s, Huiprasert P, pongprasit P. Eczematous skin reaction from Patch testing with aeroallergens in atopic children with and without atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology* 1993;10:209-213.
196. Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, Aoyama H, Tabata N, Sekita Y, Tagami H. IgE-Mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. *Arch dermatol* 1994;130:1393-1401.
197. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: An approach to standardization. *J Allergy clin immunol* 1995;95:677-84.
198. Isolauri E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy clin Immunol* 1996;97:9-15.
199. Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E. Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997;52:755-9.
200. Seidenari S, Manzini B, Danese P, Giannetti A. Positive patch test to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma, and rhinitis. *Ann Allergy* 1992;69:201-206.
201. Dreborg S. Skin test in the diagnosis of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6 (suppl8):38-43.
202. Allen D, Adinoff MD, Patricc MD. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:736-42.
203. Bruynzeel-Koomen C, Van Wichen DF, Toonstra J, Berrens L, Bruynzeel PLB. The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch dermatol Res* 1986;278:199-205.

204. Wardlaw AJ, Symon FS, Walsh GM. Eosinophil adhesion in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1163-1171.