

**Moderador: D. Muñoz  
Lejarazu**

M. L. Sanz

Departamento de Alergología e  
Inmunología Clínica.  
Clínica Universitaria de Navarra,  
Facultad de Medicina, Universidad  
de Navarra. Pamplona.

## Sesiones plenarias

# AVANCES EN DERMATITIS ATÓPICA

## Inmunopatología en dermatitis atópica

### DATOS GENERALES

La Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de etiología desconocida, altamente pruriginosa, que con frecuencia se asocia a manifestaciones respiratorias de origen alérgico, con elevación de la IgE sérica y con eosinofilia tisular<sup>1</sup>. Esta enfermedad afecta a niños y a adultos, conlleva altos costos sociales y una alta morbilidad. Es capaz de alterar severamente la calidad de vida del paciente ya que afecta al sueño debido al prurito y tiene graves implicaciones familiares y sociales.

La prevalencia de la DA ha aumentado en las últimas décadas y actualmente afecta a un 10% de la población infantil, en algún momento del periodo infantil<sup>2</sup>. Las variaciones observadas en grupos étnicos similares hacen pensar que los factores ambientales juegan un papel importante<sup>3</sup>.

El término dermatitis atópica fue introducido el 1993 por Hill y cols.<sup>4</sup> para definir la estrecha relación entre dermatitis atópica y su asociación con alergia respiratoria.

En cuanto al origen de la enfermedad no se conoce bien si se desencadena tras un estímulo clásico Ag-Ac o bien si es una enfermedad inflamatoria de la piel que se asocia a alergia respiratoria. Se sabe que los mecanismos que participan en esta enfermedad muestran grandes similitudes con los que participan en el asma bronquial.

El diagnóstico de la DA se basa en la presencia de un conjunto de signos mayores y menores, que incluyen el prurito, dermatitis crónica que se reactiva en el tiempo, presencia del historial personal o familiar de atopía. Tiene una distribución típica afectando las superficies facial y extensora en niños y flexural en niños mayores y adultos<sup>1</sup>. Se ha descrito otros hechos tales como disminución de la resistencia a infecciones cutáneas, sensibilidad a factores ambientales y emocionales, intolerancia a alimentos y valores elevados de IgE sérica.

En 1981, Jacquet, dermatólogo francés, sugirió que el hecho inicial en esta enfermedad no era la lesión cutánea, sino el prurito. En 1936, Engman<sup>5</sup> observó que el trauma cutáneo que provoca el rascado juega un papel muy

importante en la evolución del eczema, de tal manera que si la piel se protege del rascado no hay eczema a pesar de que exista prurito.

La patogénesis del prurito se conoce poco, aunque esta sensación puede ser provocada experimentalmente tras la inyección intradérmica de varios productos celulares que se liberan en procesos inflamatorios, tales como: histamina, neuropéptidos, leucotrienos y enzimas proteolíticos.

Por otra parte los pacientes con DA poseen una disminución del umbral para el prurito<sup>6</sup>. En este sentido varias sustancias son capaces de aumentar la sensación de prurito, entre ellas los alérgenos, la sequedad, el sudor, el contacto con sustancias irritantes, etc.<sup>7</sup>.

## INMUNOHISTOLOGÍA

Las lesiones histológicas de la DA dependen de la agudeza de la lesión cutánea. En cualquier caso la piel no afectada o clínicamente normal de los pacientes con DA es histológicamente anormal y presenta hiperqueratosis media y la presencia de un infiltrado linfocitario perivascular de células T. La forma aguda pura de DA es muy rara y normalmente hay una mezcla de dermatitis aguda y subaguda, caracterizada por paraqueratosis, espongiosis, acantosis e inflamación con presencia de células mononucleares<sup>8</sup>.

Las lesiones agudas de la DA se caracterizan por marcado edema intercelular (espongiosis) de la epidermis con un infiltrado epidérmico consistente en linfocitos T. En la dermis hay un marcado infiltrado celular perivenular consistente en linfocitos T y ocasionalmente monocitos-macrófagos. El infiltrado inflamatorio consiste predominantemente en células T memoria CD3 + CD4 + y CD45 RO+ (sugiriendo un previo encuentro con el alérgeno)<sup>9</sup>. Casi todas las células T que infiltran la piel expresan altos niveles de Ag linfocitario cutáneo (*Cutaneous lymphocyte antigen: CLA*), el cual funciona como un receptor de "homing" de la piel para linfocitos T.

En esta fase raramente hay eosinófilos, basófilos y neutrófilos. Los mastocitos están presentes en cantidad normal y presentan varios estadios de degranulación.

En las lesiones crónicas liquenificadas, la epidermis es hiperplástica con prominente hiperqueratosis y espongiosis mínima. Hay un aumento de células de Langerhans portadoras de IgE en la epidermis y en la dermis dominan los macrófagos. En esta fase el número de mas-

tocitos es mayor pero no se degranulan, y se observa incremento en el número de eosinófilos. El reclutamiento de eosinófilos y su activación *in situ* se han asociado con daño tisular e hiperplasia celular<sup>10</sup>. La presencia de proteínas granulares del eosinófilo puede observarse a lo largo de las fibras elásticas de la dermis superior<sup>11</sup>, de tal manera que la elevación de MBP, EDN y ECP (proteínas granulares del eosinófilo) se correlaciona con la severidad de la enfermedad<sup>12</sup>.

## INMUNOPATOGÉNESIS

Curiosamente, hoy en día tenemos más datos sobre la inmunopatogenia del asma, una enfermedad de acceso más complicado, que de la inmunopatogenia de la dermatitis atópica, una enfermedad de localización fácilmente accesible.

En líneas generales en el perfil inmunológico de un paciente con DA se observan los siguientes datos: una elevación en los niveles de IgE sérica total, eosinofilia, aumento de la liberación espontánea de histamina, disminución cuantitativa y cualitativa de células T CD8 + (supresoras/citotóxicas), aumento de expresión de CD23 en células mononucleares. Además existe una situación de activación macrofágica crónica con aumento de secreción de GM-CSF, PGE<sub>2</sub> e IL10. También existe una expansión de la clona TH2 productora de IL4, IL5, e IL13, con disminución de la clona TH1 (productora de IFγ), aumento de niveles séricos de receptor para IL2. Asimismo, se produce aumento de producción de proteínas granulares del eosinófilo<sup>3</sup>.

Los pacientes con DA presentan una activación sistémica de células T, reflejado por un aumento de niveles séricos de L-Selectina, marcador de activación leucocitaria, que se correlaciona con la severidad de la enfermedad<sup>13</sup>.

**Tabla I.** Perfil inmunológico de la dermatitis atópica

---

Elevación IgE sérica total
Eosinofilia
Aumento histaminoliberación
Disminución celular T CD8+
Aumento CD23
Activación macrofágica
Expansión TH2: Aumento IL4, IL5, IL13
Aumento L-Selectina sérica
Disminución apoptosis monocitaria

---

Se ha observado una clara activación TH2 con la producción subsecuente de citoquinas IL4, IL5 responsables de la producción de IgE y del reclutamiento de eosinófilos.

Por otra parte existe una baja apoptosis espontánea de monocitos que no responden a la inducción de apoptosis dependiente de la IL4, esto es debido al aumento de producción de GM-CSF por los monocitos circulantes de los pacientes con DA<sup>14</sup>.

Entre los efectos de las citoquinas TH2, tales como la IL4 e IL13 está la inducción de la línea germinal/e promocionando el cambio de isotipo a IgE, a la vez que disminuyen la expresión de CD23 en el monocito y células B. Por otra parte estas citoquinas estimulan la producción de RANTES, eotaxina y MCP-1 lo que induce al reclutamiento de eosinófilos. A su vez la IL5 y el GM-CSF promueven la diferenciación, adhesión y supervivencia de dichas células<sup>10</sup>.

## RESPUESTA BIFÁSICA TH2/TH1

El patrón de activación T en la DA es bifásico con una primera fase de producción de citoquinas TH2 y una segunda fase de producción de citoquinas TH1.

La inflamación de la piel en la DA es la consecuencia de la liberación de algunas citoquinas, que dependiendo de la duración de la lesión se ha comprobado que pueden ser de origen TH2 o TH1.

La piel sana de pacientes afectados de DA presenta un aumento de células que expresan RNAm para IL4 IL13, al igual que la piel tanto de las lesiones agudas como de las crónicas presenta aumento de células que expresan RNAm frente a IL4, IL5 e IL13.

Sin embargo, las lesiones crónicas de la DA expresan poco RNAm para IL4 e IL13 y mayor cantidad de RNAm para IL5, GM-CSF, IL12 e IFN $\gamma$  que en la DA aguda. Esta fase crónica se asocia con la presencia de eosinófilos y macrófagos.

Se sabe que la IL12 sería la responsable del cambio de estímulo de TH2 a TH1 que se observa en la cronificación de la DA<sup>3</sup>.

Estudios recientes han demostrado que en la fase aguda de la DA existe una producción elevada de IL16, mientras que en la fase crónica la eleva la producción de IL12 y GM-CSF. La IL16 sería responsable de la infiltración de células CD4<sup>+</sup> en las lesiones agudas y el GM-CSF facilitaría la supervivencia de eosinófilos y macrófagos en las lesiones crónicas<sup>15</sup>.

Tabla II. Células y citoquinas en piel de dermatitis atópica

	Tipo de piel lesionada		
	Piel sana	Lesión aguda	Lesión crónica
<b>Células</b>			
Células T	+	+++	++
Eosinófilos	-	+	+++
Macrófagos	-	++	+++
<b>Expresión de citoquinas</b>			
IL4/IL13	+	++++	+++
IL5	-	++	+++
IFN $\gamma$	-	-	++
IL12	-	--	++
IL16	+	+++	++
GM-CSF	+	+	++

Algunas citoquinas tales como el RANTES, quemoquinas C-C, MCP-3 y eotaxina se han encontrado elevadas en las lesiones de la piel con DA y contribuyen a la elevación de cifras de eosinófilos en la piel<sup>10</sup>.

El cambio de una fase a otra de producción de citoquinas estaría influenciado por la producción de IL12 y por cambios en la expresión de receptores para citoquinas, de tal manera que en la fase aguda hay un aumento de expresión de receptores para IL4 y en la fase crónica está aumentada la expresión de receptores para IL5 y GN-CFS.

Esta respuesta bifásica se ha podido detectar *in situ*, mediante el estudio de las lesiones cutáneas mediante biopsia tras prueba del parche<sup>16</sup>. A las 24 horas tras la aplicación del parche con alérgeno, se observa un incremento en la expresión de RNAm para IL4 y de IL5 (perfil TH2); después de ese momento esta citoquina empieza a declinar. A las 48-72 horas se observa un aumento de expresión de RNAm para IFN $\gamma$  (perfil TH1-TH0). El aumento de expresión de IFN $\gamma$  viene precedido por un pico de producción de IL12, que coincide con la infiltración de eosinófilos y macrófagos (ambas células expresan IL12). En la tabla II se resumen las células y citoquinas que se expresan en las distintas fases de la DA.

En las fases iniciales de la DA la activación inducida por el Ag da lugar a una activación TH2, mientras que la fase de inflamación crónica está dominada por una respuesta TH1, que se produce como consecuencia de la infiltración de macrófagos y eosinófilos que expresan y producen IL12.

## FACTORES RESPONSABLES DE LA ACTIVACIÓN TH2

1.- *Las citoquinas* presentes en el medio en el momento en que ocurre el estímulo antigénico ejercen un papel importante. En este sentido la presencia de IL4 induce a la activación de clonas Th2, mientras que la presencia de IL12, producida por células dendríticas y macrófagos induce a la activación de TH1.

Se ha podido demostrar que sólo las células TH1 y no las TH2 expresan la subunidad beta2 del receptor de IL12 (IL12R $\beta$ 2) y que la IL4 inhibe la expresión de este receptor en las células T. Por otra parte este receptor es inducido por efecto de la IL12, IFN $\gamma$  e IFN $\alpha$  que promueven diferenciación TH1<sup>17</sup>.

Por su parte los mastocitos y basófilos son fuentes de citoquinas TH2 que se liberan tras el puenteo de receptores IgE.

2.- *Factores genéticos*. El cromosoma 5q31-33 aloja genes que controlan la producción de citoquinas tales como IL3, IL4, IL5, IL13 y GM-CSF, expresadas por células TH2.

En la DA se ha demostrado la existencia de alteraciones en las interacciones de proteínas nucleares con elementos del promotor IL4<sup>18</sup>.

Diferencias en la actividad transcripcional del gen de la IL parecen aumentar la predisposición a padecer DA. Así, parece existir una asociación genotípica de la DA con el genotipo TT, teniendo en cuenta que el alelo T se asocia con un incremento de la actividad del gen promotor de la IL4, comparado con el alelo C<sup>19</sup>.

3.- *Factores farmacológicos*. Los pacientes con DA presentan un aumento de la actividad de la fosfodiesterasa, que parece contribuir al aumento de la síntesis de IgE y a la producción de IL4<sup>20</sup>.

4.- *Señales coestimuladoras*. También se ha podido observar cómo los pacientes con DA expresan más B7.2 en las células B que los controles sanos. Dado que la interacción CD28-B7.2 es fundamental en la generación de células Th2, este hecho favorecería, así mismo, la activación TH2<sup>21</sup>.

5.- *Células presentadoras de Ag*. Se ha podido comprobar que las células de Langerhans se encuentran aumentadas en número en la piel de los enfermos con DA. Estas cé-

lulas juegan un papel importante en la presentación del Ag a las células TH2. La IgE fija a la membrana de estas células facilita la presentación del Ag, que activa a las células TH2, las cuales migran a los ganglios linfáticos para estimular a las células T *naive* que posteriormente se expansionarán a TH2<sup>3</sup>.

Los receptores de alta afinidad para la IgE sobre estas células están aumentados en la piel de pacientes con DA, lo cual facilita la unión del Ag y la activación de dichas células<sup>22</sup>.

6.- *Vía de entrada del Ag*. La mayoría de los macrófagos y células dendríticas que infiltran la dermis de las lesiones de la DA tienen IgE de superficie. Los monocitos circulantes y células dendríticas tienen receptores de alta afinidad para la IgE, de tal manera que las células presentadoras de Ag cargadas con Ag en el tracto respiratorio o gastrointestinal pueden infiltrar la piel y activar a las células T locales. Los Ag circulantes pueden activar la degranulación de mastocitos en las vénulas de la dermis y liberar citoquinas TH2, tras ser presentado el Ag por los macrófagos y células dendríticas.

Por otra parte los Ag alimentarios e inhalantes producen expansión de las células T CLA+ de la piel<sup>3</sup>.

## FACTORES EN LA PROGRESIÓN Y PATOGÉNESIS DE LA DA

- Predisposición genética determinada a una hiperproducción de citoquinas TH2, que cursa con niveles elevados de IgE, IL4, IL5, IL13 en individuos que además presentan un desarrollo elevado de alergia respiratoria.

- Cuando se establece el proceso inflamatorio la piel sana infiltrada débilmente con células TH2 pasa a presentar lesiones papulovesiculares con cambios epidérmicos tipo espongirosis y marcado infiltrado de células TH2.

La cativación de las células TH2 pueden producirse tanto por el contacto epicutáneo de los Ag, que activan a células de Langerhans, como tras la activación de células presentadoras de Ag de mucosa producida por Ag alimentarios o inhalantes que activan células T que migran a la piel y responden a citoquinas producidas localmente.

- La respuesta inflamatoria crónica es una respuesta TH1 con infiltración de eosinófilos, células dendríticas y macrófagos que expresan IL12. Esto viene determinado

por la capacidad de la IL4 de la fase aguda, para inducir la expresión de IL12 sobre los eosinófilos<sup>23</sup>. Los superantígenos microbianos por su parte estimulan a las células dendríticas y macrófagos a producir IL12.

- Por otra parte, existen otros factores inespecíficos capaces de activar la respuesta inflamatoria en la DA. Así, se ha demostrado que los pacientes con DA tienen un umbral disminuido a la sensación de prurito, por lo que el rascado ejerce un papel fundamental en la provocación de las lesiones eczematosas de la DA.

- La barrera defensiva de la piel es deficiente en la DA, con una disminución en las ceramidas de la piel, reducción en la capacidad de unión del agua, aumento de la pérdida de agua, factores que contribuyen a la absorción fácil del Ag por la piel y que crean un círculo vicioso de perpetuación de la inflamación<sup>24</sup>.

- Superantígenos: Tanto los virus como las bacterias juegan un papel importante en la perpetuación y complicación de las lesiones de la DA. Se sabe que en un 90% de las lesiones de la DA hay una colonización por *Staphilococo aureo*. Esta bacteria es capaz de secretar ciertas toxinas conocidas como superantígenos que son capaces de activar a las células T y a los macrófagos. Estos superantígenos secretados en la superficie de la piel pueden penetrar en la piel inflamada y estimular a los macrófagos o a las células de Langerhans a producir citoquinas, tales como IL1, TNF, IL12. Estas citoquinas aumentan la expresión de E-selectina en el endotelio vascular, favoreciendo el influjo de células efectoras CLA+. Al final se produce una amplificación de la inflamación inicial de la piel y se establece un círculo vicioso por el cual se favorece la colonización de la piel por bacterias<sup>25</sup>.

- Alérgenos implicados en la dermatitis atópica: Aproximadamente un 40% de los niños y jóvenes afectados de dermatitis atópica tienen alergia alimentaria, según Sampson<sup>26</sup>.

Se ha podido observar que alérgenos alimentarios, tales como proteínas de leche de vaca, son capaces de desarrollar una respuesta tanto IgE como de tipo celular, que pueden ser detectadas mediante la realización combinada de pruebas cutáneas de tipo inmediato (*prick*) y pruebas epicutáneas<sup>27</sup>. Así mismo se ha podido demostrar últimamente que una reacción positiva en prueba del parche frente a aeroalérgenos en pacientes con dermatitis atópica requiere la presencia de células IgE+CD1a+epidérmicas, de tal manera que una prueba del parche positiva con aeroalérgenos se debe a la inicial activación de

estas células por el Ag, que van a presentar el Ag a las células TH2 Ag-específicas en la dermis. La liberación subsecuente de citoquinas TH2 da lugar al proceso inflamatorio que se desarrolla posteriormente<sup>28</sup>.

- Papel de la IgE en la dermatitis atópica: Uno de los argumentos frente a la participación de la IgE en la patogénesis de la DA es el hecho de que las lesiones histológicas corresponden más a una reacción de tipo celular o tipo IV. Sin embargo, se ha podido comprobar cómo los estadios terminales de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE se caracterizan por la aparición de un infiltrado de monocitos y linfocitos. Además el patrón inicial de citoquinas es TH2 y estas citoquinas son capaces de aumentar la expresión de receptores para la IgE en las células presentadoras de Ag, células de Langerhans y además promueven la síntesis de IgE. Por su parte, las células de Langerhans con IgE son eficaces presentadoras de Ag a las células T, activando a su vez el perfil TH2.

En resumen, en la inmunopatología de la DA intervienen mecanismos TH2 y TH1. A una fase inicial TH2, le sigue una activación TH1 responsable de la persistencia de la respuesta inflamatoria. Los factores genéticos subrayan el desarrollo de la enfermedad, pero existen numerosos factores implicados en la misma, entre ellos, algunos factores son capaces de activar la enfermedad, tales como alérgenos, alimentos, superantígenos, etc.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venerol* (Stockholm) 1980;92:44-47.
2. Schulz-Larsen F, Diegen T, Svenson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:760-764.
3. Leung DYM. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:860-76.
4. Hill LW, Sulzberger MB. *Yearbook of dermatology and syphilology*. Chicago: Year book medical publishers; 1993.
5. Engman MF, Weiss RS, Engman ME Jr. Eczema and environment. *Med Clin North Am* 1936;20:651-663.
6. Rajka G. Itch duration of the uninvolved skin of atopic dermatitis (prurigo Bersnier). *Acta Derm Venerol* 1968;48:320-321.
7. Nassif A, Chan S, Storrs F, Hanifin J. Abnormal irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994;130:1402-1407.
8. Mihm MC, Soter NA, Dvorack HF, Austen KJ. The structure of normal skin and morphology of atopic eczema. *J Invest Dermatol* 1976;67:305-312.

9. Leung DY, Bhan AK, Schneeberger EE, Geha RS. Characterization of the mononuclear cells infiltrate in atopic dermatitis using monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:47-56.
10. Taha RA, Minshall EM, Leung DYM, Boguniewicz M, Luster A, Muro S, Toda M, Hamid QA. Evidence for increase expression of eosinophil and monocyte chemoattractant protein-4 in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1002-1007.
11. Leiferman KM, Ackerman SJ, Sampson HA, Haugen HS, Venecie PY, Gleich GJ. Dermal deposition of eosinophil granule major basic protein in atopic dermatitis. Comparison with onchocerciasis. *N Engl J Med* 1985;313:282-285.
12. Pucci N, Lombardi E, Novembre, Farina S, Bernardini R, Rossi E et al. Urinary eosinophil protein X and serum eosinophil cationic protein in infants and young children with atopic dermatitis: correlation with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:353-357.
13. Shimada Y, Sato S, Hasegawa M, Tedder TF, Takeara K. Elevated serum L-selectin levels and abnormal regulation of L-selectin expression on leukocytes in atopic dermatitis: soluble L-selectin levels indicate disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:163-168.
14. Bratton DL, Hamid Q, Boguniewicz M, Doherty DE, Kaley JM, Leung DYM. GM-CSF inhibition of monocyte apoptosis contributes to the chronic monocyte activation in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1995;95:211-218.
15. Laberge S, Ghaffar O, Boguniewicz M, Center DM, Leung DYM, Hamid Q. Association of increased CD4+T-CELL infiltration with increased IL16 gene expression in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:645-650.
16. Grewe M, Brijnzeel-Koomen CA, Schopf E, et al. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998;19:359-361.
17. Rogge L, Barberis- Maino L, Biffi M. Selective expression of an interleukin-12 receptor component by human T helper 1 cells. *J Exp Med* 1997; 185:825-831.
18. Chang SC, Brown MA, Willcox TM, et al. Abnormal IL4 gene expression by atopic dermatitis T Lymphocytes is reflected in altered nuclear protein interactions with IL4 transcriptional regulatory element. *J Invest Dermatol* 1996;106:1131-1136.
19. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet* 1998;35:502-504.
20. Hanifin J, Chang S, Cheng J. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Clin Invest Dermatol* 1996;107:51-56.
21. Kuchroo VK, Das MP, Brown JA, et al. B7-2 costimulatory molecules activate differentially the TH1/TH2 developmental pathways: application to autoimmune disease therapy. *Cell* 1995;80:707-718.
22. Jurgens M, Wollenberg A, Hanau D, de la Salle H, Blebert T. Activation of human epidermal Langerhans cells by engagement of high affinity receptor for IgE. *J Immunol* 1995;155:5184-5189
23. Grewe M, Czech W, Morita A, Werfel T, Klammer M, Kapp A, y cols. Human eosinophils produce biologically active IL12: implications for control of T cell responses. *J Immunol* 1998; 161: 415-420.
24. Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kuwashima M, Hidano A. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991; 96: 523-526.
25. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: s99-108.
26. Sicherer SC, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: Pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S225-222.
27. 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.
28. Langeveld EG, Brijnzeel PLB, Mudde GC, Versluis C, Van Ieperen-Van Dijk AGV, y cols. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1008-1016.

T. Robledo Echarren

Servicio de Alergia. Hospital  
Clínico San Carlos. Madrid.

## Heterogeneidad inmunológica, bioquímica y genética en la dermatitis atópica del adulto

**L**a dermatitis atópica (DA) es una enfermedad de causa compleja en la que posiblemente intervengan diversos factores: genéticos, cutáneo-mucosos, fisiológicos, farmacológicos e inmunológicos.

En el caso de la DA del adulto (a partir de los 10 años siguiendo la clasificación de Sulzberger), el diagnóstico se basa fundamentalmente en la morfología y distribución de las lesiones, junto a la presencia de antecedentes personales (AP) y/o familiares (AF) de enfermedades alérgicas. Habría que distinguir unas formas típicas, incluidas por Hanifin y otros autores entre los criterios mayores de diagnóstico, con afectación predominante de flexuras

por lesiones de eczema subagudo y crónico. Estos pacientes suelen tener con una frecuencia muy elevada (90%) pruebas cutáneas y/o IgE específica frente a alérgenos comunes, así como antecedentes personales y familiares de enfermedades alérgicas.

Existen, sin embargo, unas formas atípicas, incluidas entre los criterios menores de diagnóstico, que se asocian menos característicamente a otras enfermedades alérgicas y que incluyen lesiones de eczema agudo subagudo y crónico sin afectación de flexuras: intertrigo retroauricular, dermatitis peribucal, eczema dishidróico, pulpitis,... En estos casos la frecuencia de pruebas cutáneas positivas es de un 30-50% y también es menos frecuente encontrar AP y/o AF de atopía.

Sabemos que los pacientes con DA tienen una serie de alteraciones inmunológicas, entre las que destaca la disregulación de la síntesis de IgE, que les lleva a presentar con una enorme frecuencia (50-90%) pruebas cutáneas en prick y/o IgE específica frente a alérgenos comunes, eosinofilia y aumento de proteínas derivadas del eosinófilo como la ECP, alteraciones en la inmunidad celular y otras muchas. Destaca el hallazgo relativamente reciente de la existencia de receptores para la IgE en las células de Langerhans que presentarían el Ag a los linfocitos T, estableciendo el mecanismo de las pruebas epicutáneas positivas con neumoalérgenos. También las toxinas estafilocócicas podrían contribuir a la inflamación al actuar como superantígenos.

Pero además de estas alteraciones inmunológicas y relacionadas de una forma no del todo bien conocida con ellas, sabemos que existen:

- alteraciones en la función barrera de la piel,
- alteraciones en los lípidos cutáneos con un déficit en ácido linoleico, que lleva a disminución en los niveles de pGE<sub>2</sub>, y en el metabolismo general de los ácidos grasos esenciales,
- alteraciones de los niveles de fosfodiesterasa del AMP cíclico intracelular.

El gran número de anomalías inmunitarias presentes en la DA sugiere que el mecanismo inmunológico tiene un papel importante en su etiopatogenia. La participación de los "mecanismos IgE mediados" en la patogenia de la enfermedad es aún un aspecto discutido; hay un porcentaje de pacientes (10-30%) que no presentan "disregulación IgE". Nuestra experiencia personal nos hizo pensar que en los adultos con DA este porcentaje era mayor y podría constituir un subgrupo dentro de la enfermedad.

El objetivo del trabajo fue estudiar la existencia o no de una disregulación IgE en un grupo homogéneo de pacientes. Al mismo tiempo decidimos estudiar, en estos pacientes, las anomalías de la fosfodiesterasa del AMP cíclico en linfomonocitos sanguíneos. Estudiamos también la asociación de la enfermedad con ciertos alelos de clase II del HLA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado 48 pacientes con DA del adulto. Se trataba de niños mayores, adolescentes y adultos con una edad media de 21,8 (11 y 37 años). Todos los pacientes tenían una DA que llamamos típica en la cual siempre había afectación de flexuras de codos y/o rodillas, con o sin otra afectación. No se valoró, objetivamente, la gravedad e intensidad de la enfermedad.

A todos ellos se les realizó una historia clínica completa, señalando la edad, el sexo, la fecha de comienzo de su enfermedad, los antecedentes personales y familiares de enfermedad atópica y los tratamientos realizados hasta ese momento.

### Estudio alérgico

A todos los pacientes se les practicó *skin-prick-test* (SPT) frente a una batería de 31 alérgenos que incluía alimentos e inhalantes (Laboratorios Abelló y Arístegui). Como control positivo se utilizó histamina (10mg/ml) y como control negativo, suero salino. Se consideró como prueba positiva la aparición de un habón igual o mayor a 3 mm de diámetro.

Se determinaron los niveles sanguíneos de IgE total mediante el método "Pharmacia CAP System IgE FEIA". Se consideró como límite normal el de 150KU/l. Igualmente, se determinó por técnica CAP, IgE específica frente a 31 alérgenos.

En 46 pacientes se determinaron los niveles de ECP sérica (CAP System). Se consideraron valores normales hasta 16 microgramos/l.

Se realizaron pruebas epicutáneas frente a cuatro alérgenos inhalantes en 34 de los 48 pacientes. Se utilizaron extractos de *phleum*, *Dermatofagoides pteronissinus* (Dpt), epitelio de gato y extracto de alternaria (150bu/ml excepto para la alternaria que se testó a 100bu/ml). Los parches se colocaban en la forma habitual de las pruebas epicutáneas *standard*, sin realizar, previamente, ningún *peeling*, y la lectura se realizó a los

20 minutos, 48 y 96 horas. Las pruebas positivas se biopsiaron y se hizo un estudio histopatológico e inmunohistoquímico.

#### **Estudios bioquímicos (fosfodiesterasa del AMPc)**

En 32 pacientes, de los 48 estudiados, se determinaron los niveles de fosfodiesterasa del AMPc (PDE del AMPc) en linfomonocitos sanguíneos. Se usó como control a 10 sujetos sanos sin historia familiar de atopia y a 12 sujetos sanos con historia familiar de atopia.

Se utilizó el método descrito por Thompson y col. La actividad FDA se expresa en pmoles de AMPc hidrolizado/minuto/mg proteína.

#### **Estudio genético**

Se realizó un estudio sobre la asociación de la enfermedad con los genes HLA-clase II en 51 pacientes adultos de DA (3 más de los 48 mencionados) y en 200 controles sanos, usando técnicas de biología molecular (aislamiento del DNA y tipaje genético de los alelos HLA-clase II en leucocitos sanguíneos).

## **RESULTADOS**

De los 48 pacientes estudiados 28 eran mujeres y 20 eran hombres. En los pacientes adultos estudiados, los resultados del estudio alérgico eran frecuentemente negativos, sobre todo, en aquellos en los que la enfermedad había comenzado tardíamente. Por ello, separamos a los pacientes en dos grupos; aquellos cuya dermatitis comenzó en la niñez que los llamamos "tipo I" (30 pacientes) y aquellos cuya dermatitis comenzó después de los 10 años, que los llamamos "tipo II" (18 pacientes). No existían diferencias apreciables entre ambos grupos, en relación con la intensidad de la enfermedad. Veintiseis, de los 48 pacientes, padecían además asma y/o rinoconjuntivitis alérgica sin diferencia significativa entre ambos tipos.

Treinta y seis pacientes, de los 48, tenían antecedentes familiares de enfermedad atópica. Veintisiete de ellos pertenecían al tipo I (90%) y nueve al tipo II (50%). Esta diferencia era estadísticamente significativa ( $p=0.009$ ).

Treinta y ocho pacientes de los 48 tuvieron SPT positivo frente a uno o más alérgenos (79,16%) y en 39, se detectó IgE específica frente a uno o más alérgenos (81,25%). Sin embargo, si desglosamos estos resultados

teniendo en cuenta ambos tipos, I y II: El 93% de los pacientes del grupo I y el 56% del grupo II, tenían SPT positivo frente a uno o más alérgenos ( $p=0.001$ ). El 96,7% de los pacientes del grupo I y el 55,6% del grupo II, tenían IgE específica frente a uno o más alérgenos ( $p=0.004$ ).

En 28 pacientes de los 48, la IgE total en suero estaba elevada por encima de 150 KU/l (58,33%) sin diferencias significativas entre ambos grupos. El valor medio de la IgE total en los 48 pacientes fue de 603,43 (SM: 108,71).

LA ECP estaba elevada en 9 de 46, sin diferencias significativas entre los dos tipos, aunque el valor medio de la ECP en el tipo I, era mayor que en el tipo II (13,71 microgramos/litro vs. 6,74 microgramos/litro) y esta diferencia era significativa estadísticamente ( $p=0,01$ ).

Los 38 pacientes que tuvieron SPT positivos tenían un valor medio de ECP sérica mayor que los pacientes con SPT negativo ( $p=0,002$ ).

De los 34 pacientes, en los que se realizaron pruebas de contacto con neumoalérgenos (APT) sólo fueron positivas 5 (14,7%). Cuatro eran del tipo I y uno del tipo II. Las positividades fueron 2 a Phleum y 3 a Dpt. De los 5 pacientes con APT positivos, 3 tenían SPT positiva e IgE específica frente a ácaros y/o polen de *Phleum*. En todos los casos positivos, el estudio histopatológico e inmunohistoquímico correspondía, en su totalidad, a una dermatitis eczematosa con abundantes eosinófilos. La relación CD4/CD8 estaba muy elevada, por aumento de los CD4 y había también un aumento de las células de Langerhans y de los macrófagos, tanto en la dermis como en la epidermis.

#### **Estudios bioquímicos (fosfodiesterasa del AMPc)**

Cuando se analizan los valores de la actividad enzimática sin atender a diferencias entre el tipo I y II, se detecta una diferencia significativa frente a controles sanos ( $20 \pm 1$  vs  $16,11 \pm 1,10$ ).

Sin embargo, al dividir los pacientes sólo los del tipo I (17) presentan niveles medios de actividad enzimática estadísticamente superiores a los controles ( $22,75 \pm 2,34$ ), mientras en los del tipo II (15), la actividad de la FDA de  $18,37 \pm 1,11$  no es estadísticamente diferente de la de aquellos). Además, los familiares sanos de enfermos atópicos presentaban niveles significativamente mayores de FDA, ( $21,54 \pm 2,33$ ) con respecto al valor medio de los controles.

### Estudio genético (HLA-clase II)

La frecuencia de distribución de los alelos DR en el grupo de pacientes con DA (51) en comparación con los controles sanos, demostró un aumento significativo de DR4 (33,3 % frente a 19,5%,  $p=0,03$ ). De los 51 pacientes, 42 tenían una disregulación IgE (SPT y/o CAP positivo). Este grupo se encuentra sobre todo en el tipo I y se le ha llamado extrínseco. Por el contrario, 9 no tenían una disregulación IgE (SPT y/o RAST negativos). Este grupo se encuentra sobre todo en el tipo II y se le ha llamado intrínseco. En el grupo extrínseco se expresaba casi exclusivamente el alelo DR4, mientras que en el grupo intrínseco había un aumento significativo del alelo DR7 comparándolo con los controles sanos y el grupo extrínseco.

## DISCUSIÓN

Hemos estudiado 48 pacientes afectados de dermatitis atópica del adulto de moderada intensidad, con localización primordial en flexuras, que es la forma más característica del eczema atópico. No aplicamos ningún "índice de severidad" objetivo para medir dicha intensidad, pero podemos decir que entre ambos tipos, I y II, no existían diferencias clínicas apreciables.

Hemos determinado diferentes parámetros que expresan la existencia o no de una disregulación inmunológica y, por ser muy característico de ellos, la presencia de IgE específica frente a alérgenos. Este hecho ha llevado a postular un mecanismo IgE mediado en el desencadenamiento del eczema, sin que se halla llegado, por el momento, a una conclusión definitiva.

El límite inferior de edad de nuestros enfermos era de 10 años, para respetar la descripción original de Sulzberger que distingue una fase tardía de la enfermedad a partir de esta edad. Cuando se revisa la bibliografía, la mayoría de los investigadores hallan una positividad del 70 y 90% para el SPT y la IgE específica. Sin embargo, en nuestros pacientes encontramos resultados negativos del SPT y CAP en mayor proporción cuando la enfermedad había comenzado tardíamente, y decidimos separarlos en dos grupos "tipo I" y "tipo II" y comparamos los resultados obtenidos entre ambos tipos. Los antecedentes familiares de enfermedad atópica eran muy superiores en el tipo I (90%) que en el tipo II (50%). Es interesante recordar la similitud con el psoriasis en cuanto a la presencia de estos antecedentes familiares, pues recientemente

se ha descrito un tipo I de psoriasis de comienzo precoz e historia familiar positiva y un tipo II de comienzo tardío con antecedentes familiares negativos.

El porcentaje de positividades también cambiaba para el prick y la IgE específica cuando dividíamos a los pacientes en los dos grupos siendo mucho mayor en el tipo I que en el II. La DA del adulto que comienza tardíamente no presentan disregulación IgE casi en el 50 %, mientras que la que comienza en el niño no la presentan, aproximadamente, más que en el 5%.

Si consideramos que la DA es una enfermedad homogénea en su fisiopatología, entonces la disregulación IgE no es siempre necesaria para la aparición de la enfermedad.

Si por el contrario aceptamos que pueden existir diversos caminos fisiopatológicos para desencadenar el mismo cuadro clínico, entonces hay que aceptar la existencia de un "subgrupo" frecuentemente de comienzo tardío, con antecedentes familiares atópicos negativos, y sin disregulación IgE. En este sentido, Schmieid y Saurat distinguen un "subgrupo" de la enfermedad, de comienzo tardío, con falta de síntomas respiratorios, niveles normales de IgE en sangre y una liberación de histamina discreta, que podría estar relacionado con el "subgrupo" descrito por nosotros.

Contrariamente a lo indicado en la literatura, en nuestro grupo de pacientes, el nivel de ECP sérica, fue superior al de sujetos normales, en un número escaso de pacientes. Esto se debería al hecho de que en el momento del estudio había pocos pacientes afectados severamente.

Los *patch-tests* a neumoalérgenos (APT) fueron positivos sólo en un número escaso de pacientes (5/34). El hecho de no utilizar *peeling* previo y que la concentración del alérgeno no fue muy elevada, justificaría nuestros resultados.

Por lo que se refiere a las determinaciones de FDE de la AMPc en linfomonocitos sanguíneos, los resultados obtenidos están de acuerdo con los datos publicados por el grupo de Hanifin de que los pacientes con DA presentan niveles más elevados que los controles sanos. Sin embargo, al dividir los pacientes esta diferencia sólo es significativa en el tipo I. Así, los resultados del estudio bioquímico se correlacionan con el estudio alérgico. Por último, la ligazón de los alelos de los HLA-clase II con la enfermedad es distinta según se trate del tipo I o del tipo II.

Como resumen de toda esta investigación, podemos decir que la DA es una enfermedad heterogénea desde el punto de vista alérgico, bioquímico y genético.

Todo ello nos hace pensar que la disregulación IgE es de poca importancia en un número importante de pacientes con DA sobre todo cuando se estudian sujetos con DA de comienzo tardío.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson WJ, Toasaki WL, Epstein PM, Strada SJ. Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular form of the enzyme. *Adv Cyclic Nuc Res* 1979; 10:69-92.
2. Hanifin JM. Atopic Dermatitis, In: Marcks R(Ed). "Eczema". Martin Duntz Ltd.London NW1 OAE.1992, pag 77.
3. Hanifin JM and Chan S Ch. Relationship between increased Cyclic AMP-Phosphodiesterase activity and abnormal Adenyl Cyclasa regulation in leukocytes from patients with AD.*J Invest Derm* 1992;98:100.
4. Kapp A. The role of eosinophiles in the pathogenesis of atopic dermatitis; eosinophil granule proteins as workers of disease activity. *Allergy* 1993;48:1-5.
5. Saeki H, Kuwata S, Nakagama H.et al. HLA and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:575-583.
6. Robledo T, Martínez-Cócerca C, Gavilan M, Bartolomé JM. Rango de valores de ECP en adultos sanos. *Rev Esp Alergol e Inmunol Clin* 1994; 9:95-97.
7. Ring J, Darsow V, Glessner M, Vicluf D. The atopic patch-test in evaluating the role of aeroallergens in AD *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:379-383.
8. Wistokat WA, Schmidt P, Darsow V, Ring J, Kapp A, Wefel T. Atopic -Patch test reactions are associated with T lymphocyte mediated allergen-especific immune responses in AD. *Clinical and experimental Allergy* 1999;29:513-521.
9. Richland I, Hank PJ, Trumble AE, Picker LJ,Leung DY. Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in AD. *J Invest* 1999; 112: 249-253.

I. Martínez Molero

Sección de Alergia Infantil.  
Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón.  
Madrid.

## Diagnóstico *in vivo* de la dermatitis atópica

**A**ctualmente tenemos el concepto que la Dermatitis Atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea genéticamente ligada a la atopia con una respuesta anormal del sistema inmune para estímulos externos. Como desencadenantes de la misma se incluyen: aeroalergenos, alimentos, organismos microbianos, el estrés y el clima<sup>1</sup>.

En el 50% de los pacientes hay una clínica asociada de asma y de rinitis y asma alérgico en un 80%. Además dos terceras partes de los pacientes tienen una historia familiar de atopia. Por otra parte se ha visto que un 80 % de los niños tienen unas pruebas cutáneas inmediatas a una variedad de alergenos y unos niveles elevados de IgE específica, presenten o no patología respiratoria asociada<sup>2</sup>.

Por tanto parece estar claro que la DA está en relación con problemas de alergia que según la mayoría de los autores serían, durante el período de la lactancia por sensibilización a alimentos y después del año por ácaros, pólenes y epitelios de animales. Pero a pesar de estos datos, no hay unanimidad en el papel que puedan jugar estos alergenos en la etiopatogenia del eczema.

Desde el punto de vista clínico están bien definidas las lesiones cutáneas que presentan los pacientes en cada fase de la enfermedad, pero existen peculiaridades clínicas que la diferencian, por lo que no hay una homogeneidad clínica. Por ello Wuethrich<sup>3</sup> propone dividir el eczema en varios tipos: 1) Pacientes con DA extrínsecas que cursan con niveles elevados de IgE con una especificidad para alergenos ambientales. 2) Pacientes con DA intrínseca que tienen parámetros de laboratorio normales y test cutáneo negativo. 3) Pacientes con tipo de mezcla con perfiles de DA extrínseca en combinación con manifestaciones respiratorias, que podría considerarse como un subgrupo de las DA extrínsecas.

Con los conceptos anteriores, que son paralelos a la clasificación de as-

ma podremos investigar qué alérgenos podrían estar implicados en su desencadenamiento o, a fin de tomar las medidas terapéuticas adecuadas. Exponiendo a continuación como los antígenos influyen en la aparición de eczema y su diagnóstico actual.

## NEUMOALERGENOS

Hay trabajos que evidencian que los factores ambientales pueden influir en la evolución de las lesiones, ya que al sacar al paciente de su domicilio o modificar la carga antigénica del mismo mediante medidas de desalergenización, se produce una mejoría de las lesiones en los alérgicos a ácaros<sup>4,5</sup>. Los pacientes con sensibilización al polen se ha visto que pueden tener un incremento de los síntomas durante la estación de primavera, y que este dato clínico concuerda con parches positivos para estos antígenos<sup>6</sup>.

En la mayor parte de los estudios publicados se hace referencia a los ácaros del polvo como posibles factores etiopatogénicos, pero también se han implicado a los pólenes, hongos y epitelios de animales.

Se considera que la penetración del alérgeno en el organismo puede hacerse a través de la piel o del aparato respiratorio.

a) Por vía inhalativa: Tupker en un estudio randomizado doble ciego con placebo, demostró que 9/20 pacientes a los que se les habían realizado provocaciones inhalativa con ácaros tenían una exacerbación de las lesiones<sup>7</sup>. Los posibles mecanismos que expliquen esto, sería porque la inflamación a nivel de vías aéreas da lugar a la liberación de mediadores, entre ellos las citoquinas, con posible distribución en la piel a través de la circulación sanguínea<sup>8</sup>.

En trabajos de experimentación realizados con ratones sensibilizados a ovo albúmina (OVA) por vía cutánea (VC), se ha visto que a las 24 horas de inhalar una sola dosis de OVA se incrementaba el número de células del BAL respecto a los controles, fundamentalmente a expensas de los eosinófilos. Cuando se les estimulaba con metacolina intravenosa después de la inhalación se producía una broncoconstricción. Estos hallazgos les llevan a postular a los autores, que los pacientes con DA tendrían una hiperreactividad bronquial inespecífica incrementada y que la exposición repetida por inhalación de neumoalérgenos podría desencadenar un asma alérgico<sup>9</sup>. Quizás a favor de esto esté la experiencia de todos de

ver que los enfermos inician primeramente un cuadro de dermatitis para debutar después con un asma.

b) Vía cutánea: Los antígenos son capaces de atravesar la piel y una vez en la epidermis contactar con las células como han demostrado algunos autores que han llegado a encontrar ácaros a nivel de la epidermis<sup>4</sup>. La trascendencia a nivel sistémico que juega la sensibilización cutánea se recoge en el trabajo de Spergel, quien sensibiliza ratones por VC con OVA, utilizando como controles negativos ratones sensibilizados con suero salino y como controles positivos ratones sensibilizados intraperitonealmente (IP); encontrando que había una elevación mayor de IgE sérica total en pacientes sensibilizados por vía cutánea, que sobre los sensibilizados IP y sobre los de suero salino. Los niveles de IgE e IgG específica fueron más altos en los ratones sensibilizados IP, que en los de VC. Estos mismos autores encuentran una inflamación cutánea a nivel de parches con OVA, con un predominio del *estratum* granuloso y neutrofilia con espongirosis, lesiones que no se encontraron en el parche con suero salino.

El estudio de la lesión eczematosa que reproducen los parches indica la existencia de linfocitos CD3+ y CD4+, además un incremento de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, alteraciones que aparecen en pacientes con DA. El examen de citoquinas revela que la sensibilización con OVA induce un RNA para Th2 citoquinas (Il-4; Il-5)<sup>9</sup>.

Se ha encontrado también una participación de eosinófilos en estas lesiones, con infiltración de estas células de epidermis<sup>10</sup>. Cuando se aplica el antígeno se encuentra un infiltrado de linfocitos y eosinófilos en la dermis de 2 a 6 horas después de su aplicación, de 24 a 48 horas este eosinófilo está activado, con liberación de PCE (EG2-positivo) y en este momento también hay una infiltración de la epidermis, pero sin activación celular. Entre las 48 y 72 horas decrece la infiltración<sup>11</sup>. Los parches positivos se asocian generalmente con niveles elevados de IgE específica dirigida contra ese alérgeno. El modelo propuesto por el que se reproduce la lesión sería por un mecanismo mediado por IgE, por unión del alérgeno, que atravesaría la piel o a los receptores para IgE de las células del Langerhans de la epidermis. El alérgeno puede unirse a los receptores de alta afinidad de las células de Langerhans, o preformando complejos IgE alérgenos que pueden unirse a receptores de baja afinidad<sup>12</sup>.

## ALIMENTOS

Investigaciones clínicas y de laboratorio desde hace tiempo han demostrado que la alergia a alimentos juega un papel en la etiopatogenia de la DA en niños. Aproximadamente un 40% de los pacientes con dermatitis atópica moderada o severa tienen sensibilización a algún alimento<sup>13</sup>, pero a veces se requiere experiencia clínica y manejo de los datos clínicos para poderlo demostrar y no someter a los niños a dietas que pueden ser peligrosas.

Se describen múltiples alimentos implicados en esta enfermedad: leche, huevo, soja, trigo, cacahuete, pescado que van en función de los hábitos alimenticios, sólo se ha demostrado *in vitro* la capacidad de estimular una respuesta celular en pacientes con alergia a leche<sup>14</sup> y huevo<sup>15</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Por lo anteriormente mencionado el diagnóstico en vivo de la DA lo encaminaremos hacia la realización de pruebas cutáneas y de provocación con objeto de encontrar algún factor etiológico (Fig. 1).

## PRUEBA CUTÁNEAS

### Prueba del parche

En 1982 Michel y colaboradores publicaron que al realizar pruebas de parche en pacientes con DA se producían lesiones eczematosas y estas lesiones eran semejantes al eczema que padecían los pacientes<sup>4</sup>. Este hallazgo ha dado lugar a numerosas publicaciones en las últimas décadas con resultados dispares. La proporción de positividad oscila entre un 15 a un 70% según los diferentes estudios<sup>12</sup>; esta variación tan amplia se debe a las diferentes metodologías empleadas por los investigadores.

Se ha dudado que la reacción eczematosa que se produce sea específica opinando que sería consecuencia de una irritación. Con objeto de ver la respuesta irritativa Deleuran hace parches con un extracto de polvo de casa que tienen una actividad enzimática semejante a la papaína y posiblemente a las serín-proteasas, con extractos purificados de Derp1 y Derp2, con tripsina y papaína, indicando que las positividads a extractos purificados son menos frecuentes y que las positividads en los anti-

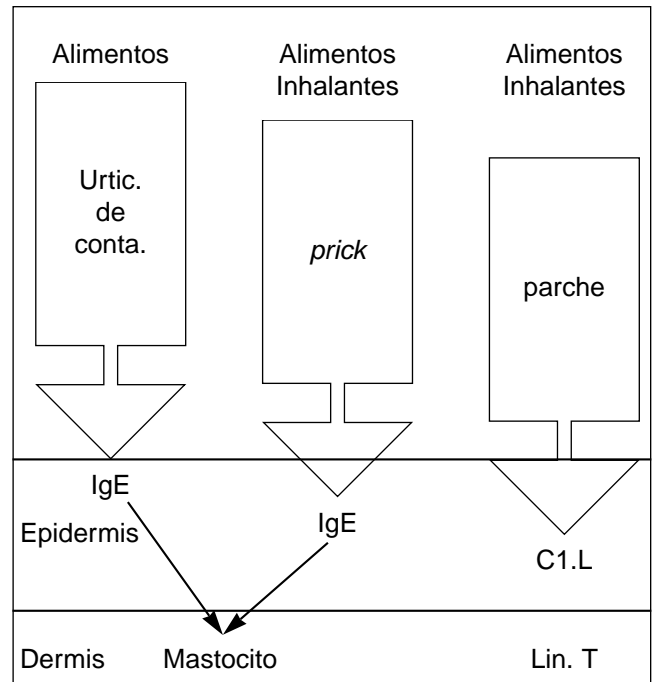


Fig. 1. Respuesta cutánea a alérgenos en la DA.

genos no purificados son más frecuentes y se deben a actividad enzimática<sup>16</sup>.

**Metodología.** Hay cierta confusión en cuanto a cómo realizar los parches. En la literatura se recogen técnicas diferentes en cuanto a concentraciones de antígeno, así como preparación de la piel, lugar de aplicación y vehículo del antígeno

a) *Alergenos probados.* La mayor parte de los estudios se refieren a extractos de ácaros, aunque también se han realizado con pólenes de gramíneas, epitelios de animal y hongos<sup>6</sup>. Se ha comprobado que el número de parches positivos es independiente del tipo de antígeno que utilizemos para la prueba<sup>17</sup>. Si parece que utilizar extractos purificados de ácaros eleven el porcentaje de sensibilizaciones a cuando se utiliza cuerpo entero<sup>18</sup>, lo que va en contra que sea una respuesta irritativa.

Recientemente se han empezado a utilizar con alimentos, generalmente en forma nativa y aunque son pocos los estudios realizados, se han correlacionado los parches positivos con las provocaciones orales tardías y a veces se han detectado parches positivos en provocaciones positivas y pruebas cutáneas negativas<sup>19</sup>. Majamaa en niños alérgicos a trigo obtiene una positividad de parches del 6%<sup>20</sup>.

b) *Concentraciones utilizadas.* Se emplean concentraciones que van desde la del *prick* a concentraciones superiores a 1.000 veces la del *prick* o 100 veces la con-

centración utilizada en intradermorreacciones. Reitamo realizando pruebas con concentraciones superiores a 500 veces el *prick* (HEP) obtiene una positividad del 35,2% para pólenes y 17,64% para ácaros<sup>21</sup>.

Al intento de unificar las concentraciones Langeveld-Wildschut et al, realizaron un estudio para estandarizar esta técnica, utilizando concentraciones de 100, 1.000, 10.000 y 100.000 Av/ml. El resultado de este estudio indica que las concentraciones óptimas para neuroalergenos es de 10.000 Av/ml para ácaros, gato, polen de abedul y gramíneas, dosis mayores no incrementan el número de positividades<sup>22</sup>. Otros autores utilizando estas mismas unidades a concentraciones de 2.000, 10.000 y 50.000 encuentran un incremento de positividades con las concentraciones mayores. Utilizando polvo seco de polen de dactilis para la prueba, obtiene porcentajes de positividad del 66,7%.

En un estudio reciente multicéntrico sobre 253 pacientes con DA encontraron un porcentaje de parche positivos de un 44% con ácaro Pt y 5% con ambrosia, y las concentraciones óptimas fueron de 5000 PNU (gramíneas) y 7.000 PNU para ácaro Pt y epitelio de gato. Comprueban que la prueba del parche alcanza una alta especificidad está en función de los alérgenos utilizados<sup>5</sup>.

Así pues no disponemos de unas concentraciones estandarizadas para poder comparar resultados.

c) *Preparación de la piel*. En los diferentes trabajos se refieren diversos métodos que pasan por poner directamente el antígeno sobre la piel a manipularla, con objeto de eliminar la capa córnea y facilitar la penetración del antígeno. Entre los métodos utilizados figuran el uso de tiras adhesivas y la excoiación de la piel. Los resultados que se obtiene con las diversas técnicas son variables Voorst-Vader y colaboradores<sup>4</sup> encontraron un mayor número de positividades cuando empleaban las tiras adhesivas y suele ser el método más empleado, discutiéndose incluso el número de veces que se ha de aplicar la tira. Los resultados de ello también son variables en las diferentes publicaciones; algunos autores llegaron a la conclusión que había que aplicarlas 10 veces, un número mayor de veces aumentaría la irritación cutánea<sup>22</sup>. Otros autores aplican directamente la sustancia sobre piel sana.

Se han utilizado como vehículos de los antígenos sustancias para facilitar la penetración del antígeno como es el dimetilsufoxiado DMS (0,02 ml), el laurilsulfato sódico (0,05 ml al 10%) y la vaselina podrían alterar en parte la reactividad de la piel modificando la respuesta.

Tabata describe como el parche con lauril sulfato sódico reproduce las lesiones de dermatitis<sup>23</sup>. En el trabajo de Darsonw que utiliza vaselina al 10% con isopropil miratato obtiene un 67% de positividades *versus* 33% cuando utiliza metilcelulosa hidrogel 10% con propilen glicol<sup>24</sup>.

d) *Localización*. En la mayor parte de las publicaciones el antígeno se ha aplicado sobre piel sana de la espalda, y pocos autores empleaban la fosa antecubital y el hueco popliteo. También existe una discrepancia, hay autores que no encuentran una diferencia entre la aplicación entre un lugar u otro, pero otros como Norris encuentra un incremento de la incidencia de reacciones pruriginosas inmediatas cuando se aplica en la espalda,<sup>4</sup> quizá se deba a diferencias locales de absorción del antígeno.

e) *Tiempo de lectura*. En este punto también hay divergencias entre las publicaciones. La mayor parte aplican el alérgenos y realizan la lectura a las 24, 48 y 72 horas. En un número pequeño de pacientes se pueden observar reacciones inmediatas a los 10/20 minutos<sup>17</sup>. La mayor parte de las publicaciones obtienen las positividades a las 48 horas, para ir decreciendo la lesión hacia las 72 horas. Parece ser que en ello influya la técnica así cuando se utiliza el esparadrado podemos tener la positividad a las 24 horas, pero cuando lo aplicamos sobre piel íntegra, la respuesta puede ser a las 72 horas<sup>17</sup>. La interpretación se hace siguiendo las normas para la dermatitis de contacto.

*Correlación con prick e IgE*. Parece existir unanimidad entre la aparición de parches positivos y *prick* positivo y niveles elevados de IgE, si bien se describen por algunos autores matices en cuanto a que los niveles de IgE son menos elevados en los pacientes que tiene parches positivos tardía sobre los que presentan una reacción a los 20 minutos La especificidad de CAP, *prick test* y parche fue de 0,93, 1,00, y 0,35 respectivamente para niños alérgicos a trigo con provocación positiva<sup>25</sup>.

### Contactantes

Se ha debatido la susceptibilidad de estos pacientes de padecer una alergia al níquel, y al respecto aún hay datos contradictorios, y que la alergia no sea tal si no debida a la irritación de folículos pilosos. A lo largo de los años se han descrito sensibilizaciones no sólo al níquel si no a otras sustancias.

Hay unanimidad en que estas sensibilizaciones se dan con más frecuencia en adultos que en niños y en

ellos más en niños mayores que en la lactancia. Parece ser que se correlaciona también con DA moderadas. Los alérgenos incriminados son dos: el níquel, las fragancias, el bálsamo del Perú, la lanolina, la neomicina y los emolientes<sup>26</sup>.

Generalmente se aplican las series estándares recomendadas para las dermatitis de contacto pero hay autores que amplían estas series con corticoides o emolientes utilizados como tratamiento. Los porcentajes de positividad varían entre un 31 al 43% y posiblemente estén en función de los estándares aplicados y las edades de los pacientes.

### Prueba epicutánea inmediata

La mitad de los niños con eczema atópico tienen asociada una urticaria de contacto, que se presenta a los pocos minutos de la exposición cutánea<sup>27</sup> que se debe a que la piel alterada de estos pacientes hacen que penetren más fácilmente los antígenos. Basado en este hecho Orange ha descrito la prueba de aplicación del alimento sobre la piel, que se denomina (SAFT), aplica el alimento en fresco con lectura a los 1º, 2º y 30 minutos, apareciendo lesiones papulares en la zona de contacto. Este autor y sus colaboradores utilizan esta prueba en niños menores de 4 años, encontrando una buena correlación entre esta prueba y las provocaciones orales ( $kappa = 0,86$ ), y con el *prick test*, por lo que podría ser una forma de diagnóstico más sencilla en niños pequeños<sup>28</sup>.

## TEST DE PROVOCACIÓN

*Inhalativos.* Diversas publicaciones hacen referencia a la existencia de una hiperreactividad bronquial en pacientes con DA, y un incremento de las lesiones cuando se hace una provocación inhalativa con el antígeno supuestamente implicado.

a) *Pruebas de HB inespecífica.* Se ha utilizado para relacionar los pacientes con DA con el desarrollo potencial de un asma. La metodología seguida es la rutinaria para este tipo de pruebas, en la mayor parte de los trabajos utilizan la metacolina con investigación de 1 PC20.

No hay unanimidad en que todos los pacientes la presenten, según Fabricio sólo aquellos que tienen una prueba cutánea positiva tendrían hiperreactividad elevada<sup>29</sup>, mientras que Dohi<sup>30</sup> no obtiene estos resultados en pacientes con DA e IgE específica a ácaros, puede que la diferencia se deba al grado de exposición al aler-

geno. Generalmente en este tipo de prueba no se describen respuestas tardías.

b) *Prueba de hiperreactividad bronquial específica.* Con ella se intenta comprobar la repercusión de la sensibilización cutánea a nivel bronquial y el desencadenamiento de las lesiones cutáneas a través de esta vía.

La metodología seguida en cuanto a la inhalación del antígeno es la rutinaria. Para la valoración del incremento de las lesiones cutáneas se hacen pretratamientos medicamentosos e incluso ingresos hospitalarios para un mejor control del paciente, con valoración de las lesiones cutáneas mediante "score clínico" 24 horas antes y después de la realización de la provocación inhalativa.

En la mayor parte de los trabajos las inhalaciones las realizan con ácaros pero Brinman et al, también las han realizado con epitelio de gato y pólenes de árboles, constatando que el incremento de las lesiones fue más importante en pacientes con asma asociada, que en los que padecían sólo DA<sup>8</sup>. Este mismo autor refiere que la posibilidad de una respuesta tardía es mayor en pacientes con dermatitis atópica severa y asma moderado<sup>31</sup>.

### Provocación oral con alimentos

Estas pruebas requieren un estudio previo para investigar cuál es el alimento implicado, ya que muchas veces no se correlaciona en la anamnesis, sólo en un 25% se relacionaba el alimento con la enfermedad<sup>15</sup>. Generalmente asocian una respuesta inmediata cuando se realiza la provocación, por lo que deben hacerse bajo control y no están indicadas cuando se asocia un historia previa de anafilaxia o reacción inmediata grave, asociación frecuente en DA y DT. En los niños con DA es frecuente que nos encontremos *prick* positivos a varios alimentos, pero tras la provocación sólo hay respuesta a uno de ellos. Para Burk<sup>32</sup> un 48% de los pacientes con polisensibilización respondían a un solo alimento, el 36% a dos y el 14% a tres alimentos, siendo muchas veces alimentos de una misma familia o relacionados.

Cuando se realizan este tipo de pruebas se ha visto que aparecen reacciones de tipo inmediato que van de máculas eritematosas, rashes cutáneos, urticarias o angioedemas, incluso síntomas digestivos o respiratorios en un 78% de los pacientes<sup>31</sup>. Sampson afirma que las reacciones antes de las tres horas aparecen en todos los pacientes, que va asociada a un incremento o exacerbación de las lesiones que aparece entre 6 y 8 horas después de la provocación<sup>33</sup>.

Tabla I. Parches realizados

	CASOS n = 23(%)	PARCHES n = 39(%)	CASOS n = 37(%)	PARCHES n = 48(%)
Positivos	9 (39,1)	13 (33,3)	6 (16,2)	6 (12,5)
Negativos	14 (60,8)	26 (66,6)	31 (83,7)	42 (87,5)

## ESTUDIO DE DOS TÉCNICAS DE PARCHES EN POBLACIÓN INFANTIL

Por lo expuesto anteriormente vemos que no hay una metodología unificada, lo que lleva a resultados tan dispares. Nosotros trabajábamos con concentraciones del antígeno semejantes al *prick*, por mayor comodidad y utilizábamos la técnica del esparadrappo, con lo que nuestros resultados eran inferiores a los de otros autores<sup>34</sup>. Ello nos llevó plantearnos un cambio de técnica que en un principio fue modificando las concentraciones de antígeno utilizadas y la manipulación de la piel considerando en un futuro otras variables.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Seleccionamos de forma prospectiva pacientes diagnosticados de DA a los que realizábamos *prick test* (100 BU) con una batería de neuroalergenos (Lab. Abelló), seleccionando aquellos que tenían pruebas positivas a gramíneas y/o olivo y/o ácaros Pt. Al que denominaríamos Grupo I.

De forma retrospectiva y aleatoria se buscaron pacientes diagnosticados de DA y sensibilización al polen de gramíneas y/o olivo. Y/o acaro Pt. Al que denominamos Grupo II

*Grupo I.* Se realizaron parches sobre piel sana de la espalda y sin tratar, aplicando tiras de Leucotest en las que se ponía el antígeno. La lectura se realizó de inmediato y a las 48 horas por los resultados obtenidos previamente, si bien advertíamos a las madres que de aparecerles lesión o prurito intenso acudieran antes a la cita. Los antígenos que se utilizaron fueron preparados por el Laboratorio Abelló a concentraciones de 1.000, 10.000, 100.000 BU con polen de lolium, olivo y ácaro Pt en extracto glicerinado al 50% y 0,4% de fenol. Con controles de suero salino del utilizado para *prick* conteniendo glicerina y fenol.

*Grupo II.* Los parches se realizaron en piel sana de la espalda, a la que se habían aplicado 3 veces tiras de

Tabla II. Concentraciones de parches positivos

	PIEL TRATADA	POSITIVO	HORAS	N.º TOTAL
<b>GRAMÍNEAS</b>				
100 BU	Sí	5	48	31
10.00 BU	NO	2	48	
10.000 BU	NO	1	48	
100.000 BU	NO	4	24.(1) 48.(3)	22
<b>OLIVO</b>				
100 BU	Sí	1	48	13
10.00 BU	NO	0	-	
10.000 BU	NO	0	-	11
100.000 BU	NO	3	48	
<b>ÁCAROS</b>				
100 BU	Sí	0		4
1.000 BU	NO	0		
10.000 BU	NO	1	48	
100.000 BU	NO	2	48	6

esparadrappo, con antígeno de Laboratorios Abelló a la concentración del *prick* (extractos glicerinados al 50% con 0,4 de fenol y 100 BU de antígeno). Y la lectura de los parches se hizo a los 20 minutos, 24, 48 y 72 horas. Control con suero salino para *prick*, con los mismos componentes.

En ambos grupos se recogieron los datos clínicos de: edad al inicio del estudio y de aparición del eczema, influencia estacional y si tenían asociada patologías respiratorias.

En el momento de poner los parches no recibían ningún tratamiento y su enfermedad se encontraba en fase de remisión. Se consideraron positivos aquellas reacciones con eritema, pápulas o vesículas según el acuerdo internacional del grupo de dermatitis de contacto. Se realizaron controles en 5 pacientes polínicos para cada grupo.

## RESULTADOS

El número total de pacientes fue de 60, de los cuales eran varones 32 y mujeres 28, con edades comprendidas entre los 2 y 14 años, con una EM= 8,2 años. En cuanto a la edad de inicio del eczema, 30

(50%) de los pacientes lo habían iniciado antes de los 2 años, 27 (45%) entre los 2 y 10 años y sólo 3 (5%) de ellos por encima de los 10 años. Asociaban patología respiratoria de rinitis y/o asma 48 niños (80%), y sólo DA en 12 (20%). Manifestaban un predominio de los brotes de eczema en primavera o invierno de 30 (50%).

*Grupo I.* 9/23 pacientes tuvieron parches positivos (39,1%). Realizamos un número total de parches de 39 parches, de los cuales fueron positivos 13 (33,33%). Se utilizaron ácaros en 6 pacientes con positividad en 3 (50%). Gramíneas en 22 con positividad en 7 (31,8%) y olivo en 11 con positividad en 3 (27,2%) (Tabla I).

Las concentraciones positivas en ácaros han sido a partir de 100 veces el *prick*, en gramíneas a partir de 10 y en olivo a partir de 100 veces BU. Las positividades fueron a las 48 horas, en todos menos en 1 paciente que fue a las 24 horas (Tabla II).

*Grupo II.* 6/37 pacientes tuvieron parche positivo (16,2%). Se realizaron un total de 48 pruebas de los que fueron positivos 6 (12,5%). A gramíneas se pusieron 31 parche con positividad en 5 (16,12%), a olivo en 13 con positividad en 1 (7,6%) y con ácaros no tuvimos ninguna positividad de 4. Las lesiones positivas aparecieron a las 48 horas.

Ni en los controles con suero salino en la DA, ni en los polínicos tuvimos parches positivos.

## CONCLUSIONES

Nuestro grupo de pacientes, además de la dermatitis atópica, presentaban rinitis o asma en porcentajes dentro de lo referido en la literatura. La edad media de los niños fue alta posiblemente porque muchos de ellos acudieron a consulta por el problema respiratorio en edades más tardías.

Generalmente se asocia el pretratar la piel con un mayor número de respuestas positivas, sin embargo no hay una demostración clara de superioridad de un método sobre otro. En el Grupo II se había utilizado el "stripping" y en nuestra experiencia resulta molesto a los niños y produce irritación en la zona de contacto de la tira de Leucotest, lo que hace a veces difícil la lectura. Por ello optamos en el Grupo I en no tratar la piel y no parece haber influido, ni en el resultado ni en tiempo de lectura como aseguran algunos autores. Los extractos antígenos que utilizamos tenían la misma composición a excepción de las concentraciones que variaban.

Parece pues que el incremento de las concentraciones ha hecho variar nuestros resultados duplicando el número de parches positivos y de pacientes diagnosticados. Aunque el número de parches positivos es pequeño para permitirnos unas conclusiones definitivas, la concentración de 1.000 veces la del *prick* podría ser el punto de partida de la prueba para estos tres antígenos, aunque hallamos obtenido positividades para gramíneas y ácaros por debajo.

En el Grupo II no obtuvimos ninguna positividad para ácaros, pero en el Grupo I fue la mayor proporción de parches positivos (50%) de acuerdo con todo lo publicado, consiguiéndolo por el aumento de concentración.

El parche puede ser una buena técnica diagnóstica, aunque hay que trabajar para poder estandarizarla y que su negatividad, dada la falta de metodología actual, no excluya la implicación del alérgeno estudiado sobre el eczema.

Mi agradecimiento a la Dra. L. Zapatero y las DUES C. Arroyo y T. Pérez, ya que sin su colaboración este trabajo no podría haber sido realizado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morren MA, Przybilla B, Baneli M, et al. Atopic dermatitis triggering factor. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 467-73.2
2. Harving H, Korsgaard J, Hahl R, et al. Nouse dust mites and atopic dermatitis. A case control study on the significance of house dust mites as etiologic allergens in atopic dermatitis. *Annals of Allergy* 1990; 65: 25-31.
3. Wuetrich B. Atopic dermatitis flare provokes by inhalan allergens. *Dermatológica* 1989; 178: 51.
4. Bruin S, Knoll EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Atopy patch resting a diagnostic tool? *Allergy* 1999; 54: 784-791.
5. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroalergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter estudy. *Atopy Patchtes. J Am Acd Dermatol* 1999; 40: 187-193.
6. Darsow U, Behrendt H, Rinf J. Gramineae pollen as trigger factors of atopic eczema:evaluation of diagnostic measures using the atopy patch test. *Br J Dermatol* 1997; 137: 201-207.
7. Tupker RA, de Monchy JC, Coenrad PJ, et al. Induction of atopic dermatitis by inhalation of hause dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1064-1107.
8. Brinkman L, Aslander MM, Raaijmakers JA, et al. Bronchial and cutaneous responses in atopic dermatitis patien after alergens inhalation challenge. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1043-1051.
9. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al. Epicutaneous Sensitization with Protein antigen induced localized allergic dermatitis and hypperresponsiveness to methacholine after single exposure to Aerosolized Antigen in mice. *J Clin Invest* 1998; 8: 1614-1622.
10. Bruijzel CAFM, Van Wichan DF, Spry CJF, et al. Active participation

of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Clin and Exp Allergy* 1993; 23: 97-109.

11. Bruijnzeel PLB, Kuijper PHM, Kap A, et al. The involvement of eosinophils in the patch reaction to aeroallergens in atopic dermatitis: its relevance for the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy* 1993; 23: 97-109.

12. Warfelt T, Kapp A. The role of environmental allergens in the provocation of atopic dermatitis. In *progres in Allergy and Clinical Immunology*. Ed. Poheling A, Hueta JC, Hogrefe S, Huber Publishers. 1997; 4: 153-156.

13. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 114-122.

14. Milk – responsive atopic dermatitis is associated with a casein-specific lymphocyte response in adolescent and adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 124-133.

15. Noma T, Yoshizawa I, Aoki K, et al. Correlation between antigen-specific IL-2 response test and provocation test for egg allergy in atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Allergy* 1998; 28: 1120-1130.

16. Deleuran M, Ellingsenn AR, Paludan K, Schou C, et al. Purified Dp1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: Evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 241-3.

17. De Groot AC, Young E. The role of contact allergy to aeroallergens in atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 209-214.

18. Seidenari S, Manzini BN, Danese P, et al. Positive Patch test to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma and rhinitis. *Ann of Allergy* 1992; 69: 201-205.

19. Keki OM, Turjanmaa K, Isolauri E, et al. Differences in skin-prick test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; 52: 755-759.

20. Majama H, Moisiö P, Hölm K, et al. Wheat allergy diagnostic accuracy of skin prick and patch test and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 851-856.

21. Reitamo S, Visak K, Kahönen K, et al. Patch test reactions to inhalant allergens in atopic dermatitis. *Acta Dermat Venereol* 1989; 144: 119-121.

22. Langeveld, Wildschut E, Ariëne M, Van Manom W, et al. Evalua-

tion of variables influencing the outcomes of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 66-73.

23. Tabata N, Tagami H, Kligman AM. A twenty four hour occlusive exposure to 1% sodium lauryl sulfate induces a unique histopathologic inflammatory response in the xerotic skin of atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol* 1998;78: 244-274

24. Darso V, Dieter Vieluf, et al. Atopy patch test with different vehicles and allergens concentrations: An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 677-684.

25. Majama H, Moisiö P, Holm K et al. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch test and specific IgE. *Allergy* 1999; 54: 851-856.

26. Rance F, Giordano-Labadie F, Pellegrin F, et al. Étude prospective de 137 observations de dermatite atopique de l'enfant: données cliniques, allergologiques au cours d'une consultation conjointe de dermatologie-pédiatrie. *Rev Fr Allergol* 1999; 39:15-3921.

27. Waard van der Spek, Orange AP. Clinical features and diagnosis of atopic eczema in young children. In *atopic eczema in infancy and childhood*. IAACI 2199731-33.

28. De Waard, van der Speck FB, Elst EF, Mulder POG, et al. Diagnostic test in children with atopic dermatitis and food allergy. *Allergy* 1998; 53: 1087-1091.

29. Fabrici G, Corbo GM, Ferrante E, et al. The relationship between allergy clinical symptoms and bronchial responsiveness in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 176: 68-73.

30. Dohi M, Okudaira H, Sugiyama H, Isurumachi K, et al. Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma. *Int Arch Allergy App Immunol* 1990; 92: 138-142.

31. Brinnnkman L, Raaijmakers JA, Bruijnzeel-Koomen CA, Koenderman, et al. Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis. *Europe Resp J* 1997; 10: 1033-1040.

32. Burk W, James JM, Hiegel A, et al. Atopic dermatitis and food hypersensitivity reaction. *J of Pediatric* 1998; 132: 132-136.

33. Sampson HA. The role of food allergy and mediator release in atopic dermatitis *J Allergy Clin Immunol* 1988; 4: 635-643.

34. Martínez MI, Zapatero L, Rodríguez V. Dermatitis atópica: Valoración de la hipersensibilidad retardada mediante pruebas de contacto. *Acta Pediátrica Española* 1993; 51: 721-726.

R. Leonart Bellfill

Unidad de Alergia. Hospital General de Manresa. Barcelona

## Nuevas perspectivas terapéuticas en la dermatitis atópica

### INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea cuya prevalencia está aumentando de forma parecida a la del asma y de la rinitis alérgica, entidades con las que se asocia. La DA se caracteriza por la presencia de síntomas cutáneos tales como prurito, xerosis, excoriaciones junto a

alteraciones inmunológicas con un aumento de niveles de la IgE sérica y una alteración de la hipersensibilidad celular retardada. El linfocito Th2 parece ser la célula determinante de la patogénesis de la respuesta inflamatoria en la DA<sup>1</sup>.

Aunque la mayoría de pacientes responden al tratamiento convencional, nuevas perspectivas terapéuticas basadas en el mejor conocimiento del proceso inflamatorio de la DA, deberían permitir un tratamiento más específico y con resultados satisfactorios en aquellos pacientes con formas más graves de enfermedad.

## PRINCIPIOS GENERALES

Para un manejo terapéutico efectivo de la DA es esencial individualizar cada tratamiento; identificar y reducir los efectos causales o exacerbantes. Estos factores son los alérgenos, las infecciones y los irritantes.

Las bases para el tratamiento de la DA son: evitar la sequedad cutánea, controlar el prurito e inhibir la respuesta inflamatoria<sup>2</sup>.

El paciente atópico tiene la piel seca por una reducción del contenido en agua y un aumento de la pérdida transepidermica. En la Tabla I se esquematizan las medidas cosméticas recomendables para rehidratar la piel.

La patogénesis del prurito en la DA no está bien establecida. Se sugiere que la histamina no es el principal mediador químico<sup>3</sup>. Los estudios sobre la eficacia de los antihistamínicos en el control del prurito son contradictorios. Es posible que los antihistamínicos ejerzan su efecto antipruriginoso por su sedación sobre el sistema nervioso central. En la DA se produce una hiperexcitabilidad cutánea ("alloknesis"), de forma que un estímulo mecánico ligero sobre la piel desencadena prurito. Se especula que este fenómeno es debido a la presencia de alguna sustancia que sensibiliza a las fibras C y las hace más susceptibles al prurito<sup>4</sup>.

## TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

### Ciclosporina A

La ciclosporina A (CsA) es un fármaco inmunosupresor que actúa interfiriendo la transcripción de citoquinas. La CsA se une a una proteína intracelular llamada ci-

**Tabla I.** Recomendaciones para pacientes afectados de dermatitis atópica

- Educar y explicar al paciente y a sus familiares la enfermedad
- Baños en agua templada. Evitar el jabón
- Aplicar el emoliente inmediatamente después del baño (piel húmeda)
- El sol y la humedad resultan beneficiosos. Evitar el calor
- Ropa de algodón, evitar suavizantes y lejía
- Evitar irritantes (lana, fibras sintéticas, ropa apretada, p. químicos)
- Cortar las uñas y colocar guantes por la noche para evitar el rascado
- Evitar el estrés y la sudoración

clofilina y este complejo inhibe la calcineurina. La activación de esta proteína Ca-dependiente es necesaria para iniciar la transcripción de citoquinas. La CsA por este mecanismo disminuye la producción de IL-5. También disminuye el número de eosinófilos y los niveles de CD30 y E-selectina solubles<sup>5,6</sup>.

Un buen número de ensayos controlados con placebo han documentado la eficacia de la CsA en la DA severa tanto en niños<sup>7</sup> como adultos<sup>8,9</sup>. Una dosis de 5 mg/Kg/día consigue una respuesta rápida, entre la primera y tercera semana de tratamiento. Sin embargo, es más seguro empezar con 2.5 mg/Kg/día y aumentar la dosis progresivamente hasta alcanzar el control de la enfermedad<sup>10</sup>. Al suprimir el tratamiento se producen recaídas, aunque algunos pacientes pueden permanecer en remisión durante largos períodos de tiempo<sup>11</sup>. Se han propuesto dosis intermitentes de CsA cada 5 días para mantener la respuesta clínica<sup>12</sup>.

El principal efecto secundario es la nefrotoxicidad que es dosis-dependiente y reversible al discontinuar el tratamiento<sup>9</sup>. Por tanto, se debe monitorizar la tensión arterial y la función renal. Asimismo, se evitarán aquellos fármacos que interfieran con el metabolismo de la CsA. Para evitar la toxicidad sistémica, se ha ensayado el uso de CsA tópica al 10% pero los resultados no han demostrado ningún efecto terapéutico, posiblemente por una falta de absorción<sup>13</sup>.

### Tacrolimus tópico

El tacrolimus (FK506) es un compuesto de la familia de los macrólidos con propiedades inmunosupresoras y una actividad parecida a la CsA. El tacrolimus también actúa en las primeras etapas de la respuesta inmune inhibiendo la activación de las células T. Es un profármaco que se activa cuando se une a la proteína de unión

(FKBP) e interfiere en las vías intracelulares dependientes de calcio que intervienen en la transducción de señales, un proceso fundamental en la activación de los linfocitos T. El complejo FK506-FKBP se unen a la calcineurina e inhibe la entrada al núcleo del NF-AT. Esta proteína es un factor de transcripción específico de los linfocitos T, y su actividad se correlaciona con el nivel de transcripción de la IL-2 después de la activación de las células T<sup>14</sup>. Así pues, el tacrolimus inhibe la transcripción y liberación de numerosas citoquinas derivadas de los linfocitos T: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , TNF- $\mu$  y GM-CSF<sup>15</sup>. Además de los linfocitos T, otras células; mastocitos, basófilos, eosinófilos, queratinocitos y células de Langerhans, tienen ligandos para el tacrolimus. La capacidad del tacrolimus de bloquear la activación de múltiples células y citoquinas puede ser la responsable de los beneficios clínicos de este fármaco en la DA.

Actualmente el tacrolimus está disponible en cápsulas v.o. y en concentrados para infusión y está indicado en la inmunosupresión primaria de trasplantes hepáticos, renales y cardíacos. La mayor potencia y menor peso molecular del tacrolimus respecto la CsA, han permitido su administración cutánea tópica en pacientes afectados de DA, psoriasis y dermatitis de contacto<sup>16</sup>. La penetración dérmica con el ungüento de tacrolimus es muy baja, pero aumenta en la piel lesionada. A diferencia de los corticosteroides tópicos, el tacrolimus no altera la síntesis de colágeno y, por tanto, no induce atrofia cutánea<sup>17</sup>.

Los estudios practicados en niños con DA moderada o severa<sup>18</sup>, aplicando un ungüento de tacrolimus a tres concentraciones diferentes (0,03, 0,1 y 0,3%), demuestran una mejoría significativa frente al vehículo en la valoración clínica global por el médico, el índice de severidad y la área afectada por el eccema y reducción del prurito. El inicio de acción fue rápido registrándose mejorías clínicas en las dos primeras semanas de tratamiento. La absorción sistémica fue mínima y no se registraron reacciones adversas sistémicas<sup>18</sup>. No hubo diferencias significativas entre las tres concentraciones de tacrolimus utilizadas. Otro estudio multicéntrico europeo practicado en adultos<sup>19</sup> demuestra la efectividad del tacrolimus en el tratamiento de la DA. El único efecto adverso descrito fue sensación de quemazón y eritema en el lugar de aplicación. Los niveles de tacrolimus en plasma no se elevaron. Sin embargo, el tratamiento se aplicó en una área localizada y sólo durante 3 semanas.

Las evidencias científicas de que disponemos permiten augurar que el tratamiento con tacrolimus abrirá

una nueva era en la terapéutica de la DA. Sin embargo son necesarios ensayos de eficacia y seguridad con períodos de tratamiento más prolongados y que abarquen toda la superficie corporal. Así como estudios comparando el uso de tacrolimus y corticosteroides tópicos.

### Ascomicina tópica

Los derivados de la ascomicina, SDZ ASM y ABT-281, son macrólidos con propiedades antiinflamatorias que también se han mostrado eficaces aplicados tópicamente en el tratamiento de las enfermedades cutáneas inflamatorias<sup>20</sup>. A diferencia del tacrolimus, su administración sistémica no previene el rechazo en el trasplante de órganos<sup>21</sup>. El mecanismo de acción sería parecido al del tacrolimus y la ciclosporina, por unión a proteínas específicas del citoplasma celular que bloquea la producción de citoquinas por parte de los linfocitos T. La aplicación tópica de SDZ ASM 981 al 1% dos veces al día en un grupo de pacientes adultos con DA moderada resultó más eficaz que el placebo y el tratamiento con una sola aplicación diaria<sup>22</sup>. En este estudio no se observó irritación o efecto adverso local en ninguno de los 34 pacientes tratados.

La aplicación tópica de otro derivado de la ascomicina, el ABT-281 se ha mostrado más eficaz que los corticosteroides tópicos de alta potencia, en el tratamiento de la dermatitis de contacto inducida en modelos animales<sup>23</sup>. La aplicación tópica de ABT-281 al 3% en un 25% de la superficie del animal no produjo niveles detectables del fármaco en sangre.

Los macrólidos tópicos representan los fármacos con más futuro en el tratamiento de la DA, pero faltan estudios que avalen su eficacia y seguridad a largo plazo, así como estudios comparativos entre ellos que permitan establecer el perfil de indicaciones de cada uno de ellos. La elevada actividad antiinflamatoria tópica con una baja capacidad inmunosupresora sistémica de los derivados de la ascomicina, hacen de estos preparados unos candidatos ideales para el tratamiento de las enfermedades cutáneas inflamatorias. Sin embargo, los estudios de eficacia y tolerabilidad a largo plazo están más avanzados en el caso del tacrolimus.

### Antileucotrienos

En función de la relación entre asma y DA, y la reciente incorporación de los antileucotrienos para el tratamiento del asma, se ha sugerido un posible papel de estos fármacos en la DA. Se ha descrito el uso beneficioso

de zafirlukast en un trabajo con un reducido número de pacientes sin un grupo control de placebo<sup>24</sup>.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa**

Los monocitos de los pacientes afectados de DA tienen una actividad fosfodiesterasa aumentada. La inhibición farmacológica de esta enzima normaliza, *in vitro*, dos de las propiedades esenciales de los atópicos: la hiperproducción de la IgE y la mayor liberación de histamina. Pacientes tratados con CP80, 633, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa IV, aplicado tópicamente presentaban una mejoría significativa de su DA<sup>25</sup>. No se han realizado estudios clínicos más amplios.

### **Interferón-g**

La administración de interferón-g subcutáneo, se asocia a una disminución de la eosinofilia presente en la DA y a una mejora clínica<sup>26</sup>. Los niveles de IgE sérica se mantienen elevados<sup>27</sup>. Sin embargo, los elevados costes y su efecto beneficioso solamente en una subpoblación de pacientes afectados de DA han frenado su uso en la práctica diaria.

### **Gamaglobulina intravenosa**

La gamaglobulina intravenosa (GGIV) puede interaccionar con antígenos como toxinas estafilocócicas y bloquear la activación de células T<sup>28</sup>. Sin embargo, el tratamiento con GGIV en DA graves refractarios a otros tratamientos no ha dado los resultados esperados<sup>29</sup>. La GGIV disminuye los niveles de IgE sérica pero eleva los eosinófilos, este tratamiento se puede recomendar en aquellos pacientes con DA resistente a los corticosteroides y con valores de IgE extremadamente elevados<sup>30</sup>. También se ha ensayado la aplicación tópica de gamaglobulina pero los resultados no fueron concluyentes<sup>31</sup>.

### **Hierbas chinas**

La eficacia de las hierbas chinas en la DA ha sido científicamente demostrada, aunque la investigación de los principios activos y su toxicología no está perfectamente establecida<sup>32</sup>. Ello puede producir variaciones entre lotes de producto y efectos tóxicos. Así pues su etiqueta de producto natural no las exime de posibles efectos secundarios. Por otra parte, los nuevos fármacos inmunosupresores propuestos para el tratamiento de la DA, también se pueden considerar "naturales" pues son producidos por hongos.

### **Receptor soluble IL-4**

El receptor soluble de la IL-4 (rsIL-4R) es el último tratamiento inmunomodulador propuesto para tratar la DA. El rsIL-4R competiría con el IL-4R de membrana para unirse a la IL-4. Esta inhibición de la IL-4 normalizaría la relación Th1/Th2 alterada en la DA<sup>33</sup>.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from the genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55:205-1213.
2. Leung DYM. Therapeutic perspectives in atopic dermatitis. *Allergy* 1999; 54:39-42.
3. Hägermark O, Wahlgren CF. Itch in atopic dermatitis: the role of histamine and other mediators and the failure of antihistamine therapy. *Dermatol Therapy* 1996; 1:75-82.
4. Heyer G, Ulmer FJ, Schmitz J, Handwerker HO. Histamine-induced itch and alopecia (itchy skin) in atopic eczema patients and controls. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995; 75:348-352.
5. Mori A, Suko M, Nishizaki Y, Kaminuma O, Matsuzaki O, Ito K, Etoh T, Nakagawa H, Tsuruoka N, Okudaira H. Regulation of interleukin-5 production by peripheral blood mononuclear cells from atopic patients with FK506, cyclosporin A and glucocorticoid. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104:32-35.
6. Bottari V, Frezzolini A, Ruffelli M, Puddu P, Fontana L, De Pita O. Cyclosporin A (CyA) reduces sCD30 serum levels in atopic dermatitis: a possible new immune intervention. *Allergy* 1999; 54:507-510.
7. Harper JL, Ahmed I, Barclay G, Lacour M, Hoeger P, Cork MJ, Finlay AY, Wilson NJE, Graham-Brown RAC, Sowden JM, Beard AL, Sumner MJ, Berth-Jones J. Cyclosporin for severe childhood atopic dermatitis: short course versus continuous therapy. *Br J Dermatol* 2000; 142:52-58.
8. Sowden JM, Berth-Jones J, Ross JS, Mortley RJ, Marks R, Finlay AY, Salek MS, Graham-Brown RAC, Allen BR, Camp RDR. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. *Lancet* 1991; 338:137-140.
9. van Joost T, Heule F, Korstanje M, van den Broek MJ, Stenveld HJ, van Vloten WA. Cyclosporin in atopic dermatitis: a multicentre placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 1994; 130:634-640.
10. Berth-Jones J, Graham-Brown RA, Marks R, Camp RD, English JS, Freeman K, Holden CA, Rogers SC, Oliwiecki S, Friedmann PS, Lewis-Jones MS, Archer CB, Adriaans B, Douglas WS, Allen BR. Long-term efficacy and safety of cyclosporin in severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 136:76-81.
11. Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1998; 78:40-43.
12. Munro CS, Levell N, Friedmann P, Shuster S. Low dose or intermittent cyclosporin maintains remission in atopic eczema. *Br J Dermatol* 1992; 127 (suppl 40):13-14.
13. De Rie MA, Meinardi MHM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1991; 71:452-454.
14. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. Tacrolimus: the drug for the turn of the millennium. *Arch Dermatol* 1999; 135:574-580.

15. Letko E, Bhol K, Pinar V, Foster CS, Ahmed AR. Tacrolimus (FK 506): *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:179-190.
16. Fleischer AB. Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:s126-130.
17. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma Al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 111:396-398.
18. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM, Pediatric Tacrolimus Study Group. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:637-644.
19. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, Jablonska S, Ahmed I, Thestrup-Pedersen K, Daniel F, Finzi A, Reitamo S, European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337:816-821.
20. Paul C, Graeber M, Stuetz A. Ascomycins: promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9:69-77.
21. Paul C, Ho VC. Ascomycins in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 256-259.
22. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 34:805-809.
23. Mollison KW, Fey TA, Gauvin DM, Kolano RM, Sheets MP, Smith ML, Pong M, Nikolaos M, Nikolaidis NM, Lane BC, Trevillyan JM, Cannon J, Marsh K, Carter GW, Or YS, Chen YW, Hsieh GC, Luly JR. A macrolactam inhibitor of T helper type 1 and T helper type 2 cytokine biosynthesis for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 1999; 112:729-738.
24. Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, Shupack J, Cohen DE. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134:785-786.
25. Hanifin JM, Chan SC, Cheng JB, Tofte SJ, Henderson WR, Kirby DS, Weiner ES. Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1996; 107:51-56.
26. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon-gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998; 138:799-804.
27. Ellis CN, Stevens SR, Blok BK, Taylor RS, Cooper KD. Interferon- $\gamma$  therapy reduces blood leukocyte levels in patients with atopic dermatitis: correlation with clinical improvement. *Clinical Immunology* 1999; 92:49-55.
28. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by Staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993; 91:602-607.
29. Wakim M, Alazard M, Yajima A, Speights D, Saxon A, Stiehm E. High dose intravenous immunoglobulin in atopic dermatitis and hyper-IgE syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81:153-158.
30. Noh G, Lee Y. Intravenous immune globulin (IVIG) therapy in steroid-resistant atopic dermatitis. *J Korean Med Sci* 1999; 14:63-68.
31. Burek-Kozłowska A, Morell A, Hunziker T. Topical immunoglobulin G in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104:104-106.
32. Rustin MHA, Poulter L. Chinese herbal therapy in atopic dermatitis. *Dermatol Therapy* 1996; 1:83-93
33. Spermhake K, Neuber K, Enssle K, Ring J. Effects of recombinant human soluble interleukin-4 receptor on interleukin-4/staphylococcal enterotoxin B-stimulated peripheral mononuclear cells from patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1998; 139:784-790.