

En esta sección se publican los trabajos presentados en las reuniones científicas organizadas por Sociedades Autonómicas o Regionales de Alergología e Inmunología Clínica. En este número se publican las comunicaciones presentadas a la XXV Reunión Científica de la Asociación Castellano-Leonesa de Alergia e Inmunología Clínica, celebrada en Ávila en mayo de 2001.

## Punto de Encuentro

# XXV REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN CASTELLANO-LEONESA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA

### INFILTRADOS PULMONARES EOSINÓFILOS

D. Herrero Gil, S. Juste Picón, F. García González, P. Carretero Añibarro, M. Fuentes Cuesta, L. Manzanedo Ortega, R. Pérez Giménez, J. Blanco Carmona, M. Garcés Sotillos

Sección de Alergia. Hospital General Yagüe. Burgos.

#### Caso clínico

Se trata de un varón de 25 años exfumador desde hacía 5 años. Entre los antecedentes personales destacan una septorhinoplastia en dos ocasiones y un ingreso hospitalario en enero de 1999 por una infección respiratoria acompañada de meningitis aséptica con un radiografía de tórax normal y una prueba del Mantoux negativa.

Desde agosto de 1999 comenzó a presentar tos intensa, recurrente y no productiva asociada a disnea sibilante. El cuadro persistió a pesar de los diferentes tratamientos médicos y aumentó hasta la aparición de un síndrome general con fiebre de 38,5°C por lo que se le realizó una radiografía de tórax en la que se visualizaron infiltrados pulmonares bilaterales, lo que motiva su ingreso para estudio en febrero de 2000.

Durante su ingreso presentaba en la exploración roncus y sibilancias en todos los campos pulmonares y en el análisis de sangre una intensa eosinofilia en dos determinaciones (2.700 eosinófilos/mm<sup>3</sup> y 1.500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). Se realizó un frotis de sangre periférica donde el 30% de las células eran eosinófilos con características normales.

La IgE total era de 536 kU/l. La Ig G frente a *Aspergillus fumigatus* de 1/160. La radiografía de tórax mostraba infiltrados pulmonares en los dos lóbulos superiores con un posible broncograma aéreo. En la broncoscopia se observaron signos inflamatorios agudos en los dos lóbulos superiores con una intensa eosinofilia en el lavado broncoalveolar. Se realizaron pruebas de función respiratoria (PFR) con un FEV<sub>1</sub> de 2,00 l (49%) y una prueba de broncodilatación positiva (+ 22%). Se instauró un tratamiento con corticoides orales e inhalados y broncodilatadores y se le envió a la consulta de alergia para descartar una aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

Cuando el paciente llegó a nuestra consulta persistían los síntomas a pesar del tratamiento, con disnea de mínimos esfuerzos y necesidad de administrarse salbutamol 3 veces/día. Refería una intensa obstrucción nasal, sobre todo derecha, que creía y empeoraba los días de lluvia y humedad. En la exploración física se observó una desviación del tabique nasal hacia la derecha con una hipertrofia compensadora del cornete inferior izquierdo; el resto de la exploración, incluida la auscultación pulmonar, era normal.

#### Estudio realizado

Análisis sanguíneos completos; pruebas serológicas frente a diferentes parásitos y determinación de parásitos en las heces; cultivo de esputo; radiografía de tórax, senos y cavum; PFR completas con gasometría arterial; pruebas cutáneas (PC) con inhalantes incluida intradermorreacción (ID) con *Aspergillus* con lectura inmediata y tardía; IgE total y específica frente a *Aspergillus fumigatus*; IgG frente a *Aspergillus*; precipitinas frente a *Aspergillus*; TAC de tórax y de senos.

## Resultados

En los análisis sanguíneos persistía la eosinofilia: 9.000 leucocitos con un 29,2% de eosinófilos (2.610 eos/mm<sup>3</sup>). Las pruebas serológicas frente a las parasitosis más relevantes de nuestro medio fueron negativas, así como la determinación de parásitos en las heces. El cultivo de esputo fue negativo. La radiografía de tórax y de cavum fueron normales. En la radiografía de senos se observó un engrosamiento perióstico de los senos maxilares. Las PFR fueron normales excepto por una ligera elevación de la difusión. Las PC con inhalantes fueron negativas, incluidas las ID con *Aspergillus*. La IgE total fue de 444 kU/l. La IgE frente a *Aspergillus* fue < 0,35 kU/l. La IgG frente a *Aspergillus* fue negativa. Las precipitinas frente a *Aspergillus* fueron también negativas.

Ante estos resultados se realizó una TAC de tórax donde se observaron pequeñas zonas seudonodulares de aumento de densidad en el parénquima de los dos pulmones con un patrón alveolar de características inespecíficas. También se realizó una TAC de senos paranasales en la que se visualizó una pansinupatía.

Con el estudio realizado se descartó una ABPA y se planteó nuevamente el diagnóstico diferencial (Tabla I).

Se solicitaron concentraciones de anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) y se obtuvo un título positivo de 1/40 de imagen p-ANCA con especificidad frente a la mieloperoxidasa (2,50; positivo > 1 ).

Para descartar la afectación de otros órganos se realizaron un ECG y un ecocardiograma que fueron normales y un estudio de función renal que también fue normal.

## Diagnóstico

El paciente fue diagnosticado de síndrome de Churg-

Strauss con afectación pulmonar única basándonos en la presencia de asma, eosinofilia periférica, infiltrados pulmonares y p-ANCA frente a la mieloperoxidasa.

## Discusión

La angeítis y granulomatosis alérgica<sup>1</sup> es una enfermedad rara descrita en 1951 por Churg y Strauss que se caracteriza por una afectación de las arterias musculares pequeñas y medianas, los capilares, las venas y las vénulas. El signo histopatológico característico es la observación de reacciones granulomatosas que pueden encontrarse en los tejidos o en la pared de los vasos. Estos granulomas suelen asociarse a eosinofilia periférica e infiltración de los tejidos por los eosinófilos. Las lesiones pueden aparecer en cualquier órgano pero predomina la afectación pulmonar. La patogenia es dudosa.

La clínica es muy variada pero predomina la respiratoria, que suele ser la primera en aparecer. También son frecuentes la aparición de mononeuritis, sinusitis y otras manifestaciones inespecíficas.

La afectación pulmonar puede presentar distintos patrones en la radiografía de tórax que pueden ser: una imagen normal; infiltrados parcheados y transitorios de distribución lobar o segmentaria; infiltrados periféricos y simétricos; opacidades nodulares bilaterales, rara vez cavitadas a diferencia de la granulomatosis de Wegener, y que fue el patrón que presentó nuestro paciente; infiltrados intersticiales difusos; imágenes en vidrio deslustrado; nódulos pulmonares, dilatación bronquial, engrosamiento de la pared bronquial o de los tabiques interlobulares y aparición de bronquiectasias; y alteraciones pleurales (derrame pleural, pleuritis o infecciones).

El dato de laboratorio más característico presente prácticamente en todos los afectados es una intensa eosinofilia. Los ANCA aparecen en el 55%-70% de los pacientes con un Churg-Strauss pero, en la actualidad y mediante la determinación por ELISA de la actividad antimieloperoxidasa, la especificidad es casi del 90%. También se observan un aumento de las concentraciones de IgE y otros datos más inespecíficos como la elevación de la VSG, una anemia, la presencia de factor reumatoide y la aparición de inmunocomplejos<sup>2</sup>.

El diagnóstico de certeza se realiza con la biopsia, que no se efectuó en nuestro paciente porque dada la localización periférica de las lesiones era necesaria una toracotomía.

Se han descrito varios criterios diagnósticos. Lanham estableció como criterios clásicos la presencia de asma, eosinofilia > 1.500 células/mm<sup>3</sup> y vasculitis sistémica en dos o más órganos extrapulmonares. En el año 90 el

**Tabla I.** Diagnóstico Diferencial

- Enfermedades pulmonares eosinófilas idiopáticas:	Eosinofilia pulmonar transitoria. Síndrome de Löeffler
	Neumonía eosinófila crónica
	Neumonía eosinófila aguda
	Síndrome hipereosinófilo
- Enfermedades pulmonares eosinófilas de etiología específica:	Fármacos
	Parásitos
	Hongos: aspergilosis broncopulmonar alérgica
- Enfermedades pulmonares eosinófilas asociadas a vasculitis o granulomatosis:	Panarteritis Angéitís granulomatosa alérgica.
	Granulomatosis de Wegener.
	Granulomatosis broncocéntrica

American College of Rheumatology definió como criterios diagnósticos en pacientes con vasculitis demostrada la presencia de 4 o más de los siguientes: asma, eosinofilia > 10%, mononeuropatía, infiltrados pulmonares, sinusopatía y eosinófilos extravasculares.

Todos los anteriores criterios se establecieron antes de la posibilidad de determinar los ANCA. En un futuro éstos podrían considerarse un criterio diagnóstico principal que incluso en algunos casos muy típicos hiciera innecesaria la biopsia.

La mortalidad sin tratamiento es alta y hay una serie de factores cuya presencia podría considerarse de mal pronóstico. Éstos serían la aparición de miocardiopatía, proteinuria > 1 g/día, insuficiencia renal (creatinina sérica > 140 mcM/l), síntomas gastrointestinales y afectación del SNC. Estos factores influyen en la supervivencia y se ha descrito que los pacientes que carecen de estos riesgo tendrían una supervivencia del 88% a los 5 años. La aparición de un factor de mal pronóstico disminuiría la supervivencia al 74% y la de dos o más factores a un 54%<sup>3</sup>.

El tratamiento inicial en pacientes sin factores de riesgo son los glucocorticoides a dosis altas comenzando por 1 mg/kg/día que se reducen hasta conseguir una pauta en días alternos. En los pacientes que no responden al tratamiento o con algún factor de mal pronóstico el tratamiento se hace con corticoides asociados a ciclofosfamida.

Cuando los pacientes no responden a ninguno de los anteriores tratamientos, se ha propuesto la realización de una plasmaféresis o la administración de interferón-alfa o inmunoglobulinas intravenosas en dosis altas con diferentes resultados.

Nuestro paciente está siendo tratado con corticoides, que en la actualidad se están disminuyendo para conseguir una pauta a días alternos. Persisten sus síntomas nasales y las crisis de asma han disminuido, de manera que precisa el salbutamol 1 vez por semana. También se ha reducido la eosinofilia; el último valor obtenido en la sangre periférica es de 7.400 leucocitos/mm<sup>3</sup> con un 10,6% eosinófilos (784,4 eosinófilos/mm<sup>3</sup>). Han desaparecido los ANCA y la radiografía de tórax continua siendo normal. Esta pendiente de evaluación por el ORL y una nueva TAC de control.

## Referencias bibliográficas

1. Fauci AS. Síndromes de las vasculitis. En Principios de Medicina Interna. Ed Mcgraw-Hill Interamericana. Aravaca, Madrid, 1998: 2171-84.
2. Cottin V, Cordier JF. Churg-Strauss syndrome. Allergy 1999; 54: 535-551.
3. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical Study and Long-Term Follow-Up of 96 Patients. Medicine 1999; 78: 26-37.

## GASTROENTEROPATÍA POR PROTEÍNAS DE ALIMENTOS

M. Fuentes Cuesta, J. G. Blanco Carmona, D. Herrero Gil, L. Manzanedo Ortega, R. Pérez Jiménez, F. García González, P. Carretero Añibarro, M.M. Garcés Sotillos, S. Juste Picón  
Sección de Alergología. Hospital General Yagüe. Burgos.

### Caso clínico

Se trata de un varón de 9 meses de edad, sin antecedentes personales ni obstétricos de interés, remitido a nuestra consulta por presentar en tres ocasiones (la primera a los cuatro meses de edad) cuadros de vómitos alimentarios, letargo y palidez. No se acompañaban de diarrea, síntomas cutáneos ni respiratorios. Estos episodios ocurrían tras la ingesta de papillas de cereales sin gluten con un período de latencia de dos horas.

El paciente toleraba la leche, el huevo, el pollo, las verduras, las frutas, la ternera y el yogur.

### Estudio alergológico

Se le realizó el siguiente estudio:

1. Pruebas cutáneas en *prick* con leche, lactoalbúmina, betaglobulina, caseína, huevo, ovoalbúmina, ovomucoide y lisozima; harinas de trigo, cebada, centeno, maíz soja y arroz; pescado; extracto de maíz y arroz (crudo y cocido); y ácaros de domésticos y de almacenamiento. Todas resultaron negativas.
2. Hemograma basal: sin alteraciones (no eosinofilia).
3. Determinación de IgE total: 12 kU/l
4. Determinación de IgE específica frente al maíz, el arroz, la soja y las harinas de trigo y cebada, el gluten, la leche, la lactoalbúmina, la betaglobulina, la caseína, el huevo, el ovomucoide, la ovoalbúmina, la lisozima, el pescado y los ácaros domésticos y de almacenamiento. Todas resultaron < 0,35 kU/l (clase 0).
5. Prueba de tolerancia oral con tres tipos de papillas: a) 100 g de papilla de frutas (naranja, plátano y manzana), b) papilla de frutas a la que se añaden 15 g (0,6 g/k

de peso) de maíz y c) papilla de frutas a la que se añaden 15 g (0,6 g/k de peso). Todas se administran con un intervalo de 48 horas. El resultado de esta provocación fue negativo con la primera y segunda papillas, mientras que con la tercera presentó vómitos, palidez y letargo, por lo que el resultado de la prueba se consideró positivo.

## Discusión

Las enfermedades gastrointestinales por sensibilidad a los alimentos las podemos dividir en los cuadros mediados por la IgE, dentro de los cuales se encuentra la hipersensibilidad inmediata gastrointestinal y el síndrome de la alergia oral, y los cuadros no mediados por la IgE, como la gastroenterocolitis por proteínas de la dieta, la proctitis por proteínas de la dieta y la enteropatía por proteínas de la dieta (celíaca). Entre ambos, se encuentra la gastroenteritis alérgica eosinofilia, cuyo mecanismo patogénico se desconoce<sup>4</sup>.

La gastroenterocolitis por proteínas de alimentos se diagnostica basándose en los siguientes criterios: 1) inicio de los síntomas antes de los 9 meses de edad; 2) vómitos, diarrea o ambas en las 24 horas siguientes a la ingestión del alimento incriminado; pueden aparecer letargo e hipotensión arterial y no hay síntomas extradigestivos; 3) la evitación del alimento implicado induce la desaparición del cuadro y la realización de una prueba de provocación con él provoca la reaparición de los síntomas en las siguientes 24 horas; 4) se produce un aumento de los neutrófilos en la sangre ( $>3.500$  células/mm<sup>3</sup>) entre las 5 y 8 horas posteriores a la provocación; 5) no se demuestra ninguna sensibilización mediada por la IgE<sup>1</sup>.

Se desconoce la patogenia de este cuadro. Los últimos estudios realizados sugieren que la liberación del TNF- $\alpha$  por los linfocitos T del aparato gastrointestinal sensibilizados al alimento implicado es la responsable de la sintomatología<sup>1</sup>.

Los alimentos, que con mayor frecuencia se han descrito como causa de esta entidad son la leche y la soja, y con menor frecuencia el huevo, el trigo, la avena, el pollo, el pavo, los frutos secos, el pescado y el arroz.

El arroz se ha descrito asociado a otros alimentos como causa de intolerancia, y en muy pocas ocasiones como causa exclusiva de un cuadro de gastroenterocolitis por proteínas de los alimentos<sup>2</sup>. En la literatura tan sólo hemos encontrado seis casos de gastroenteropatía

Tabla I.

Sexo	Inicio (m)	Síntomas	Latencia (h)	Tolerancia
F	3	V, HP	2	NT
M	4	V, HP	0,5	NT
F	2	V, D	1	18 (no)
M	5	V	2	18 (no)
M	6	V, L	1,5	13 (sí)
F	4	V, D, HP	2	38 (no)

F: femenino, M: masculino, V: vómitos, HP: hipotensión, D: diarrea, L: letargo.

por proteínas del arroz. Tres son mujeres y tres varones. El cuadro se iniciaba entre los dos y los seis meses de edad. Los síntomas eran digestivos (vómitos, diarrea) acompañados en la mayoría de los casos de hipotensión o letargo. El período de latencia variaba entre media hora y dos horas. Tras la suspensión del alimento en la dieta se realizó una prueba de tolerancia en cuatro de los casos; uno de los pacientes lo toleró a los 13 meses de edad y tres de los casos no lo toleraron (tabla I), lo que se opone a lo descrito en esta entidad con un pronóstico favorable en la mayoría de los casos ya que el alimento implicado se tolera en los tres primeros años de vida.

En resumen, se trata de un paciente al que diagnosticamos una gastroenteropatía por proteínas del arroz en que demostramos la implicación exclusiva de este alimento mediante la provocación oral. La evolución del paciente tras la eliminación del alimento de la dieta fue satisfactoria, ya que no presentó nuevos episodios. Tras realizar una dieta exenta de arroz durante un año, se realizó una nueva prueba de tolerancia de la forma ya descrita con un resultado negativo, por lo que reintroducimos el arroz en la dieta sin incidencias.

## Referencias bibliográficas

1. Sicherer S, Eigenmann P, Sampson H. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatrics* 1998; 133: 214-219.
2. Cavataio F, Carroccio A, Montalto G, Iacono G. Isolated rice intolerance: Clinical and Immunologic characteristics in four infants. *J Pediatrics* 1996; 128: 558-560.
3. Tedeschi A, Puzzo G, D'Agata G, Conti-Nibaldi S. Intolerance au riz: une intolerance alimentaire peu commune chez l'enfant. *Pediatric* 1984; 39: 289-290.
4. Sampson H. Food allergy. Part 1: Immunopathogenesis and clinical disorders. *J. Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-725.
5. Sampson H. Food Allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy and Clin Immunol* 1999; 103: 981-988.

## ANGIOEDEMA RESISTENTE AL TRATAMIENTO HABITUAL

E. Sedano, M.E. Sanchís, P. Sánchez Palla, S. Rebollo, T. Asensio, A. Callejo, J.M. Vega, R. De la Fuente, A. Armentia, C. Martínez, A. Fernández

Servicio de Alergia. Hospital Río Hortega. Valladolid.

El edema angioneurótico, angioedema (AE) o edema de Quincke posee los mismos mecanismos patogénicos que la urticaria. La diferencia estriba en la localización de los fenómenos de vasodilatación y edema, que en la urticaria se localizan a nivel de la dermis superficial y en el angioedema en la dermis profunda y el tejido subcutáneo. Debido a la ausencia de terminaciones nerviosas a este nivel, no suele acompañarse de prurito.

Las áreas de edema no tienen contornos nítidos (por la laxitud del tejido subcutáneo), no sufren ningún aumento de temperatura, son elásticos, indoloros, no pruriginosos y no dejan fovea a la presión. Pueden afectar a cualquier zona del cuerpo, aunque son más frecuentes en las regiones perioral, periorbitaria y genital y en las extremidades. Además pueden afectar a las mucosas (gastrointestinal, respiratoria).

Presentamos dos casos de AE que no respondieron al tratamiento sintomático habitual.

El primer caso es el de un varón de 24 años de edad, sin antecedentes personales de interés ni problemas conocidos con fármacos, que acudió al servicio de urgencias por un cuadro de angioedema en el labio superior sin otras manifestaciones asociadas. El cuadro apareció de forma brusca y no cedió al tratamiento sintomático (corticoides y antihistamínicos), por lo que se remitió al paciente a nuestro servicio para su estudio.

En la anamnesis realizada, el paciente no relacionaba el cuadro con alimentos, fármacos, picaduras de insectos ni traumatismos en la zona. No presentaba síntomas de enfermedad sistémica ni de infección. No refería enfermedades gastrointestinales, respiratorias, cardiológicas ni endocrinas. No tenía antecedentes familiares de angioedema, atopia ni enfermedades inmunitarias. Refería, siete meses antes, un episodio similar que según el paciente cedió en unos días con tratamiento sintomático y sin lesiones residuales.

Se inició tratamiento por vía oral con metilprednisolona en pauta descendente y desclorfeniramina con una

mejora muy parcial de los síntomas. El angioedema persistió y se apreció además una ligera tumefacción lobulada en el labio superior.

Durante el tiempo que dura el estudio se realizaron diversos tratamientos (ciclos de corticoides orales, desclorfeniramina, cetirizina, oxatomida, indometacina, etc). En la siguiente revisión el paciente siguió sin mejorar y además presentaba una lengua escrotal muy llamativa.

El estudio se inició con la determinación de las siguientes pruebas complementarias: pruebas en *prick* con una batería habitual de aeroalergenos y alimentos, un análisis de sangre con VSG, un análisis bioquímico completo con transaminasas, el ASLO, la PCR, el FR, las hormonas tiroideas, un estudio serológico de la hepatitis B y C, los anticuerpos antinucleares, un proteinograma, las inmunoglobulinas, la enzima convertidora de la angiotensina, un estudio del complemento (C3, C4, C1<sub>inh</sub> y actividad de C1<sub>inh</sub>) y una radiografía de tórax. Todas las pruebas se encontraban dentro de los límites normales.

El segundo caso es el de una mujer de 66 años de edad enviada por el dermatólogo a nuestra consulta por presentar desde hacía 4 años tumefacción persistente en el labio inferior y la mitad izquierda de la cara con períodos de empeoramiento. La paciente había realizado múltiples tratamientos sin ninguna mejoría. Entre sus antecedentes personales destacaba un cáncer de mama tratado con cirugía, quimioterapia y radioterapia, una histerectomía y un bocio. En ese momento recibía tratamiento con calcio y Tanakene®.

Exploración física: tumefacción en el labio inferior y mitad izquierda de la cara, con hiperpigmentación en el labio inferior.

No presentaba relación con fármacos, alimentos, insectos ni traumatismos. No tenía antecedentes familiares de angioedema, atopia ni enfermedades inmunitarias. No refería enfermedades gastrointestinales, respiratorias ni cardiológicas.

Se realizaron las siguientes pruebas complementarias: pruebas en *prick* con una batería habitual de aeroalergenos y alimentos, un análisis de sangre con VSG, un análisis bioquímico completo con transaminasas, el ASLO, la PCR, el FR, las hormonas tiroideas, un estudio serológico de hepatitis B y C, los anticuerpos antinucleares, un proteinograma, las inmunoglobulinas, la enzima convertidora de la angiotensina, un estudio del complemento (C3, C4, C1<sub>inh</sub> y actividad de C1<sub>inh</sub>) y una radiografía de tórax. Todas las pruebas estaban dentro de los límites normales excepto la TSH que estaba ligeramente disminuida con una T4 normal (hipotiroidismo subclínico).

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial del angioedema facial<sup>1-3, 5</sup>


---

Hematoma
Reacción alérgica
Reacción tóxica al veneno de insectos
Angioedema hereditario
Hipotiroidismo
Obstrucción de la vena cava superior
Problemas dentales
Erisipela recurrente
Enfermedad de Crohn
Sarcoidosis
Amiloidosis
Angioedema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Blefarocalasia
Linfangioma, hemangioma
Neoplasia submucosa
Linfoma
Edema facial con eosinofilia
Herpes labial crónico simple
Síndrome de Ascher
Síndrome de Melkersson-Rosenthal

---

**Diagnóstico diferencial y probable juicio diagnóstico**

El diagnóstico diferencial del angioedema facial se realiza mediante una anamnesis exhaustiva y las pruebas complementarias necesarias en función de ésta.

El diagnóstico diferencial se realiza con:

1. El hematoma: por la anamnesis.
2. Una reacción alérgica o tóxica frente a insectos: por anamnesis y pruebas cutáneas.
3. El angioedema hereditario: por los antecedentes familiares, no se acompaña de urticaria y tiene disminuidas algunas fracciones del complemento (C1, C2, C4, C1<sub>inh</sub>) o su actividad.
4. El hipotiroidismo: por la anamnesis (xerosis cutánea, pérdida de cabello, bradicardia, pérdida de memoria, disminución de la temperatura corporal, estreñimiento, etc), el estudio de las hormonas tiroideas y de los anticuerpos antimicrosomales.
5. La obstrucción de la vena cava superior: por la anamnesis (empeoramiento progresivo y con el decúbito, coloración rojo-azulada, circulación colateral, etc) y la radiografía tórax.
6. Los problemas dentales: por la anamnesis.
7. La erisipela recurrente: por la anamnesis (edema indurado, rojizo, con aumento de la temperatura, dolor a la palpación y bordes más marcados), la fiebre y la respuesta al tratamiento con antibióticos.

8. La enfermedad de Crohn: los síntomas gastrointestinales, la infiltración granulomatosa intestinal y los anticuerpos frente al citoplasma del neutrófilo.

9. La sarcoidosis: la radiografía tórax, las pruebas de función pulmonar, la ECA, la hipercalcemia y los granulomas epitelioides.

10. El síndrome de Herefordt: la parotiditis, la uveítis, la parálisis facial y en ocasiones el edema preauricular.

11. La amiloidosis: la anamnesis (edema facial, lesiones purpúricas, macroglosia, pápulas céreas, afectación cardiológica, respiratoria, etc) y el estudio histológico.

12. El angioedema inducido por los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: puede aparecer después de varios años de tratamiento y es recurrente pero puede persistir si se suspende el tratamiento. Siempre aparece en la cabeza y en el cuello, con afectación de la boca, la lengua, la faringe y la laringe. La evolución y la gravedad son impredecibles.

13. La blefarocalasia: por la anamnesis.

14. El linfangioma, el hemangioma, la neoplasia submucosa, el linfoma: por el síndrome constitucional y el estudio histológico.

15. El síndrome del edema facial con eosinofilia: por los eosinófilos en la biopsia y en la sangre. Los eosinófilos disminuyen con los corticoides.

16. El herpes simple labial crónico: por las vesículas, el edema orofacial, la fiebre y las adenopatías regionales. Realizar estudio serológico.

17. El síndrome de Ascher: por la blefarocalasia, el edema del labio superior y el bocio eutiroideo. Ocurre alrededor de la pubertad. El edema es blando, lobulado y se puede asociar a un aumento de la salivación. Realizar estudio histológico.

18. El síndrome de Melkersson-Rosenthal: por el edema orofacial, la parálisis facial y la lengua plegada.

En el primer caso, debido al fracaso de los tratamientos habituales, la aparición de nuevos síntomas y la normalidad de todas las pruebas complementarias realizadas hasta el momento, se volvió a interrogar al paciente que nos refirió haber presentado durante la infancia y la adolescencia dos parálisis faciales que curaron sin secuelas. Se consultó con el servicio de dermatología para valorar la realización de una biopsia ante la sospecha de un síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Estudio histológico: fragmento de mucosa labial con edema y cambios inflamatorios crónicos inespecíficos discretos. Compatible con queilitis granulomatosa de Miescher.

## Juicio diagnóstico

### *Síndrome de Melkersson-Rosenthal*

Ante la sospecha de un síndrome de Melkersson-Rosenthal se inició tratamiento con metronidazol con una mejoría significativa, aunque no total, del cuadro al mes de iniciar el tratamiento.

En el segundo caso se realizó una biopsia, cuyo resultado fue: mucosa labial con discreta hiperplasia. Por debajo de la mucosa se reconocen pequeñas lesiones inflamatorias granulomatosas. En profundidad, el infiltrado inflamatorio es más inespecífico, de carácter linfoplasmocitario. Cuadro compatible con queilitis granulomatosa.

## Juicio diagnóstico

### *Queilitis granulomatosa de Miescher*

Se inicia tratamiento con minociclina con una ligera mejoría del cuadro.

## Discusión

El síndrome de Melkersson-Rosenthal es una rara enfermedad inflamatoria de causa desconocida<sup>1,3</sup>, que incluye la siguiente tríada de síntomas: edema orofacial, parálisis facial y lengua plegada permanente. El síndrome de Melkersson-Rosenthal afecta habitualmente a personas jóvenes sin predominio de sexo<sup>4</sup>. La tríada clásica aparece completa en aproximadamente un 8-25% de los casos<sup>3</sup>.

El síntoma de aparición más frecuente es el angioedema orofacial (75-100%)<sup>3</sup>, que habitualmente cursa en brotes. Al inicio se recupera totalmente entre los episodios hasta llegar finalmente a hacerse permanente. Afecta con más frecuencia a la mitad inferior de la cara, no es doloroso ni pruriginoso y la piel adquiere una coloración rosada, azulada o rojiza e incluso puede indurarse. La inflamación labial aislada se conoce con el nombre de queilitis de Miescher y se considera como una forma monosintomática del síndrome de Melkersson-Rosenthal<sup>1,3,4</sup>. El angioedema puede localizarse en cualquier zona de la cara (labios, mejillas, párpados, frente, nariz).

La parálisis facial aparece en un 30-90% de los casos<sup>3</sup>, y puede ser previa o posterior a la aparición del angioedema. Aparece de manera brusca y normalmente se resuelve espontáneamente y sin secuelas. Es indistinguible de la parálisis de Bell. Son frecuentes otras alteraciones neu-

rológicas (auditivas, gustativas, olfativas, parestesias) en los pacientes con el síndrome de Melkersson-Rosenthal<sup>5</sup>.

La lengua plegada es el síntoma menos frecuente (30-77%)<sup>3</sup> de la tríada clásica. Se caracteriza por la aparición de fisuras radiales, con posible inflamación, sensación de quemazón y macroglosia. Su significación clínica es relativa, ya que aparece en un 5% de la población general<sup>3</sup>.

A nivel histopatológico se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes e inflamación inespecífica, aunque la ausencia de granulomas no excluye el diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal.

En el síndrome de Melkersson-Rosenthal se han utilizado múltiples tratamientos empíricos como los corticoides (orales o intralesionales), los antibióticos, la clofacimina, la hidroxicroloquina, la salazosulfapiridina, el danazol, los antihistamínicos y el láser entre otros, con resultados muy variables. En muchas ocasiones es necesaria la reconstrucción quirúrgica<sup>1-5</sup>.

Como conclusión diremos que el síndrome de Melkersson-Rosenthal es un diagnóstico que los alérgicos deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del angioedema, sobre todo en los angioedemas resistentes al tratamiento, ya que en muchas ocasiones es necesario recurrir al tratamiento quirúrgico.

## Referencias bibliográficas

1. Allen CM, Camisa C, Hamzeh S, Stephens L. Cheilitis granulomatosa: Report of six cases and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1990; 23: 444-450.
2. Cockerham KP, Hidayat AA, Cockerham GC, Depper MH, Sorensen S, Cytryn AS, et al. Melkersson-Rosenthal Syndrome. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 227-232.
3. Litvyakova LI, Bellanti JA. Orofacial edema: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2000; 84: 188-192.
4. Muellegger RR, Weger W, Zochling N, Kaddu S, Soyler P, El Shabrawi-Caelen L, et al. Granulomatous Cheilitis and Borrelia burgdorferi. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1502-1506.
5. Hornstein OP. Melkersson-Rosenthal Syndrome - A Challenge for Dermatologists to Participate in the Field of Oral Medicine. *The Journal of Dermatol* 1997; 24: 281-296.

## AUMENTO DE LA ALERGENICIDAD DE LA ORUGA PROCESIONARIA DEL PINO DURANTE SU DESARROLLO LARVARIO

S. Rebollo, I. Moneo\*, J.M. Vega, E. Sedano, A. Callejo, T. Asensio, A. Armentia, R. De la

Fuente, P. Sánchez Palla, M. E. Sanchis,  
C. Martínez, A. Fernández

Sección de Alergia. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. \*Servicio de Inmunología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

La procesionaria del pino (*Thaumetopoea pityocampa*) es una oruga típicamente mediterránea, en nuestro país se distribuye en su totalidad incluyendo las islas, constituyendo una de sus principales plagas forestales.

Desde el punto de vista clínico es una de las especies de lepidopteros con mayor relevancia, puesto que es capaz de desencadenar en el hombre cuadros cutáneos y oculares y con menor frecuencia sintomatología respiratoria y reacciones anafilácticas. Durante años se aceptó un mecanismo tóxico-irritativo como único responsable de estos efectos, no obstante con posterioridad se ha demostrado un mecanismo IgE mediado implicado en el desencadenamiento de los síntomas ocasionados por los pelos de esta oruga.

### Ciclo biológico

El nacimiento de las orugas se produce en el mes de julio, aproximadamente 30 ó 40 días después de la puesta, en este momento hablamos de estadio larvario L1. Transcurridos de ocho a doce días se produce la primera muda, pasándose al segundo estadio larvario (L2), cuya duración es de aproximadamente 18 días. Se produce una segunda muda y el paso al tercer estadio (L3), en este momento es cuando se produce la incorporación de los pelos urticantes, adquiriendo la oruga su aspecto típico definitivo. Aproximadamente en el mes de octubre tiene lugar el paso al cuarto estadio (L4), cuya duración es variable dependiendo de las condiciones climáticas. Con la finalización del invierno se produce el paso al último estadio (L5). Después de un período variable de tiempo las orugas abandonan los árboles y se dirigen en procesión hacia el suelo donde se enterrarán permaneciendo durante toda la primavera. Finalmente en julio nacen las mariposas y se produce una nueva puesta.

### Objetivo

En diversos estudios realizados con esta oruga se ha demostrado un mecanismo IgE mediado, no obstante en

todos ellos los extractos de oruga utilizados se encontraban en el último estadio larvario (L5).

El objetivo de nuestro estudio fue detectar los cambios en la alergenicidad de la procesionaria del pino durante sus diferentes estadios larvarios.

### Material y métodos

*Sueros:* Se incluyeron trece pacientes con historia sugestiva de sensibilización a procesionaria del pino y *prick test* positivo. El *prick test* fue realizado con extracto de la oruga en el último estadio larvario (L5), con suero salino como control negativo e histamina como control positivo. Dos sueros no relacionados fueron utilizados como controles negativos.

*Extractos:* Las orugas en todos los estadios larvarios (L1 a L5), fueron recogidas en pinares de Valladolid durante el año 2000 y se almacenaron congeladas a -24°C.

Los extractos en los diferentes estadios se obtuvieron mediante trituración y dilución en PBS a 1/10 p/v. Con posterioridad se realizó una centrifugación durante 15 minutos y se procedió a la recogida del sobrenadante que se almacenó a -24°C hasta el momento de su utilización.

*SDS-PAGE e immunoblotting:* La detección de IgE específica se realizó por *immunoblot*.

*Análisis estadístico:* El análisis estadístico se realizó mediante el uso de la U de Mann-Whitney, considerándose valores de p menor de 0,05 como estadísticamente significativos.

### Resultados

En la Figura 1 se muestra el patrón proteico de los extractos de procesionaria del pino en los distintos estadios larvarios (L1 a L5). El contenido de proteína extraído fue similar en las cinco fases aunque ligeramente menor en el estadio L4. Los estadios larvarios L1 y L3 tuvieron el mayor contenido de proteínas con pesos moleculares menores de 20 kDa, en contraposición con el estadio L5 donde la mayoría de las proteínas detectadas tuvieron pesos moleculares mayores de 30 kDa.

El *immunoblotting* se realizó inicialmente con extracto de la oruga en estadio L5, detectándose alérgenos de pesos moleculares comprendidos entre 10 y 45 kDa, coincidiendo con lo descrito previamente en otros estudios (Figura 2E). Con posterioridad, se realizó utilizando los



extractos de la oruga en los otros cuatro estadios (L1 a L4) (Figura 2 A-D) utilizando suero de los mismos pacientes; en esta ocasión ninguno de los pacientes, incluso los que estaban altamente sensibilizados, fueron capaces de detectar bandas con pesos moleculares menores de 20kDa.

En la Tabla I se muestran los datos clínicos de los pacientes cuyos sueros fueron utilizados. Las lesiones cutáneas con diferentes áreas de afectación fueron el hallazgo más frecuente, no obstante cuatro de los pacientes habían sufrido una reacción anafiláctica. Seis de los pacientes positivos (43%) tenían una exposición ocupacional y cinco de los seis (83%) fueron capaces de detectar alérgenos cuando se utilizó extracto de procesionaria en los estadios L1 a L4. De los ocho sujetos sin exposición ocupacional solamente uno de ellos (12%) fue capaz de

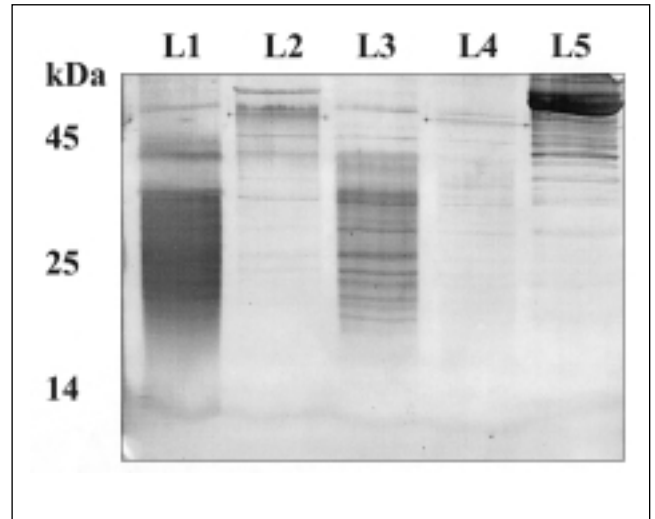


Fig. 1.

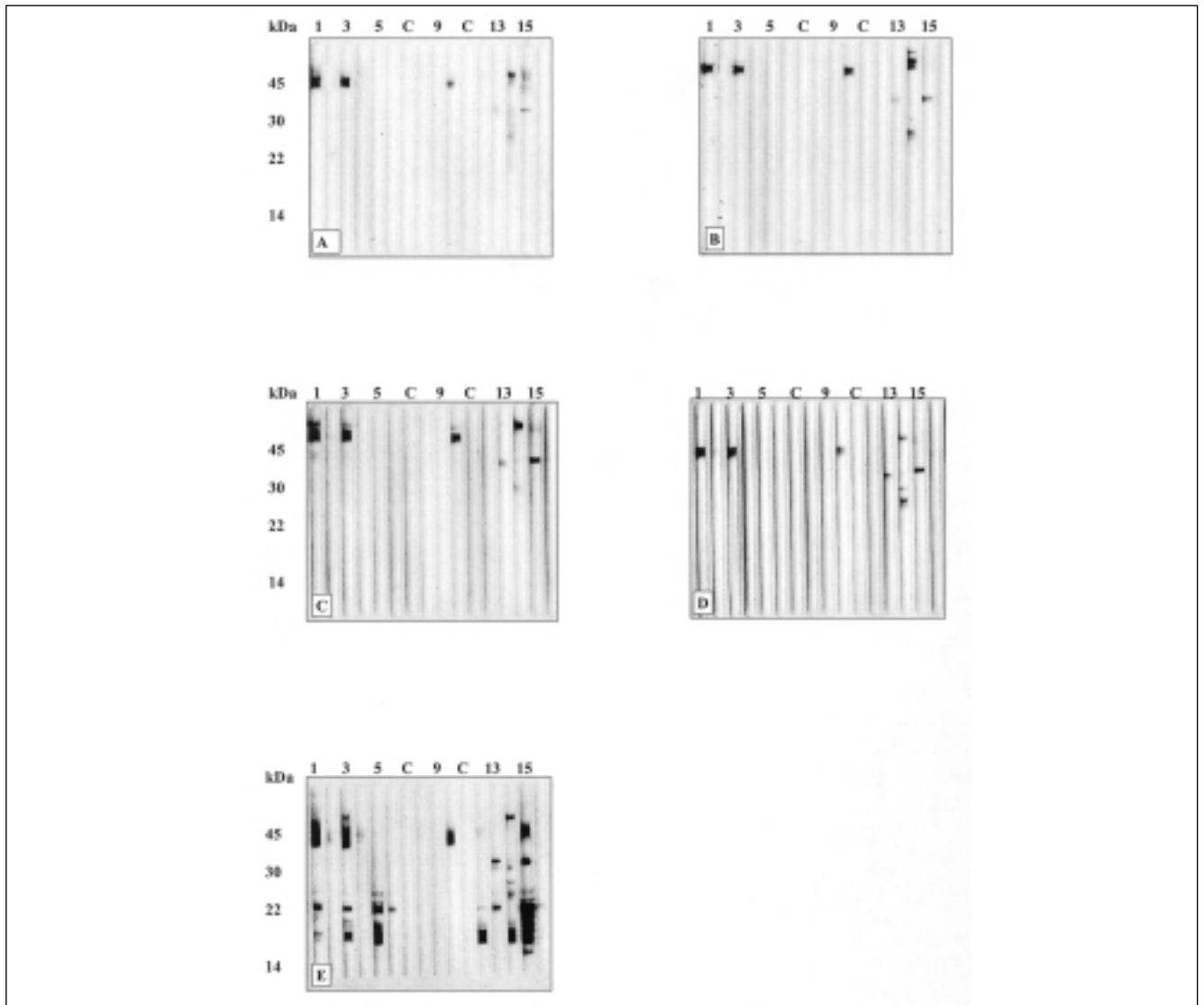


Fig. 2.

Tabla I.

N.º	Atopia	E. ocup.	Síntomas	Blot+	PRICK
1	NO	SÍ	C.L.	L1 a L5	130
2	SÍ	NO	C.L.	L5	25
3	NO	SÍ	C.L.	L1 a L5	64
4	NO	SÍ	C.L.	L5	25
5	NO	NO	C.L./ED	L5	N.E.
6	NO	NO	C.L.	L5	49
7			CONTORL	NEG	
8	SÍ	NO	C.L.	NEG	49
9	SÍ	NO	C.L.	NEG	25
10	NO	SÍ	C.L.	L1 a L5	36
11			CONTROL	NEG	
12	SÍ	NO	ANAFILAX	L5	130
13	NO	SÍ	ANAFILAX	L1 a L5	49
14	NO	NO	C.L.	L1 a L5	32
15	NO	SÍ	ANAFILAX	L1 a L5	100
16	NO	NO	ANAFILAX	NEG	36

detectar proteínas desde el primer estadio larvario ( $p=0,010$ ).

### Discusión

La procesionaria del pino es una de las especies más frecuentes de lepidopteros en los países europeos con capacidad para dañar al hombre. Su capacidad alérgica ha sido demostrada en estudios previos, no obstante este es el primer estudio utilizando procesionaria del pino en diferentes estadios de desarrollo larvario.

Solamente algunos de los pacientes fueron capaces de detectar alérgenos desde el primer estadio larvario (L1) correspondiéndose estos con pesos moleculares mayores de 30 kDa. Por otra parte, alérgenos con pesos moleculares menores de 20 kDa fueron únicamente detectados utilizando extracto de procesionaria en estadio L5. En contraposición, como se mostraba en el SDS-PAGE, los estadios larvarios iniciales tuvieron la mayor concentración de proteínas con pesos moleculares menores de 20 kDa, a diferencia del estadio L5 donde sobre todo fueron detectadas proteínas con pesos moleculares mayores de 30 kDa. Todos estos datos sugieren que no existe una correlación entre patrón proteico y alergenicidad.

Cinco de los seis pacientes con exposición ocupacional (83%), fueron capaces de detectar alérgenos desde el estadio larvario L1. Por el contrario sólo el 12% de los no

ocupacionales los detectaron. Estos datos sugieren que los pacientes sensibilizados con exposición ocupacional podrían presentar clínica en cualquier estación del año. Por otra parte, un gran número de pacientes sin exposición ocupacional podrían visitar pinares durante los cuatro estadios iniciales de desarrollo de la procesionaria del pino.

### Conclusión

En resumen, el hallazgo más importante del presente estudio es el dramático aumento en la potencia alérgica de la procesionaria del pino del estadio larvario L4 a L5. Por otra parte, cinco de los catorce pacientes positivos fueron sólo capaces de detectar alérgenos mediante el uso de extracto de procesionaria en el último estadio de desarrollo. Por tanto, este debería ser el único extracto recomendado para el diagnóstico *in vivo* e *in vitro* en pacientes con sospecha de alergia a procesionaria, evitándose con ello resultados falsos negativos.

### Referencias bibliográficas

1. Werno J, Lamy M, Vincendeau P. Caterpillars hairs as allergens. *Lancet* 1993; 342: 936-937.
2. Lamy M, Pastureaud MH, Novak F, et al. Thaumetopoein: an urticating protein from the hairs and integument of the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa* Schiff, Lepidoptera, Thaumetopoeidae). *Toxicon* 1986; 24: 347-356.
3. Vega JM, Moneo I, Armentia A, Fernández A, Vega J, de la Fuente R, et al. Allergy to the pine processionary caterpillar (*Thaumetopoea pityocampa*). *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1418-1423.
4. Montoya R. *Thaumetopoea pityocampa* Schiff. En: Romanyk, Cadahia D, ed. Plagas de insectos en las masas forestales españolas. Madrid, Ed MAPA 1992: 59-73.
5. Vega JM, Moneo I, Armentia A, Vega J, De la Fuente R, Fernández A. Pine processionary caterpillar as a new cause of immunologic contact urticaria. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 129-132.
6. Vega JM, Moneo I, Armentia A, López-Rico R, Curiel G, Bartomme B, et al. Anaphylaxis to a pine caterpillar. *Allergy* 1997; 52: 1244-1245.
7. Martínez J, Eraso E, Palacios R, Guisantes JA. Enzymatic analyses of house dust mite extracts from *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* (Acari: Pyroglyphidae) during different phases of culture growth. *J Med Entomol* 1999; 36: 370-375.
8. Eraso E, Guisantes JA, Martínez J, Saenz de Santamaría M, Martínez A, Palacios R, et al. Kinetics of allergen expression in cultures of house dust mites, *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* (Acari: Pyroglyphidae). *J Med Entomol* 1997; 34: 684-689.
9. Moneo I, Caballero ML, Gómez G, Ortega E, Alonso MJ. Isolation and characterization of a major allergen from the fish parasite *Anisakis simplex*. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 177-182.

## ELEVACIÓN DE LA IgE SÉRICA. CONSECUENCIAS DIAGNÓSTICAS

M. Lázaro, J.M. Igea

Clínica Alergoasma. Salamanca.

### Caso clínico

Mujer de 42 años, profesora, que acude a la consulta para el estudio de una reacción adversa a medicamentos. En una ocasión, 14 años antes, le administraron un fármaco por vía i.m. debido a una infección respiratoria y presentó prurito cutáneo localizado en zonas articulares de las extremidades inferiores y superiores, sin que recuerde el período de latencia de la reacción ni la dosis del fármaco que produjo la misma. Después de esto, presentó un episodio de lesiones cutáneas que relaciona con la administración de algún medicamento pero no recuerda el tipo de reacción ni el fármaco implicado.

Por este motivo le realizaron un estudio de alergia a medicamentos y fue diagnosticada de alergia a penicilina (pruebas cutáneas con la técnica de escarificación). A pesar de esto cree que ha tomado amoxicilina y cefalosporinas sin ningún tipo de reacción adversa.

Acude a nuestra consulta para solicitar una nueva evaluación de alergia a medicamentos.

### Estudio inicial y resultados

Inicialmente solicitamos la cuantificación de IgE específica frente a penicilina G e IgE total sérica. Este resultado de 2,5 KU/L con un valor de IgE total de 2099 KU/L. Sabemos que los pacientes con concentraciones de IgE total por encima de 2000 KU/L<sup>1</sup> con alguna frecuencia se detectan IgE específica, en general de clases 1 ó 2 y frente a diferentes alérgenos sin reactividad cruzada, por lo que los resultados deben valorarse con precaución, lo que no significa que en algunos casos no tengan relevancia clínica<sup>2</sup>. Por esto consideramos que en nuestra paciente el resultado del RAST frente a penicilina podría ser inespecífico, debido a una interacción inespecífica de la IgE y el alérgeno.

Teniendo en cuenta los datos de la historia clínica, consideramos que, en este caso, el resultado podría ser falso positivo. Así que realizamos pruebas cutáneas en *prick* e intradermorreacción con PPL, MDM y penicilina G, con resultado negativo. La prueba de exposición realizada con

penicilina G fue negativa así como la que se realizó a las 2 semanas de la primera.

De este modo descartamos alergia a la penicilina en nuestra paciente y se confirmó el resultado inespecífico de la IgE específica frente a penicilina en este caso.

### Estudio posterior

Además del motivo inicial de consulta, había surgido un motivo secundario de estudio en este caso: elevación de la IgE total sérica.

Primero realizamos una anamnesis dirigida a descartar enfermedades alérgicas y no alérgicas relacionadas con el aumento de esta inmunoglobulina. La paciente no refería en ese momento ni en los últimos meses, síntomas nasojuntivales, bronquiales, cutáneos, infecciones respiratorias o sinusales frecuentes ni ocasionales, dolor óseo ni articular, fiebre, sintomatología sistémica u otros datos de interés. Tampoco refería viajes al extranjero ni contacto con animales. No se encontró ninguna alteración en la exploración física.

Se realizaron pruebas cutáneas en *prick* con alérgenos inhalados, alimentos habituales y anisakis, para descartar la existencia de sensibilización alérgica. No se obtuvo ninguna respuesta cutánea positiva.

A continuación se solicitó una nueva valoración de la IgE total sérica además de un hemograma, VSG, bioquímica sanguínea (creatinina, ácido úrico, urea, glucosa, bilirrubina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, calcio), complemento (total, C3 y C4), proteínograma sérico, inmunoglobulinas séricas, parásitos en heces y radiografía de tórax. A los dos meses de solicitar estas determinaciones, cuando la paciente acude con el resultado de las pruebas, no se observó ninguna alteración analítica (no existe eosinofilia en sangre periférica, ni otras alteraciones en los parámetros hematológicos). No se observó la presencia de parásitos en heces y la radiografía de tórax estaba dentro de la normalidad. La cifra de IgE total era de 12.878 UI/ml.

La situación clínica de la paciente no se había modificado en este período de tiempo.

### Elevación de la IgE total. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las enfermedades sin etiología alérgica que cursan con elevación de la IgE sérica total es muy amplio y resumimos a continuación las principales:

*\*Enfermedades parasitarias causadas por helmintos:* ascariasis, toxocariasis, capilariasis, paragominiasis, fas-

cioliasis, esquistosomiasis, triquinosis, filariasis, estrongiloidiasis, equinococosis y oncocercosis<sup>3-5</sup>.

La presencia de eosinofilia y elevación de la IgE sérica total sugiere la existencia de una enfermedad parasitaria por helmintos. En el caso de nuestra paciente, la ausencia de datos clínicos (a pesar de que no siempre existe una sintomatología florida en estas enfermedades) y la ausencia de eosinofilia, hacían poco probable este diagnóstico.

En algunos casos descritos en la literatura que cursan con elevación extrema de la IgE total<sup>6</sup> se determinan anticuerpos circulares frente a algunas parasitosis, aunque en estos casos también existían datos como la presencia de eosinofilia en sangre periférica. En nuestro caso se solicitó serología frente a ascaris, esquistosoma, equinococo y toxocara; resultaron negativas.

*\*Enfermedades infecciosas:* aspergilosis broncopulmonar alérgica, candidiasis sistémica, coccidiomicosis, lepra, mononucleosis (por virus de Epstein-Barr y por citomegalovirus) e infecciones respiratorias virales.

En la aspergilosis pueden detectarse elevaciones importantes de la IgE total<sup>7</sup> y además, la cuantificación de la IgE total para el diagnóstico de esta enfermedad es una de las escasas indicaciones de la determinación de esta inmunoglobulina. Sin embargo, la ausencia de datos clínicos, radiológicos y la respuesta negativa de la prueba cutánea con *Aspergillus* en *prick* e intradermorreacción descartan esta posibilidad.

En nuestra paciente, no existían datos clínicos para sospechar otras enfermedades infecciosas como causa de la elevación de la IgE.

*\*Enfermedades cutáneas:* dermatitis atópica, penfigoide bulloso, eritema nodoso estreptocócico y dermatitis acral crónica.

Nuestra paciente no refería lesiones cutáneas, anteriores o actuales relacionadas con estos trastornos.

*\*Enfermedades por inmunodeficiencias:* síndrome de Wiskott-Aldrich, hipoplasia tímica (síndrome de Di George), inmunodeficiencia celular con inmunoglobulinas (síndrome de Nezelof), déficit selectivo de IgA y síndrome de hiper-IgE.

La mayor parte de estas inmunodeficiencias aparecen sobre todo en la infancia y, aunque presenta elevación de la IgE, existen otras alteraciones inmunológicas que no se encontraban en nuestra paciente.

Respecto al síndrome de hiper-IgE, a pesar de su baja frecuencia y de ser un trastorno que aparece típicamente en la infancia, se han descrito casos en adultos<sup>8</sup>. Sin embargo, la ausencia de dermatitis crónica, un hallazgo casi universal en este síndrome, y de enfermedades pulmonares o sinusales recu-

rentes desde la infancia nos hacen descartar esta posibilidad.

*\*Enfermedades neoplásicas:* enfermedad de Hodgkin, carcinoma bronquial, postrasplante de médula ósea y mieloma IgE.

Aunque en algunos casos de enfermedad de Hodgkin se encuentra una IgE total elevada, no es la única alteración analítica que se encuentra en esta enfermedad. No existían datos clínicos o radiológicos sugerentes de que existía una neoplasia bronquial.

El mieloma IgE, que cursa con cifras extremadamente altas de IgE, aparece sobre todo en personas mayores, aunque puede encontrarse en pacientes de mediana edad en las que suele presentar una evolución más maligna<sup>9,10</sup>. En nuestra paciente no existían datos clínicos (sintomatología general, anemia, hepatoesplenomegalia, disnea, etc.) ni el estudio electroforético no mostraba picos monoclonales que nos llevaran a pensar en este trastorno. Se han descrito pacientes con gammapatías monoclonales benignas, con ausencia de sintomatología clínica, pero con la presencia de un pico monoclonal en la electroforesis<sup>11,12</sup>.

La electroforesis de proteínas se repitió en 3 ocasiones a lo largo de 6 meses, y no se observaron variaciones en el perfil de migración de proteínas séricas.

*\*Otras enfermedades:* síndrome nefrótico de cambios mínimos, nefritis intersticial inducida por fármacos, enfermedades hepáticas, fibrosis quística, vasculitis, hemosiderosis pulmonar primaria, síndrome de Guillain-Barré, quemaduras y artritis reumatoide.

La historia clínica y la exploración física no aportaban ningún dato para sospechar estos trastornos; tampoco lo hacía las determinaciones sanguíneas.

Finalmente y descartando estas posibilidades, creemos que las características de la paciente coinciden con la de aquellos pacientes no alérgicos en los que existe una elevación del valor de la IgE total sin que se encuentre ninguna enfermedad que explique este hecho (sobre todo maligna o un síndrome de hiper-IgE)<sup>6,13,14</sup>. Este trastorno se cree que puede deberse a la existencia de una anomalía adquirida en la producción de la IgE y se ha relacionado con una elevación en la IL-4. En un estudio reciente en un paciente con una gran elevación de los niveles de la IgE se ha encontrado un inmunofenotipo de membrana en los linfocitos que correspondía a células naturales asesinas, los linfocitos CD4+ y CD8+ estaban disminuidos y existía una polarización de linfocitos T hacia la producción de un perfil de citocinas Th2<sup>14</sup>. Los resultados que obtuvieron Parra y cols<sup>6</sup> en los estudios morfológicos e inmunohistoquímicos linfocitarios, apuntaban a que la hiperproducción de IgE se debía a una regulación en la producción de citocinas y no a la

existencia de una población diferenciada de linfocitos B.

Hasta este momento, existen pocos casos descritos en la literatura y no hay criterios clínicos ni de laboratorio que definan esta entidad. No obstante, se precisa una evaluación clínica y un control de los valores de la IgE periódicos con el fin de detectar la aparición de otra patología asociada con el aumento de la IgE, sin manifestaciones clínicas o alteraciones analíticas iniciales.

### Referencias bibliográficas

- Jacob GL, Homburger HA. The analytical accuracy of specific IgE antibody results determined by a blind proficiency survey. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 386.
- Jensen-Jarolim E, Vogel M, Zavaral V, Stadler BM. Nonspecific binding of IgE to allergens. *Allergy* 1997; 52: 844-852.
- Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. Ascaris-specific IgE and allergy sensitization in a cohort of school children in the former East Germany. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 414-420.
- Turner KJ, Feddema L, Quinn EH. Non-specific potentiation of IgE by parasitic infections in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979; 58: 232-236.
- Arias Irigoyen J, Senent Sánchez CJ. Toxocariasis: a cause of hyper IgE and eosinophilia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 232-234.
- Parra FM, Ferrando MC, Grau EJ. Elevación extrema de la IgE total y eosinofilia. *Alergol Inmunol Clin* 2000; 15: 194-197.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzar R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for diagnosis of allergy bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Inter Med* 1977; 86: 405.
- Buckley RH. The Hyper-IgE Syndrome. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2001; 20: 134-154.
- Alexandre RL Jr, Roodman ST, Petrusja PJ, Tsai CC, Janney CG. A new case of IgE myeloma. *Clin Chem* 1992; 38: 2328-2332.
- Jako JM, Gesztesi T, Kaszas I. IgE lambda monoclonal gammopathy and amyloidosis. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 112: 412-421.
- Ludwig H, Vormittag W. "Benign" monoclonal IgE gammopathy. *Br Med J* 1980; 281: 539-540.
- Kyle RA, Robinson RA, Atzmann JA. The clinical aspects of biconal gammopathies. Review of 57 cases. *Am J Med* 1981; 71: 999-1008.
- Herrod HG, Erffimeyer JE, Valenski WR. Elevated in vitro IL-4 production in a patient with elevated serum IgE. *Ann Allergy* 1994; 73: 444-448.
- Krampera M, Antico A, Vinante F, Morosato L, Pizzolo G. Lymphocyte membrane antigen expression and intracellular cytokine patterns in an asymptomatic patient with persistently high serum levels of IgE. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 144-148.

## TOLERANCIA DE ROFECOXIB EN PACIENTES CON REACCIONES A AINES

S. Montalvo\*, I. Dávila, E. Laffond, E.

Moreno, F. Lorente

Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

\*Unidad Docente de MF y C.

### Introducción

Los AINES son uno de los grupos farmacológicos más importantes en la práctica clínica, por sus propiedades terapéuticas en el control del dolor y la inflamación.

Su mecanismo de acción principal se debe a la inhibición de la ciclooxigenasa, una de las principales enzimas implicadas en la formación de prostaglandinas.

Entre 1989 y 1992 se publicaron los primeros datos, que sugerían dos tipos de ciclooxigenasa:

- La COX1, isoforma encontrada de forma permanente en la mayoría de las células y tejidos, por lo que se llama constitutiva. De su inhibición se derivan la mayor parte de los efectos adversos de los AINES clásicos.

- La COX2 parece ser inducida de forma selectiva por citocinas pro inflamatorias (IL 1 especialmente), en el mismo lugar de la inflamación.

Este conocimiento impulsó a la búsqueda de fármacos selectivos de la COX2 (Figura 1), ya que los AINES tradicionales inhiben ambas isoformas.

Los primeros precursores fueron los Oxicams (meloxicam), y más tarde Nimesulida. Sin embargo, ninguno de estos AINES ha demostrado una selectividad lo suficientemente elevada por la COX2 como para presentar un perfil de efectos adversos, significativamente menor respecto a los AINES clásicos.

Con la introducción de Celocoxib y, posteriormente, Rofecoxib, se ha conseguido una mayor especificidad por la COX2, demostrándose una incidencia de efectos secundarios a nivel gastrointestinal similar a placebo. Sin embargo, está por constatar la tolerancia de dichos fármacos, en pacientes con reacciones de intolerancia a AINES.

Nuestro objetivo se centra en la demostración del

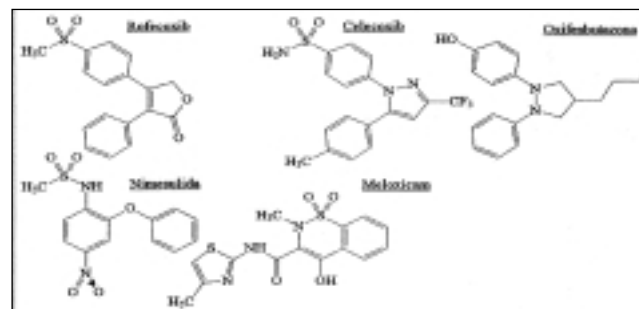


Fig. 1.

Tabla I.

Manifestación clínica	Porcentaje
Shock anafiláctico	12,4%
Broncoespasmo	12,4%
Urticaria	49,7%
Erupción fija	6,3%
Edema de glotis	2,9%
Exantema	1,2%
E. Polimorfo y Stevens-Johnson	1,9%
Dermatitis exfoliativa	0,4%
Lyell	0,4%
Erupción ampollosa	0,6%
Fiebre medicamentosa	0,6%
Eritrotermia	1,9%
Prurito	2,9%

uso de Rofecoxib en pacientes con idiosincrasia tipo Urticaria/Angioedema (Tabla I).

## Material y métodos

### Selección de pacientes

Se seleccionaron pacientes que acudieron a la consulta de Alergia, refiriendo haber presentado clínica de urticaria y/o angioedema:

- Con la administración de diferentes clases de AINES en al menos dos ocasiones.

- Con la administración de un mismo tipo de AINE, en al menos tres ocasiones.

- En el caso de no cumplir estos criterios se haría una provocación con el fármaco implicado en la reacción.

\*Ningún paciente concomitantemente recibía otra medicación.

\*Se realizó un consentimiento informado en la totalidad de los casos.

### Método

El estudio se lleva a cabo mediante la realización de provocaciones simple ciego controladas con placebo, de la siguiente forma:

a) Rofecoxib 25 mg, en la totalidad de los pacientes, con la siguiente pauta:

Día 1: administración de placebo.

Rofecoxib a dosis de 1/8, 1/4, 1/2 de comprimido.

Día 2: Rofecoxib a dosis de 1/2, 1/2.

(con un intervalo de una hora entre dosis)

b) Aspirina 200 mg, con la siguiente pauta:

Día 1: a dosis de 25,50,100 Mg

Día 2: 250, 500 Mg

(con un intervalo de una hora entre dosis)

\*Se realizó una monitorización estricta de TA, frecuencia cardíaca, funcionalismo respiratorio (FEM) y reacciones cutáneas. Tras la finalización de la pauta permanecieron en consulta por espacio de dos horas.

## Resultados

### Características generales de la muestra

La muestra aludida se componía de 22 pacientes, con una edad media de  $43,48 \pm 13,11$ , con un porcentaje del 68,2% de mujeres. Respecto al fármaco implicado, fue la Aspirina en un 9,1% de los casos, en el resto fueron producidos por varios tipos. Las reacciones se produjeron en su mayor parte, con la toma de la 1ª dosis ( $1,18 \pm 0,5$ ), con un período de latencia de  $80,45 \pm 8,13$ .

La clínica desarrollada fue:

a. Urticaria y angioedema	40,9%
b. Urticaria	31,8%
c. Angioedema	22,7%
d. Angioedema y asma	4,5%

El número total de reacciones que habían tenido eran de  $3,45 \pm 1,43$ .

En cuanto a las características de los pacientes, eran fumadores un 9,1% y no poseían en ningún caso poliposis nasal, su mediana de IgE fue de 106 y no presentaban antecedentes familiares de interés. En cuanto a los antecedentes personales desde el punto de vista alergológico, hemos de reseñar que padecían:

a. Sinusitis crónica	4,5%
b. Rinitis	22,7%
c. Rinitis y asma	45,5%
d. Asma	31,8%
e. Urticaria	34,5%

### Prueba de provocación

Hubo una tolerancia a Rofecoxib en la totalidad de los pacientes, definida como ausencia de urticaria, angioedema, rinorrea, obstrucción nasal, disnea con descenso de al menos un 20% del FEV<sub>1</sub> y estornudos.

Se realizaron dos provocaciones en AAS con resulta-

Tabla II. Idiosincrasia a AINES tipo B

H. Familiar de atopia	Rara
Pruebas cutáneas positivas a neuroalergenos	Rara
IgE sérica	Normal

do positivo: en el 1º con la aparición de urticaria a dosis de 100 mg y el 2º con la presencia de urticaria y angioedema en la dosis de 250 mg.

### Discusión

Algunas personas reaccionan frente a AINES, presentando cuadros de urticaria y/o angioedema. En los pacientes con urticaria crónica en un 20% sufren tras la ingestión de estos fármacos una agudización de sus síntomas, durante períodos con clínica, mientras que cuando se encuentran asintomáticos pueden no tener este tipo de reacciones.

En el caso de personas sin antecedentes de urticaria, se han englobado en las llamadas Reacciones Idiosincrasia tipo B (Tabla II). Se piensa que este cuadro está ligado a la inhibición de la ciclooxigenasa y más concretamente, de su isoforma COX1.

La mayor parte de los estudios sobre urticaria y/o angioedema fueron llevados a cabo en la década de los 70. En todos los pacientes tenían una serie de características comunes, como eran una incidencia superior en mujeres, una edad media entre 30 y 40 y que la enfermedad más prevalente era la rinitis. Además, en algunos estudios (Chaffé 1974, Juhlin 81 Quiralte 1995) encontraron unas cifras de atopia muy elevadas, en torno al 70%.

En nuestro trabajo, la muestra evaluada posee un perfil similar al descrito en las anteriores, a excepción con un bajo porcentaje de atopia, que coincide con la descripción de reacción de idiosincrasia tipo B descrita clásicamente.

No hemos encontrado en la bibliografía referencias al uso de los nuevos inhibidores de la COX2 (Rofecoxib y Celecoxib) en los pacientes con urticaria. Los estudios de los que se disponen se realizaron en pacientes con asma que sufren una reagudización de sus síntomas, con la toma de AINES. Inicialmente, antes de la introducción de Celecoxib, se probó la tolerancia de Nimesulida en dicho grupo con inhibidor de la COX2 menos selectivo, obteniéndose unos resultados superiores al 90%. En los estudios realizados con inhibidores de la COX2, la tolerancia fue del 100%. En nuestro estudio se produce una tolerancia en la totalidad de los pacientes, concordando por tanto con los estudios mencionados.

Recientemente, en el Congreso Europeo de Alergología celebrado en Berlín, se han realizado varias exposiciones sobre inhibidores de la COX2, como alternativa en los pacientes con intolerancia a AINES. En los trabajos realizados, las reacciones derivadas de la toma de estos fármacos fueron mínimas (Matucci A). De todo ello concluimos que:

1. Los nuevos inhibidores de la COX2 (Rofecoxib y Celecoxib) podrían ser una alternativa terapéutica en pacientes con reacciones adversas a AINES clásicos.

2. Es necesario la realización de estudios poblacionales más amplios y a largo plazo, para evaluar la seguridad de estos fármacos.

### Referencias bibliográficas

- Pelta R, Rivas Rojo E. Reacciones adversas a medicamentos: valoración clínica; 64-71.
- Basomba Riba A, Conde J, Cortada JM. Tratado de alergología e Inmunología clínica. Tomo VII. 1992; 265-291.
- Santiago AL y cols. Nimesulide como tratamiento alternativo en pacientes con intolerancia a AINES. *Alergol e Inmunol Clin* 1998; 3: 336-338.
- Quiralte Enríquez J, Blanco Guerra C, Castillo Sáinz R, Delgado Romero J, del Nero Benitez I, Carrillo Díaz T. Reacciones adversas a AINES, manifestaciones clínicas durante la provocación controlada de 82 pacientes. *Alergol e Inmunol Clin* 1995; 10: 263-272.
- Stevenson J, et al. Lack of cross-reactivity between selective COX2 inhibitors and aspirin in ASA. 56ª Annual Meeting Allg. and Imm. 2000.
- Dahlen B, Szczeklik A, Murray JJ, Celecoxib in Aspirin-Intolerant asthma study group. Celecoxib in patients with asthma and aspirin intolerance. *N England J Med* 2001; 344: 142.
- Szczeklik, Stevenson et al. Clinical and experimental safety of a specific COX2 inhibitors in aspirin induced asthma.
- Wolfgang. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibitors, in patients with aspirin induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 2000; 1201-1203.
- Depré M, Enrich E, Van Hecken A, De Lapeleire I, Dallob A, Wong P, et al. Pharmacokinetics, COX2 specificity and tolerability of supra-therapeutic doses of Rofecoxib in humans. *Eur. J Clin Pharmacol* 2000; 56: 167-174.
- Álvaro-gracia JM, Glez Enríquez. Uso racional de Rofecoxib. *Aten Prim* 2000; 9: 633-635.
- Florez J y cols. Farmacología humana. 2ª Edición; 316-321.
- Valero AL et al. Rofecoxib o cox-1 sparing in NSAIDs sensitive patients. Posters group 2-Drug Allergy. *Allergy European Congress* 2001; 221-222.
- Carretero et al. Tolerance to Celecoxib in patients with NSAIDs intolerance. Posters group 2-Drug Allergy. *Allergy European Congress* 2001; 221-222.
- García Rodríguez RM et al. Celecoxib should be tried in NSAIDs intolerance. Posters group 2-Drug Allergy. *Allergy European Congress* 2001; 221-222.
- Martín García C et al. Celecoxib a highly selective cox2 inhibitor appears to be safe in patients with aspirin induced asthma. Posters group 2-Drug Allergy. *Allergy European Congress* 2001; 221-222.
- Matucci A et al. Rofecoxib a new alternative in patients with intolerance to NSAIDs. Posters group 2-Drug Allergy. *Allergy European Congress* 2001; 221-222.
- Andri L. Safety of Celecoxib in patients with ASA/NSAIDs sensitivity. Posters group 2- Drug Allergy. *Allergy European Congress* 2001; 221-222.