

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 XXVI Reunión Científica de la Asociación Castellano-Leonesa de Alergia e Inmunología Clínica, celebrada en Segovia en mayo de 2002.

Punto de Encuentro

XXVI REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA ASOCIACIÓN CASTELLANO-LEONESA DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA

¿INFLUYE LA ALTURA DE LA VIVIENDA EN LA SENSIBILIZACIÓN A LOS PÓLENES?

T. Asensio, A. Armentia, M.L. Arranz*,
A. Callejo, S. Rebollo, E. Sedano

Servicio de Alergia. *Servicio de Análisis Clínicos.
Hospital Río Hortega. Valladolid.

Introducción

Los pólenes anemófilos son la primera causa de rinitis y asma alérgicas en nuestra región. Las cifras obtenidas de nuestra base de datos (16.381 pacientes en ese momento) indican que los pólenes de gramíneas son la causa más frecuente de asma en Valladolid: 33% (1.558 pacientes)¹. Estos pólenes afectan más a los habitantes del medio urbano (77%) que del rural (22,4%) de acuerdo con otros estudios realizados en diferentes países y la hipótesis actual de la higiene².

En el medio urbano, las viviendas tienen habitualmente más altura que en el rural. Se sabe que los pólenes suelen volar a niveles más altos de la atmósfera, sobre la capa de contaminación, en las ciudades³. El fin de nuestro estudio será objetivar una posible influencia del nivel del lugar de residencia de nuestros pacientes sobre la sensibilización a diversos pólenes, es decir, valorar la altura de la vivienda como posible factor de riesgo de polinosis.

Material y métodos

En una base de datos de 17.171 pacientes de Valladolid y provincia (población mesetaria) se estudiaron las

diferentes prevalencias de sensibilización en función de la altura de la vivienda de nuestros pacientes.

Se estudió la sensibilidad a los pólenes de las gramíneas (*Lolium*, *Cynodon*, *Dactylis*, *Festuca*, *Phleum*, *Poa*), los árboles (*Platanus*, *Populus*, *Olmus*, *Salix*, *Fraxinus*, *Olea*, *Quercus*) y los arbustos (*Artemisia*, *Chenopodium*, *Plantago*). Dicha sensibilidad se midió por la positividad de la prueba cutánea (aceptando como positiva una pápula igual o superior a la histamina) y de la IgE específica, medida por el método CAP (CAP Pharmacia, Uppsala, Suecia) (aceptando como positiva una clase igual o superior a 2). Las sensibilizaciones encontradas se compararon en función de que el paciente viviera en un piso alto (8º), piso bajo (planta baja, 1º) o intermedio (4º).

Análisis estadístico

El diseño fue transversal descriptivo o de seguimiento de cohortes y se realizó mediante la aplicación del sistema Epi-Info 2000. Tras un análisis multivariante para evitar las posibles variables que pudieran actuar de factores de confusión, se realizó una prueba del χ^2 de Pearson para valorar riesgo relativo (RR) aceptando un nivel de significación del 95%. Por último se realizó un estudio de regresión lineal de las observaciones realizadas para valorar una posible tendencia lineal de los resultados.

Resultados

Los pólenes de las gramíneas son el agente más sensibilizante en nuestra provincia y afectan de forma preferente a los habitantes urbanos que viven en pisos altos. Se observa una diferencia significativa ($p < 0,00001$) en cuanto a la frecuencia de sensibilización al polen entre los

pacientes afectados de polinosis que viven en los pisos bajos (planta baja, 1º) y los que viven en pisos altos (4º, 8º), que es mayor en los primeros. Esta diferencia significativa la encontramos también si comparamos los riesgos relativos, especialmente en el caso del polen de las gramíneas y tomando como factor de riesgo el vivir a una determinada altura.

De esta forma, el riesgo relativo de sensibilización al polen de las gramíneas es: planta baja-1º: 13,65 (IC: 11,56-16,11); planta baja-4º: 14,07 (IC: 12,45-17,37); planta baja-8º: 16,89 (IC: 13,84-20,63). Para la sensibilización al polen de los árboles: planta baja-1º: 17,37 (IC: 11,15-27,06); planta baja-4º: 16,83 (IC: 10,72-26,42); planta baja-8º: 24,37 (IC: 14,25-41,66). Y para la sensibilización al polen de los arbustos: planta baja-1º: 11,58 (IC: 7,3-18,36); planta baja-4º: 11,50 (IC: 7,18-18,48); planta baja-8º: 13,44 (IC: 7,17-25,21).

La prueba del χ^2 en regresión lineal con un grado de libertad indica una tendencia claramente lineal de este mayor riesgo: 1794.085 ($p < 0,00001$) para la sensibilización a los pólenes de las gramíneas. Esto parece indicar que, a medida que los pacientes viven en un lugar más alto, aumenta el riesgo de que se sensibilicen a estos pólenes. Esta tendencia se observa con menor claridad en la sensibilización a los árboles y todavía menos con los arbustos.

Discusión

Los pólenes anemófilos son la primera causa de rinoconjuntivitis y asma extrínseca en nuestra región y, dentro de ellos, los de las gramíneas desempeñan un papel muy relevante.

Existen diversos estudios previos en los que se analizan los diversos factores que pueden influir en la captación y concentración de pólenes mediante las técnicas de muestreo tradicionales. Dichas concentraciones se relacionan con los factores geográficos, meteorológicos, estacionales y físicos, con las características morfológicas de cada polen y también con la altura^{4,10}.

Esto último se debe a que se ha visto que también es importante conocer cuál es la muestra de pólenes a la altura de exposición real de los pacientes, ya que habitualmente los colectores de polen se colocan a unos 10-20 metros del nivel del suelo¹¹.

Nosotros intentamos relacionar la altura de la vivienda con la sensibilización a los pólenes más prevalentes de la región y tratamos de establecer si es un factor de riesgo más de polinosis. Como hemos visto, se observa una dife-

rencia significativa entre los diversos niveles de vivienda a favor de los pisos más altos. Se encuentra además una tendencia lineal en los resultados, especialmente con las gramíneas, de modo que aumenta la sensibilización frente a ellas a medida que el piso es más alto.

Estos resultados se hallan en consonancia con los obtenidos por Bryant y cols.³ y con los de Malik y cols.⁶, pero difieren de los de otros grupos de trabajo como Alcazar y cols.⁷ o Rantio-Lehtimäki y cols.⁸. Todos estos estudios se han realizado en localizaciones geográficas muy diversas y con características climáticas específicas de cada localización, lo que podría explicar en parte sus resultados. Por otra parte, nosotros hemos estudiado la sensibilización al polen en una gran base de datos de pacientes, lo que da una gran potencia estadística a nuestros resultados.

Parece ser que la tendencia natural del polen es a incrementar su concentración a medida que aumenta la altura. A pesar de la fuerza de la gravedad, los granos de polen son sometidos a corrientes de convección y turbulencias que los hacen elevarse sobre los niveles más altos de la atmósfera. Este fenómeno de dispersión se cumple especialmente en los pólenes pequeños y en los días soleados. En estas diferencias encontradas respecto a la altura hemos de tener en cuenta los factores citados antes.

Por ejemplo, las muestras recogidas a diversas alturas parecen reflejar su procedencia. Así, se recogen pólenes de un área local cercana en las alturas más bajas; por el contrario, los niveles más altos nos permiten una visión más general y amplia del área circundante.

Las condiciones climáticas afectan también a las diferencias que podemos encontrar respecto a la altura¹³. Especialmente en los días soleados, el polen se libera durante la mañana y asciende a medida que el aire se calienta, de modo que se encuentra en las capas más altas de la atmósfera durante las horas centrales del día para volver a descender al atardecer, cuando el aire vuelve a enfriarse. Los parámetros meteorológicos que más parecen influir en la concentración de polen a diversas alturas son: la temperatura, la humedad, las horas de sol, la velocidad y dirección del viento y la lluvia⁴.

También parecen encontrarse diferencias atendiendo a las características propias de cada especie, ya sean gramíneas, árboles o arbustos. Esto podría explicar en parte su diferente comportamiento y los resultados obtenidos en cada grupo.

Y, por supuesto, vamos a encontrar diferencias según la estación del año en la que nos encontremos y atendiendo a diversos factores físicos, como ya hemos visto antes.

Por lo tanto, hemos visto que influyen múltiples factores en la concentración de polen en la atmósfera, factores que pueden ser muy útiles para las personas que sufren polinosis a la hora de tomar las medidas preventivas oportunas. La altura, y en nuestro caso, la altura de la vivienda constituye una variable más a tener en cuenta como posible factor de riesgo de sensibilización a los pólenes.

Dado que la sensibilización a los pólenes es más frecuente en las personas que viven en pisos altos, una medida más de prevención primaria de la polinosis podría ser indicar a las familias atópicas la conveniencia de vivir en zonas rurales y en pisos bajos.

Referencias bibliográficas

1. Armentia A, Bañuelos C, Arranz ML, Del Villar V, Martín-Santos JM, Martín Gil FJ, et al. Early introduction of cereals into children's diet as a risk factor for grass pollen asthma. *Clin and Exp Allergy* 2001; 21: 1250-1255.
2. Gereda JE, Klinnert M, Price MR, Leung DYM, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 790-796.
3. Bryant RH, Emberlin JC, Norris-Hill J. Vertical variation in pollen abundance in North-Central London. *Aerobiología* 1989; 5: 123-137.
4. Alcazar P, Galan C, Carinanos P, Dominguez-Vilches E. Diurnal variation of airborne pollen at two different heights. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 89-95.
5. Fiorina A, Mincarini M, Sivori M, Bricchetto L, Scordamaglia A, Canonica GW. Aeropollinic sampling at three different heights by personal volumetric collector (Partrap FA 52). *Allergy* 1999; 54: 1309-1315.
6. Malik P, Singh AB, Babu CR, Gangal SV. Head-high, airborne pollen grains from different areas of metropolitan Delhi. *Allergy* 1990; 45: 298-305.
7. Alcazar P, Galan C, Carinanos P, Dominguez-Vilches E. Effects of sampling height and climatic conditions in aerobiological information. *Allergy* 1991; 46: 68-76.
8. Rantio-Lehtimäki A, Koivikko A, Kopias R, Mäkinen Y, Pohjola A. Significance of sampling height of airborne particles for aerobiological information. *Allergy* 1991; 46: 68-76.
9. Thibaudou M, Sulmont G. Influence of the height position of two pollen traps in Amiens. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 169-171.
10. Thibaudou M, Burnichon A, Dervaz D, Laurent O. Study of the coverage of pollen capture in Lyon over three seasons (1999, 2000, 2001). *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 161-163.
11. Tormo Molina R, Gonzalo Garijo M, Muñoz Rodríguez A, Silva Palacios I. Pollen and spores in the air of a hospital out-patient ward. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2002; 30: 232-238.
12. Carinanos P, Galan C, Alcazar P, Dominguez E. Allergenic pollen in the subdesert areas of the Iberian peninsula. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 242-247.
13. Hart ML, Wentworth JE, Bayley JP. The effects of trap height and weather variables on recorded pollen concentrations at Leicester. *Grana* 1994; 33: 100-103.

LICHENOID DRUG ERUPTION BY TETRAZEPAM

M. Latasa Eceizabarrena¹, J.L. Estrada Rodríguez¹, M.T.O. Rodríguez Prieto², B. Matilla Fernández³, J. Ortiz de Urbina González³, A. González Moran⁴, R. Gozalo Reques¹

¹Allergy Department. ²Dermatology Department.

³Pharmacology Department. ⁴Pathology. Hospital de León.

In the literature revised, we only found one reference to tetrazepam as a cause of lichenoid eruption, probably because in many cases a biopsy of the lesions or of the epicutaneous positive test, were not done².

The positivity of the path test with tetrazepam confirms the validity of this test for diagnosing cutaneous adverse reactions induced by this drug^{8, 12, 15, 16}.

In the literature we found cases described with positive patch tests in maculopapular exanthemas, photodermatitis, leucocytoclastic vasculitis, contact dermatitis, polymorphous erythema and urticaria.

On the other side, the negativity of the patches with other benzodiazepines would be in agreement with the findings of other authors that indicate absence of crossed reactivity among them¹¹.

Only Kämpgen and cols. find positive patches also to diazepam in a patient also allergic to tetrazepam, probably due to the great chemical resemblance of structure among both.

To carry out patches with other benzodiazepines is useful when to decide a therapeutic alternance to the patient.

Nevertheless, to make an oral tolerance test would be recommendable, although in the cases collected in the literature with negative patch tests, all of them tolerated well the alternative benzodiazepine⁷.

Blanco and cols. suggest the possibility to obviate this tolerance test, in base of negative patch tests for bromazepam and diazepam.

The patogenicity is unknown, although some authors believe the clinical mechanism implicated could be a type IV reaction.

The histopathology is similar to the one from lichen planus.

It has been stated that the infiltrate of the liche-

noid eruptions is less dense and more pleomorphic, dominating more in the perivascular and perianaxial zones, with the presence of more plasmatic and eosinophil cells³.

Direct immunofluorescence is identical to that from idiopathic lichen planus.

The first drug incriminated in the apparition of a lichenoid eruption was arsenic in 1929 that was utilized in the treatment of syphilis. The allergic or pseudo allergic reactions by benzodiazepines are infrequent. Exceptionally some cases of immediate reactions such as urticaria, angioedema; shock and bronchospasm by diazepam and midazolam are described. Much more frequent are late reactions produced by benzodiazepines, being most of them caused by tetrazepam. In all cases the prick test was negative went, and however, the epicutaneous test turned to be positive with tetrazepam 1-5% in water and petrolatum^{6,9-11,13,14}.

Three drugs belonging to the benzodiazepine family have been normally selected based on their clinical utility: diazepam, midazolam and bromazepam (anaesthesia, anti-convulsant, ansiolitic and muscle relaxant)⁵.

Discussion

There are many drugs able to produce a similar or even identical eruption to a lichen planus^{1,2,4}. Lichen planus is a being cutaneomucosal affection of unknown aetiology, whose typical wounds are manifested in form of red violate polygonal papules, very pruriginous that can affect in a symmetrical form to any area of the cutaneous surface, although they are observed with greater frequency upon the volar face of wrists, ankles and in genitals. Those papules cure leaving a residual hyper pigmentation that returns slowly to normality. The oral and genitals lesions are more persistent.

In a lichenoid eruption caused by drugs, besides the typical wounds of lichen planus, frequently eczematous and squeamous lesions are observed. On the other hand, the areas normally affected with predilection by lichen planus (writs, ankles and genitals) are respected. The oral mucose affectation is rare. Lichenoid eruption caused by drugs tends to be more generalized that from lichen planus, and has a longer evolution, with a slow healing after the suppression of the causing drug in weeks or months. As in lichen planus, the wounds are resolved leaving a residual hyperpigmentation that from time to time can be permanent.

Physical exam

Residual papulo-erythematous lesions with crusts and desquamation over arms and legs. Itchy lesions in abdomen. Erythematous lesions in plates that do not yield to vitropressure of predominance in the spine of hands.

Complementary explorations

- Blood test and ESR: within normal limits.
- Total IgE: 7.39 UI/ml.
- Specific IgE to ibuprofen (CAP System Pharmacia): negative.
- Epicutaneous Standard European test (true test) and Enantyum® 30% in petrolatum: negative.
- Epicutaneous test with tetrazepam 1% in water, with readings at 24, 72 hours and at the 7th day: positive ++ at 24 h. and + at 72 h.
- Epicutaneous test with Bromazepam, Midazolam, Diazepam: negative.
- Punch Biopsy of the cutaneous wounds located in the leg:

Orthokeratotic epidermis that shows a central level zone of parakeratosis with acanthosis and psoriasiform elongation, although they don't reach very profoundly in the crests. In the papillary dermis a perivascular inflammatory infiltrate appears that affects punctually to the interface, primary of lichenoid type and also exist vacuolization keratynocytes as well as the presence of some necrotic keratynocytes. Besides zone with extravasated red blood cells and light fibrosis as a result of healing mixed with numerous capillary vessels are observed. In dermis no significant histological alterations are appreciated.

Diagnostic: lichenoid eruption.

Physical exam

Hyper pigmented residual macula in the right forearm. Remainder of the exploration within normal limits.

Complementary explorations

- Blood test, and ESR: within normal limits.
- Specific IgE to piroxicam and acetylsalicylic acid (CAP System Pharmacia): negative.
- Epicutaneous test with the Standard European Battery (True Test): negative.

- Epicutaneous test with Algesal foam® 30% in petrolatum, Feldene Flas® 30% in petrolatum and tetrazepam 1% in water:

Readings at 24, 72 hours and seventh day:

Positive for tetrazepam +++ at 24 h. and ++ at 72 h.

- Epicutaneous test with diazepam, midazolam and bromazepam 1% in water: negative.

- Punch Biopsy in the area of tetrazepam epicutaneous positive test:

Epidermis with orthokeratosis and discrete elongation of the crests, being remarkable a light spongiosis with damage of the basal layer of a lichenoid type and vacuoles secondary to the permeation of the epidermis by lymphocytes originating in the superficial dermis. In the superficial dermis a moderated perivascular inflammatory infiltrate appears, fundamentally constituted by lymphocytes that also are arranged in a disperse manner in the most next zone to the epidermis provoking the cited damages. Also some necrotic keratinocyte dispersed and some melanophages together with occasional extravasated red blood cells are observed.

Diagnostic: lichenoid eruption.

It was proposed to the patient the execution of an oral tolerance test with piroxicam, bromazepam and diazepam that was rejected.

Clinical case 2

Fifty-four year old man, that after taking several doses of Sulfisintin neomicina®, (Streptomycin, Neomicin, Phormylsulphatiazol) Enantyum® (Dexketoprofen) and Myolastam® (tetrazepam), presented papuloerythematous and pruritic dispersed lesions, resulting in evolution to desquamation and crusts. He needed treatment with oral steroid, improving the clinical picture, though the residual lesions persisted for 4 months.

Some time later, 6-8 hours after Myolastam®, he presented a generalized cutaneous eruption, with predominance on hand, of similar aspect to the previously described. With this picture he is seen at the hospital.

Most of the cutaneous reactions by tetrazepam, are described as contact dermatitis, urticaria and angioedema, fixed exanthema, maculopapular exanthemas, photodermatitis, vasculitis and Stevens-Johnson syndrome. We expose as follows two cases of lichenoid eruptions by tetrazepam.

Clinical case 1

Seventy-one year old woman, with cervical arthrosis and thyroidectomy, in treatment with Levothroid®.

In October 2001, four months before consulting, due to a cervical muscle contracture, she initiated oral treatment with Feldene Flas® (piroxicam), Myolastan® (tetrazepam) and topical Algesal® (diethylamine salicylate, mirtecine), drugs previously tolerated by the patient. She cannot be precise in how long after beginning the treatment, she began with an erythematous and pruritic eruption over the arms and chest, that later became generalized to all the body. She does not refer mucosal involvement. The patient came to Urgencias suspending the treatment and initiating an antihistamine prescription. Due to the persistence symptoms she was evaluated by a Dermatologist associating oral steroids to the treatment. Despite this treatment, the reaction persisted for 45 days, yielding without desquamation.

References

1. Allué Bellosta L, Pagerols Bonilla X. Erupciones liquenoides medicamentosas. *Jano* 18-24 Enero 1991; 935: 53-56.
2. Servicio de Dermatología del Hospital Provincial de Madrid. Erupciones cutáneas por fármacos 1985.
3. Bargout R, Malhotra A. The clinical picture. A 44-year-old man with a pruritic skin rash. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2001; 68: 952-953.
4. Giménez-Arnau AM. Liquen plano y erupciones liquenoides. *Patogénesis y enfermedades asociadas. Actualidad Dermatológica*: 311-324.
5. Laffond E, Dávila I, Moreno E, Morán M, Otero MJ, Sancho P, et al. Sensibilización a benzodiazepinas. *Alergol Inmunol Clin* 2001; 16: 313-316.
6. Quiñones D, Sánchez I, Alonso S, García-Abujeta JL, Fernández L, Rodríguez F, et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 84.
7. Palacios R, Domínguez J, Alonso A, Rodríguez A, Plaza A, Chamorro M, et al. Adverse reaction to tetrazepam. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* 2001; 11: 130-131.
8. Ghislain PD, Roussel S, Bouffieux B, Delescluse J. Tetrazepam-induced exanthema: positive patch test in 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 1094-1096.
9. Del Pozo MD, Blasco A, Lobera T. Tetrazepam allergy. *Allergy* 1999; 54: 1226-1227.
10. Blanco R, Díez-Gómez ML, Gala G, Quince S. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997; 52: 1146-1147.
11. Kampgen E, Burger T, Brocker EB, Klein CE. Cross-reactive type IV hypersensitivity reactions to benzodiazepines revealed by patch testing. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 356-357.
12. Ortega NR, Barranco P, López Serrano C, Romualdo L, Mora C. Delayed cell-mediated hypersensitivity to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 139.
13. Ortiz-Frutos FJ, Alonso J, Jerguet JP, Quintana I, Iglesias L. Tetrazepam: an allergen with several clinical expressions. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 63-65.

14. Collect E, Dalac S, Morvan C, Sgro C, Lambert D. Tetrazepam allergy once more detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 281.

15. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Granel F, Schmutz JL. The usefulness of patch testing on the previously most severely affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 259-260.

16. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin test with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-328.

URTICARIA POR SENSIBILIZACIÓN A INSULINA LISPRO

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

Sección de Alergología. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Introducción

Varón de 66 años de edad con antecedentes personales de hipersensibilidad a propifenazona. Diagnosticado de diabetes mellitus del tipo II, inicia tratamiento con antidiabéticos orales y posteriormente con insulina debido a un mal control metabólico y a una mononeuropatía del III par craneal. Inicialmente el paciente se administró Insulatard NPH Novolet® (insulina humana biosintética) y refirió haber presentado dos cuadros inmediatos de prurito palmoplantar y habones tras su administración. En ambas ocasiones el cuadro cedió en aproximadamente 30 minutos en su domicilio con corticoides orales. El paciente refería haber tolerado sin problema la dosis de insulina que provocaron la reacción entre las dos reacciones y también con posterioridad. No obstante, se decide iniciar tratamiento con Humalog NPL Pen® (insulina lispro). Con este tipo de insulina refirió cuatro episodios de características similares aunque de menor intensidad. Por esta razón y a pesar de las reacciones, es el tipo de insulina que se ha administrado en los seis últimos meses. Se le remite desde el servicio de endocrinología a la unidad de alergia.

Estudio alérgico

1-Pruebas cutáneas en *prick* con una batería de aero-

alergenos habituales (pólenes, ácaros, epitelios de animales y hongos) y alimentos (harina de cereales, huevo, leche, legumbres, frutos secos, marisco, pescado, mostaza y *Anisakis*). Se utilizó una solución salina como control negativo y clorhidrato de histamina como control positivo. El resultado se consideró positivo cuando el diámetro de la pápula fue mayor de 3 mm respecto al control negativo. Se obtuvo un resultado débilmente positivo frente a *Anisakis* sin que el paciente refiriera ninguna clínica relacionada.

2-Pruebas cutáneas en *prick* (al 1/1) e intradermorreacción (al 1/100) con insulinas y en *prick* (al 1/1) con protamina leídas a los 20 minutos. Se obtuvo un resultado positivo con todas las insulinas y negativo con la protamina. Todas las insulinas se probaron en 10 controles sanos (5 atópicos y 5 no atópicos) y se obtuvo un resultado negativo.

3-Determinación de IgE sérica específica (CAP-System) frente a las insulinas humana, bovina y porcina y la protamina. Se obtuvo un resultado positivo con todas las insulinas.

Diagnóstico

La anamnesis, los resultados de las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sugieren el diagnóstico de episodios de urticaria generalizada por hipersensibilidad mediada por IgE a la insulina humana biosintética y la insulina lispro, con sensibilización a otros tipos de insulinas.

Evolución

Vemos al paciente por primera vez en diciembre de 2001 y se le recomienda administrarse diariamente la dosis de insulina sin interrupciones ante la sospecha de que la causa de sus reacciones cutáneas fueran transgresiones en el tratamiento. Por otra parte se le enseña a manejar un equipo de epinefrina autoinyectable por si en algún momento presenta una reacción sistémica.

Visto de nuevo en enero, el paciente refiere haber presentado un episodio aislado de prurito palmoplantar y habones localizados en el abdomen relacionados con la administración de insulina. En este momento se instaura premedicación con 20 mg de hidroxizina 30 minutos antes de la inyección subcutánea de insulina.

Dos meses después se le revisa de nuevo en la unidad de alergia y refiere dos episodios aislados de habo-

nes generalizados coincidiendo con haber suprimido el tratamiento con hidroxizina por somnolencia. Por esta razón se decide iniciar tratamiento con 20 mg de ebastina.

Desde ese momento y hasta la actualidad el paciente ha realizado adecuadamente el tratamiento y tolera las dosis de insulina sin reacciones.

Discusión

Se han descrito reacciones alérgicas con insulinas animales y con insulina humana recombinante, aunque en el primer caso con mayor frecuencia. Los síntomas se resuelven en la mayoría de los pacientes mediante un tratamiento continuado y diario de la insulina o mediante técnicas de desensibilización más o menos rápidas, incluso con bombas de infusión continua. En algunos casos, junto a la administración de insulina se han utilizado antihistamínicos o corticoides como premedicación, con buenos resultados, o se ha administrado de forma conjunta y por vía oral insulina y ácido acetilsalicílico. La insulina lispro, un nuevo análogo de insulina humana, también se ha utilizado como alternativa, ya que por sus características químicas parece tener un reducido potencial inmunogénico. No hemos encontrado en la literatura ningún caso descrito de hipersensibilidad a esta insulina.

En nuestro caso, el paciente presentaba reacciones aisladas coincidentes con la administración de insulina pero toleraba la misma dosis en otras ocasiones sin presentar ningún problema, por lo que se descartó la desensibilización. Tampoco resultó exitosa la utilización como alternativa de insulina lispro. Finalmente se logró una buena tolerancia con la premedicación con antihistamínicos.

Referencias bibliográficas

1. Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 395-397.
2. Alvarez-Thull L, Rosenwasser LJ, Brodie TD. Systemic allergy to endogenous insulin during therapy with recombinant DNA (rDNA) insulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 253-256.
3. Haldoway IM, Wilson JD. Cutaneous insulin allergy responsive to oral desensitisation and aspirin. *BMJ* 1984; 289: 1565-1566.
4. Lluch-Bernal M, Fernández M, Herrera-Pombo JL, Sastre J. Insulin lispro, an alternative in insulin hypersensitivity. *Allergy* 1999; 54: 186-187.
5. Pánczél P, Hosszúfalusi N, Horváth MM, Horváth A. Advantage of insulin lispro in suspected insulin allergy. *Allergy* 2000; 55: 409-410.

ANAFILAXIA TRAS LA INGESTA DE *SHIITAKE* (*LENTINUS EDODES*)

E. Sedano, I. Moneo*, J. Vega, L. Sánchez-Morillas*, M.L. Caballero*, S. Rebollo, T. Asensio, S. Calderón, A. Callejo, M.E. Sanchis, P. Sánchez, R. de la Fuente, A. Armentia, A. Fernández

Sección de Alergia. Hospital Río Hortega. Valladolid.
* Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Shiitake es la segunda seta comestible que más se produce en el mundo. Se conoce su capacidad de producir asma, alveolitis alérgica y alteraciones cutáneas pero no se han descrito casos de alergia alimentaria debidos a ella. Describimos el caso de una mujer de 21 años, con asma desde la infancia y antecedentes de anafilaxia inducida por mostaza, que presentó un síndrome oral y una reacción anafiláctica tras la ingesta de *Shiitake* cocinadas.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 21 años de edad, entre cuyos antecedentes personales destaca un asma desde la infancia que empeora en los lugares húmedos y oscuros y una anafilaxia por mostaza 3 años antes.

Acude a nuestra consulta por haber presentado, tras la ingesta de setas y langostinos cocinados en casa, prurito orofaríngeo con una latencia de 2 horas y que desapareció espontáneamente en aproximadamente en 1 hora. Al día siguiente, tras la ingesta de las mismas setas y con un período de latencia similar, presentó un eritema generalizado, prurito orofaríngeo y urticaria en el tronco, que posteriormente se acompañó de sensación de cuerpo extraño faríngeo y sibilancias audibles. El cuadro cedió en aproximadamente 3 horas tras un tratamiento sintomático en urgencias. Posteriormente la paciente ha tolerado champiñón y níscolo sin problemas.

Material y métodos

Una vez conocida la anamnesis se procedió a realizar los siguientes estudios.

- Pruebas del *prick* con una batería de aeroalergenos, látex, *Anisakis simplex* y alimentos (huevo, leche, frutos secos, legumbres, mariscos, frutas y condimentos).

- La paciente trajo la seta que le había causado problemas, a la que se identificó como *Lentinus edodes* (*Shiitake*), y se realizó una prueba el *prick-prick* con: *Shiitake*, *Boletus edulis*, *Pleurotus ostreatus* y champiñón. Las pruebas se realizaron también en seis controles sanos con resultados negativos.

- Detección de IgE específica frente a *Alternaria alternata* y *Aspergillus fumigatus*, según el método CAP (Farmacia, Uppsala, Suecia).

- SDS-PAGE con los extractos (realizados por nosotros) de *Shiitake*, *Boletus edulis*, *Pleurotus ostreatus* y champiñón hervidos tras mezclarlos con tampón de muestra y con los mismos extractos sin hervir, así como con extractos de mostaza, sésamo, *Alternaria* y *Aspergillus*.

- *Immunoblot* con los extractos expuestos en el apartado anterior.

- Inhibición del *immunoblot* de *Shiitake*, *Alternaria* y mostaza usando como extractos inhibidores *Shiitake*, *Alternaria*, mostaza y patata como antígeno no relacionado.

- *Immunoblot* de frecuencia incubando el extracto de *Shiitake* hervido con el suero del paciente y 19 sueros control.

Resultados

Las pruebas realizadas en *prick* fueron positivas frente a los pólenes de gramíneas, árboles (*Olea*, *Betuna*, *Corylus*, *Fraxinus*) y malezas (*Parietaria*, *Chrysanthemum*), así como frente a los ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farine*), el kiwi, la zanahoria, la pimienta, la mostaza y el tomillo. Presentó un resultado positivo en la prueba del *prick-prick* con *Shiitake*, *Pleurotus ostreatus*, *Boletus edulis* y champiñón.

Se detectaron IgE específicas frente a *Alternaria* y *Aspergillus* de 17,4 kUA/l y de 17,0 kUA/l, respectivamente.

El SDS-PAGE con los extractos de las distintas setas mostró que los extractos hervidos una vez mezclados con el tampón de muestra presentaban una separación de bandas proteicas más definida que los extractos no hervidos.

En el *immunoblot* realizado con el extracto hervido de *Shiitake*, nuestra paciente detectó una banda de aproximadamente 25 KDa. Además la paciente detectó con intensidad bandas en los extractos de *Alternaria* y mostaza y con menor intensidad en los extractos de *Aspergillus* y sésamo. Se utilizaron sueros control que no detectaron ninguna banda en ninguno de nuestros extractos. Se obtuvieron los mismos resultados cuando se realizó el estudio con un extracto de esporas de *Shiitake*.

En el estudio de inhibición se observó una inhibición prácticamente completa de todos los extractos por sí mismos, excepto en el caso del extracto de *Shiitake*. También se observó una inhibición parcial de *Alternaria* cuando el extracto de *Shiitake* se utilizó como inhibidor.

En el *immunoblot* de frecuencia realizado posteriormente sólo el suero de nuestra paciente detectó una banda en el extracto de *Shiitake* hervido.

Discusión

Lentinus edodes (*Shiitake*) es una seta de la familia de los basidiomicetos originaria de China y Japón aunque actualmente se cultiva y consume extensamente; es la segunda seta comestible que más se produce en el mundo.

Se sabe que las setas pueden producir reacciones inmunitarias de todo tipo, y aunque se desconocen su prevalencia e incidencia, son muy pocos los casos descritos en la literatura de alergia alimentaria a las setas.

Existen algunos casos descritos de alergia a basidiomicetos comestibles. Hay algunos casos de alergia alimentaria por *Boletus edulis* y varios de toxicodermia por *Shiitake*. En 1959 se describió la "enfermedad del trabajador del champiñón" (mushroom worker's disease), aunque su causa se desconoce. También hay algún caso descrito de asma por esporas de *Lentinus edodes*.

En la literatura no hemos encontrado casos descritos de alergia alimentaria por *Shiitake*. Describimos el caso de una mujer joven polisensibilizada a múltiples pólenes, hongos y alimentos que presentó dos episodios alérgicos mediados por IgE tras la ingesta de *Shiitake* cocinada, lo que se demostró por una prueba del *prick-prick* positiva y por la detección en el *immunoblot* de un alergeno de aproximadamente 25 KDa en el extracto de *Shiitake* hervido tras mezclarlo con tampón de muestra. No se pudo demostrar la respuesta IgE específica mediante la inhibición del RAST debido a que nuestra paciente sólo reconocía bandas en el extracto de *Shiitake* tratado con calor una vez mezclado con tampón de muestra, y dicho extracto no puede usarse en los estudios de inhibición porque el tampón de muestra contiene SDS. Por este motivo se utilizó el extracto acuoso en los estudios de inhibición y ésta puede ser la causa de que el extracto de *Shiitake* no se inhibiera a sí mismo. Por otra parte, en el estudio de frecuencia, sólo nuestra paciente reconoció una banda en el extracto de *Shiitake*.

No se realizó provocación oral debido a la gravedad de los síntomas presentados por la paciente.

El hecho de que nuestra paciente sólo detectara una banda cuando el extracto de *Shiitake* había sido tratado con calor en presencia de SDS puede deberse a que la acción detergente del SDS aumenta con el calor y así separe mejor las proteínas. Se han descrito algunos alérgenos que proceden de diversas organelas, como un alérgeno secundario de *Alternaria* (Alt A 7), por lo que es posible que el alérgeno detectado por nuestra paciente sea una proteína de una organela que sólo puede obtenerse cuando se trata el extracto acuoso con SDS y calor.

También es importante destacar la observación de una inhibición parcial de *Alternaria* cuando se usó *Shiitake* como extracto inhibidor. Esto debería llevarnos a probar, mediante pruebas cutáneas en *prick*, distintas setas comestibles en los pacientes con sensibilización a *Alternaria* y a prohibirlas en caso necesario.

Referencias bibliográficas

1. Tarvain K, Salonen JP, Kanerva L, Estlander T, Keskinen H, Rantanen T. Allergy and toxicodermia from *Shiitake* mushrooms. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 64-66.
2. Koivikko A, Savolainen J. Mushroom allergy. *Allergy* 1988; 43: 1-10.
3. Senti G, Leser C, Lundberg M, Wüthrich B. Allergic asthma to *Shiitake* and oyster mushroom. *Allergy* 2000; 55: 975-976.
4. Bringhurst LS, Byrne RN, Gershon-Cohen J. Respiratory disease of mushroom workers. *J Am Med Assoc* 1959; 171: 101-104.
5. Moneo I, Caballero ML, Gomez F, 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.
6. Roncarolo D, Minale P, Mistrello G, Voltolini S, Falagiani P. Food allergy to *Boletus edulis*. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 850-851.
7. Torricelli R, Johansson SGO, Wüthrich B. Ingestive and inhalative allergy to the mushroom *Boletus edulis*. *Allergy* 1997; 52: 747-775.
8. Herrera I, Moneo I, Caballero ML, de Paz S, Perez Pimiento A, Rebollo A. Food allergy to spinach and mushroom. *Allergy* 2002; 57: 261-262.

ASMA OCUPACIONAL POR SENSIBILIZACIÓN AL GRANO DE CAFÉ VERDE

J. Méndez Alcalde, A. Sánchez Alonso

Sección de Alergia. Hospital Río Carrión. Palencia.

Observación clínica

Mujer de 34 años de edad con antecedentes persona-

les de dermatitis de contacto por sensibilización al níquel y rinoconjuntivitis por sensibilización a los pólenes de las gramíneas de más de 15 años de evolución. Trabajaba en una fábrica de café desde hacía 9 años, donde siempre había trabajado en el departamento de control de calidad manipulando achicoria y grano de café verde. En los últimos 2 años presentaba síntomas de rinoconjuntivitis a las pocas horas de empezar a trabajar y quedaba asintomática durante el fin de semana y las vacaciones. En la primavera de 1999 tras reincorporarse a su medio laboral después de una baja maternal presentó síntomas nasoculares asociados a tos irritativa, disnea, opresión torácica y ruidos respiratorios a las pocas horas de comenzar su jornada laboral y manipular muestras de grano de café verde. Refería además que tras su reincorporación al trabajo tenía contacto con más granos de café que antes. La paciente se remitió a nuestro centro para un estudio alergológico.

Métodos

- Pruebas cutáneas: se realizaron pruebas cutáneas en *prick* con una batería de aeroalérgenos (Laboratorios Bial-Aristegui); pruebas cutáneas en *prick-prick* con los materiales que manipulaba la paciente en su medio laboral (grano de café verde, achicoria, café aglomerado, café liofilizado, mezcla de café, pulverizador de café, saco de yute y semilla de ricino); pruebas cutáneas en *prick* con el extracto de grano de café verde (10 mg/ml) en diluciones crecientes (hasta 1:10.000) y por duplicado. Se realizaron controles con el extracto de grano de café verde en 5 pacientes atópicos y no atópicos.

- Determinación de IgE total e IgE específica frente al grano de café verde, la semilla de ricino, *Cynodon dactylon*, *Lolium perenne* y *Olea europaea* (CAP, Pharmacia).

- Espirometría forzada con pruebas de broncodilatores.

- Control del flujo espiratorio máximo (PEF).

Resultados

Las pruebas cutáneas en *prick* con los aeroalérgenos fueron positivas con los pólenes de gramíneas y de olivo. Las pruebas cutáneas en *prick-prick* con los materiales que manipulaba la paciente en su medio laboral fueron positivas con el grano de café verde con una pápula de 10 x 6 mm. de diámetro. Las pruebas cutáneas en *prick* con el extracto de grano de café verde fueron positivas hasta una

dilución 1:1.000. Las pruebas cutáneas con el extracto de grano de café verde en los pacientes control fueron negativas. IgE total: 52,8 UI/ml. IgE frente a *Lolium perenne*: 4,65 UI/ml, IgE frente a *Cynodon dactylon*: 0,91 UI/ml. IgE frente a *Olea europea*: 1,24 UI/ml. IgE frente a grano de café verde y semilla de ricino: negativo.

La espirometría basal realizada mostró una alteración ventilatoria obstructiva moderada con una prueba de broncodilatadores positiva.

Control seriado del flujo espiratorio máximo:

- Durante 2 semanas de baja laboral se objetivó una variabilidad diurna < 20% a lo largo de todos los días, sin disminución del PEF durante los 14 días.

- Durante 2 semanas de trabajo, sin tratamiento sintomático y con medidas de protección (mascarilla durante toda la jornada laboral) se objetivó una variabilidad diurna > 20% del PEF durante los días laborables con una disminución del PEF en 8 de los 10 días laborables (80%).

Discusión

En el asma ocupacional provocada por sustancias que actúan por un mecanismo inmunitario, el grupo mejor estudiado es el de los alérgenos con una masa molecular elevada, entre los que se encuentran las proteínas, las glucoproteínas y los péptidos de origen animal o vegetal con una masa molecular entre 20 y 50 kD. Entre las sustancias de origen vegetal que con más frecuencia producen asma ocupacional se encuentran las proteínas, las enzimas y las gomas vegetales. Entre las proteínas vegetales, las semillas han demostrado ocupar un lugar relevante como fuente importante de alérgenos capaces de inducir síntomas respiratorios. Una de las semillas capaces de producir asma ocupacional es el grano de café verde. En los últimos años se han descrito varios casos de sensibilización en trabajadores de la industria del café, no en recolectores sino en trabajadores que participan en su manufacturación¹⁻³. En la mayor parte de los casos el agente causal es la semilla del café verde, aunque también pueden serlo las semillas de ricino, un alérgeno sin ninguna reactividad cruzada con el café verde pero que puede contaminar los sacos utilizados para transportarlo⁴. Se han descrito casos de asma no ocupacional en personas que vivían en las cercanías de una fábrica de café⁵ o que tenían en su domicilio una planta de café como planta de interior⁶. La atopia, el tabaquismo y el grado de exposición al polvo de café verde son factores predisponentes de sensibilización a dicho alérgeno^{7,8}. En el caso de nuestra paciente existen como factores

predisponentes la atopia (la sensibilización a los pólenes de las gramíneas) y el elevado grado de exposición al grano de café verde, puesto que su trabajo en la sección de control de calidad la obligaba a vigilar todo el grano de café verde que llegaba a la fábrica. Además, los síntomas se agravaron claramente tras una baja laboral prolongada de 4 meses y una reincorporación en la que tenía que controlar diariamente una mayor cantidad de grano de café.

Lemiere y cols.⁹ identificaron mediante *western blot* 10 bandas proteicas de entre 15 y 60 kD en un extracto de grano de café verde, y sus estudios de inhibición del RAST indicaron la presencia de los mismos alérgenos en el grano de café verde y en el grano de café tostado pero con una concentración 20 veces mayor en el primero.

Los resultados del control seriado del flujo espiratorio máximo según las recomendaciones del Subcomité de Alergia Ocupacional de la EAACI en el diagnóstico del asma ocupacional¹⁰ se pueden analizar de distintas formas; un registro se considera sugestivo de asma ocupacional cuando existe una disminución del PEF en las tres cuartas partes del periodo laboral con una mejoría en las tres cuartas partes del período fuera del trabajo. También se ha propuesto un método cuantitativo para analizar el registro del PEF. Para ello se deben cumplir como criterio de positividad una variabilidad diurna del 20%, que debe aparecer con una frecuencia relativa mayor los días de trabajo que los días de absentismo. En el caso de nuestra paciente, los registros del PEF son sugestivos de un asma ocupacional y estos datos, junto a la anamnesis y las pruebas cutáneas, indican la existencia de un mecanismo mediado por IgE como desencadenante de los síntomas de la paciente al exponerse a grano de café verde. Tras abandonar el trabajo en la fábrica la paciente está asintomática y presenta sólo síntomas nasoculares durante los meses de primavera.

Referencias bibliográficas

- Osterman K, Johansson SG, Zetterstrom O. Diagnostic tests in allergy to green coffee. *Allergy* 1985; 40: 336-343.
- Glauser T, Bircher A, Wuthrich B. Allergic rhinoconjunctivitis caused by the dust of green coffee beans. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122: 1279-1281.
- Olalde Sánchez S, Fernández Vieira L, González Gutiérrez ML, Cuello Baelo M, Cabeza Rodríguez NL, Vives Conesa R. Asma profesional por sensibilización al grano de café verde: presentación de un caso. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1987; 2: 37-39.
- Panzani RC, Falagiani P, Riva G, Delord Y, Mercier P. Screening for atopy in a coffee processing factory. *Allergol Immunopathol* 1995; 23: 29-34.
- Mairesse M, Casel S, Ledent C. Asthma to green coffee of environmental origin. *Rev Mal Respir* 1996; 13: 536.

6. Axelsson IG. Allergy to the coffee plant. *Allergy* 1994; 49: 885-887.
7. Larese F, Fiorito A, Casasola F, Molinari S, Peresson M, Barbina P, et al. Sensitization to green coffee beans and work-related allergic symptoms in coffee workers. *Am J Ind Med* 1998; 34: 623-627.
8. Romano C, Sulotto F, Piolatto G, Giacco C, Capellaro E, Falagiani et al. Factors related to the development of sensitization to green coffee and castor bean allergens among coffee workers. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 643-650.
9. Lemiere C, Malo JL, McCants M, Lehrer S. Occupational asthma caused by roasted coffee: immunologic evidence that roasted coffee contains the same antigens as green coffee, but at a lower concentration. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 464-466.
10. Moscato G, Godnic-Cvar J, Maestrelli P, Malo JL, Burge PS, Coifman R. Statement on self-monitoring of peak expiratory flow in the investigation of occupational asthma. *Allergy* 1995; 50: 711-717.

ANAFILAXIA DEBIDA A UNA CAUSA INFRECUENTE

M.I. Esteban*, C. Sánchez Fernández*,
M. Santaolalla*, M.L. González Gutiérrez*,
L. Escribano**

* Unidad de Alergia, Hospital General de Segovia,
** Servicio de Hematología. Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.

Caso clínico

Varón de 37 años que debido a un dolor lumbar se tomó dos comprimidos de Naproxyn 500 mg y a los 15 minutos presentó malestar general intenso con sensación de muerte inminente ("se echó la mano al pecho"), eritema intenso generalizado e imposibilidad de mantenerse en pie, seguido de una pérdida de conciencia con abundante emisión de espuma por la boca y relajación de los esfínteres vesical y anal.

A su llegada a urgencias (7 minutos más tarde) el paciente estaba en coma arreactivo, sin pulso y sin respiración espontánea con un pH de 7,13, un HCO₃ de 19 y un EB de -10,7. Se iniciaron maniobras de RCP: compresión cardíaca externa, intubación orotraqueal y epinefrina i.v. con lo que recuperó un ritmo eficaz en 2 minutos.

Ya en la UCI recibió dopamina en infusión continua y se estabilizó desde el punto de vista hemodinámico en pocas horas. Presentó alteraciones de la coagulación y recibió dos concentrados de plasma. Recibió una dosis de 1 g de paracetamol por fiebre de 38°C y una segunda dosis por dolor retroesternal.

Se realizó una TAC cerebral que no presentó signos de edema cerebral y una TAC abdominal que fue normal. El EEG presentaba un foco frontotemporal izquierdo de ondas lentas, agudas y en punta.

Antecedentes personales

Otitis supurativas de repetición en la infancia. Meningitis bacteriana a los 7, 8 y 15 años. Cólicos nefríticos. Fumador de 30 cigarrillos al día con tos y expectoración habitual; el último catarro presentó sibilancias. Desde los 15 años presenta con la ducha lesiones eritematosas con un pequeño habón central y poco pruriginosas que ceden en 30 minutos; le aparecen también con el calor y el sudor. Dermatitis solar. Ha sido pescadero y come con frecuencia boquerones en vinagre.

Exploración física

TA: 150/90. Auscultación pulmonar: normal y se objetiva en la espalda una mácula eritematosa con pequeño habón central (de urticaria colinérgica).

Métodos

No se realizaron pruebas *in vivo* con naproxeno dada la gravedad del episodio. Se buscaron otras posibles causas de anafilaxia por la baja frecuencia de reacciones anafilácticas tan graves secundarias a naproxeno.

A las 8 semanas se le realizaron pruebas del *prick* con una batería de alimentos que incluía *Anisakis* y se determinaron la IgE total sérica, un CAP frente a *Anisakis*, un hemograma, una VSG, un análisis bioquímico con un perfil general y hepático, un análisis de orina, un estudio de parásitos en las heces, unas pruebas serológicas frente a la hidatidosis, una determinación de C3 y C4, un estudio de inmunoglobulinas séricas, los ANA, los anticuerpos antitiroideos, el factor reumatoide, la triptasa sérica (UniCAP Pharmacia), la histamina en el suero y en la orina de 24 horas, el ácido 5-hidroxiindolacético en la orina, una radiografía de tórax y un ECG.

Resultados

IgG: 551 mg /dl.

Triptasa sérica: 40 mg/l (límite 13,5 mg /l).

Histamina sérica: 8,8 mg/dl (límite 7 mg/dl).

Histamina urinaria en 24 horas: 2,061 mg (límite 172 mg/24 horas).

Resto de las determinaciones: normales.

Evolución

Debido a las altas concentraciones de triptasa en el suero y de histamina en la orina de 24 horas, sugerentes de una mastocitosis sistémica, se remitió el paciente a la Unidad de Mastocitosis del Servicio de Hematología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

En dicho servicio y con las medidas necesarias para poder tratar una reacción anafiláctica si ocurriera, se realizaron los siguientes estudios:

Biopsia de piel: compatible con mastocitosis (proliferación de mastocitos en la dermis).

Biopsia de médula ósea:

Aspirado: mastocitos anormales (mayor tamaño y gránulos menos numerosos).

Análisis histológico: agregados mastocitarios paratrabeculares y perivasculares.

Citometría de flujo:

0,10% de mastocitos (normal: 0,01%)

Inmunofenotipo : CD 2+ ; CD 25+ ; CD 35 y CD 69 expresados en exceso (no presentes en los mastocitos normales).

Se confirma el diagnóstico de mastocitosis sistémica.

Comentario

En los pacientes con mastocitosis la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la ciclooxigenasa, produce cuadros de broncoespasmo e hipotensión graves. Al actuar sobre el ácido araquidónico de la membrana plasmática del gran número de mastocitos de estos pacientes, da lugar a la síntesis de los productos de la lipoxigenasa, los leucotrienos, que producen broncoespasmo y aumentan la permeabilidad vascular.

El diagnóstico de la mastocitosis sistémica se basa en tres puntos:

- Estudio habitual macro y microscópico de la piel.
- Biopsia y aspirado de médula ósea con estudio del inmunofenotipo.
- Metabolitos de la histamina en la orina o triptasa sérica.

Nuestro paciente sólo presentaba lesiones aisladas de mastocitosis (urticaria pigmentosa) en el dorso de la mano derecha y algunas en la espalda en forma de máculas pardo-rojizas de 3-4 mm, sólo reconocibles por "ojos expertos".

El cuadro clínico (poco frecuente por el analgésico implicado y la gravedad del episodio) junto a la importante elevación de la triptasa sérica fuera del episodio fueron la guía que nos condujo al diagnóstico.

Mastocitosis

Es un grupo de enfermedades muy poco frecuentes caracterizadas por una proliferación anormal de mastocitos que puede afectar a uno o varios órganos.

Los síntomas y signos de la enfermedad se relacionan con la liberación de mediadores mastocitarios y con la infiltración de los órganos por estas células.

Los órganos más frecuentemente afectados son la piel, la médula ósea, el hueso, los ganglios linfáticos, el tubo digestivo, el hígado y el bazo.

El comportamiento clínico es muy heterogéneo, desde formas asintomáticas o con prurito ocasional a cuadros graves y repetidos de liberación de mediadores.

Es típico el prurito cutáneo y el "rubor" con enrojecimiento facial y en la zona superior del tronco, calor sin sudoración acompañado o no de palpitations, dificultad respiratoria y dolor torácico.

Cuadros de dolor abdominal con diarrea, náuseas o vómitos y a veces fiebre y astenia, alteraciones analíticas de malabsorción y úlcera péptica.

Episodios de pérdida de conciencia breve con hipotensión o hipertensión.

El hemograma puede mostrar una anemia (30-50%), una trombopenia y leucopenia (20%), una eosinofilia (<40%), una basofilia (<7%), una leucocitosis (20-30%) o ser normal.

Es frecuente detectar concentraciones bajas de vitamina B₁₂ sin otros signos de malabsorción.

El diagnóstico se basa en los tres puntos citados antes

1. La forma más frecuente de afectación cutánea es la urticaria pigmentosa con máculas marrones o rojizas o lesiones en forma de pápulas y placas. Son mucho menos frecuentes las formas de telangiectasia maculosa eruptiva, el mastocitoma solitario o la mastocitosis cutánea difusa. La biopsia cutánea muestra una proliferación de mastocitos en la dermis.

2. El estudio de la médula ósea constituye la base del diagnóstico de la afectación sistémica. En el estudio citológico del aspirado se ven mastocitos de mayor tamaño con gránulos menos numerosos y de distribución peri-

férica. Un estudio histológico muestra un número bajo de mastocitos y lesiones mastocitarias focales de distribución paratrabecular, perivascular o aleatoria. La citometría de flujo permite identificar y contar los mastocitos de la médula ósea incluso aunque sean menores de 1/1.000 células (el porcentaje medio es del 0,01%). Es importante estudiar el inmunofenotipo. Los mastocitos expresan los antígenos CD2 y CD25 que nunca están presentes en los mastocitos normales. Estas dos últimas técnicas (realizadas por la Unidad de Mastocitosis del Hospital Ramón Cajal) evitan "falsos negativos" de la biopsia.

3. La triptasa no se encuentra en otras células como los basófilos, por lo que es más específica de la activación mastocitaria que la histamina.

Existen dos isoformas de triptasa:

- La beta-triptasa, la forma con actividad enzimática y que está incrementada en todo tipo de reacciones alérgicas.

- La alfa-triptasa, cuya liberación es más específica de la mastocitosis. Aunque hubo un momento en que se podía determinar la alfa-triptasa, en la actualidad esta técnica de laboratorio no está disponible.

Tratamiento

Evitar los factores liberadores de mediadores:

·calor, frío, presión, rozamiento de las lesiones cutáneas, estrés, alcohol.

·aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos.

· morfina y derivados.

·relajantes musculares e inductores empleados en la anestesia general. También dextranso.

·anestésicos locales.

·contrastos yodados.

·Picaduras de abejas y avispas.

Tratamiento farmacológico (según los síntomas):

·Cromoglicato disódico por vía oral.

·Antihistamínicos H₁ unidos o no a antihistamínicos

H₂.

·frenar la síntesis de prostaglandinas (Aspirina Ingreso hospitalario).

·Antileucotrienos.

·tratamiento con PUVA.

·interferón alfa

Referencias bibliográficas

1. Escribano L, Bravo P, Cantalapedra, et al. (Grupo español para el

estudio de las mastocitosis). Aspectos prácticos sobre el diagnóstico y tratamiento de las mastocitosis del adulto. Actas Dermosifiligr 1999; 90: 211-223.

2. Lewis RA. " El síndrome de mastocitosis" en Dermatología en Medicina General Fitzpatrick, pp 2098-2105 Editorial Panamericana 3ª Edición.

3. Mariana C, Castells, et al. "Anafilaxia " en Alergia Stephen T. Holgate, pp163-174 Edición española 2002, Ediciones Harcourt S.A.

4. Escribano L, Villarrubia J, Cerveró C, Bellas C. Mastocitosis sistémica. Clasificación, clínica, diagnóstico y tratamiento. Medicine 1996; 7: 1367-1372.

5. Orfao A, Escribano L, Villarrubia J, Velasco JL, Cervero C, Ciudad J, et al. Flow cytometric analysis of mast cells from normal and pathological human bone marrow samples. Identification and enumeration. Am J Pathol 1996; 149: 1493-1499.

DESCENSO DE LAS CONCENTRACIONES DE IGE TOTAL Y ESPECÍFICA EN DOS NIÑOS SENSIBILIZADOS A *ECHINOCOCCUS* Y ALIMENTOS DESPUÉS DE UN TRATAMIENTO CON MEBENDAZOL

P. Linares*, J.M. Bartolomé*, P. Bahillo*, R. Andión*, A. Gómez**, A. Orduña***

*Servicio de Pediatría/Secc. de Alergia. **Servicio de Medicina Nuclear. ***Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Valladolid.

En los pacientes alérgicos en cuyo estudio se incluyen las determinaciones de IgE total y específica frente a parásitos es frecuente la observación casual, o no sospechada por los datos clínicos, de sensibilización a los parásitos. Esto ocurre con nuestros pacientes mayores de 2 años, a los que solicitamos IgE específica frente a *Ascaris*, *Anisakis* y *Echinococcus*. Por lo general, la presencia de anticuerpos IgE frente a los parásitos se acompaña de concentraciones más altas de IgE total y específica frente a otros alérgenos (alimentos, sustancias inhaladas, etc.) que su ausencia.

Presentamos los casos de dos niños seguidos en una consulta de alergia pediátrica por padecer alergia alimentaria desde los primeros meses de su vida, con una sensibilización persistente a las proteínas de la leche y la carne de vaca a pesar de su temprana exclusión de la dieta, a quienes se detectó una concentración sérica muy alta de IgE total y específica frente a *Echinococcus* y a los alimentos sensibilizantes. Se observó un importante descenso

de todas estas concentraciones después de tratarle con mebendazol.

Métodos

El estudio alergológico se realizó en nuestra consulta mediante pruebas cutáneas en *prick*. Para los antígenos más utilizados utilizaremos las siguientes siglas: ALA (alfalactoalbúmina), BLG (betalactoglobulina), CAS (caseína), CV (carne de vaca) y Ech (*Echinococcus*). La determinación de IgE total y específica en el suero frente a los diversos alérgenos implicados se hizo en el Servicio de Medicina Nuclear mediante RAST (CAP System, Pharmacia) con valores en forma de Ku/l. Con las dos últimas muestras de cada paciente se hizo un estudio serológico de la hidatidosis mediante las pruebas empleadas habitualmente en el Servicio de Microbiología: (IEF-Hidat) inmunoelectroforesis y (LA-Hidat) aglutinación con látex (BioHydatidosis latex, Bio-Sell); ELISA de IgE frente a Ech (CAP System FEIA, Pharmacia), en Ku/l, y ELISA de IgG frente a antígeno hidatídico (IgG Hidat).

Observaciones clínicas

Caso n° 1: niña que acude por primera vez a nuestra consulta en marzo de 2000 (edad: 5 meses). A los 3,5 meses había tenido una reacción de corta duración de urticaria perioral y edema labial inmediatos al tomar el primer biberón de fórmula adaptada de leche de vaca seguida de vómitos a los 15 minutos de la toma. Toleraba bien un hidrolizado de caseína. La prueba del *prick* fue positiva (entre paréntesis se da el tamaño de la pápula en mm) con ALA (12), BLG (10), CAS (8) y CV (5). No se observó ninguna sensibilización frente a otros alimentos. Mantenía

la sustitución de la leche por el hidrolizado de caseína. Revisión (edad: 13 meses): evolución clínica favorable, con un solo brote de urticaria inmediata al tomar un alimento que contenía leche y que después suprimieron. Pruebas del *prick*: ALA (13), BLG (15), CAS (13) y CV (11). A la edad de 1 año y 4 meses tuvo urticaria pocos minutos después de tomar la primera dosis de amoxicilina en el curso de una faringitis. No consultó hasta 7 meses después (septiembre de 2001), momento en que los resultados de las pruebas del *prick* fueron: ALA (10), BLG (12), CAS (15) y CV (13); y negativas con el huevo, la soja, la penicilina G, el PPL, amoxicilina y ampicilina. Por primera vez se determinaron la IgE total y específica (RAST) con los resultados expresados en la figura 1 (sólo los positivos) y valores inferiores a 0,35 Ku/l en el caso de penicilina G, V, ampicilina, amoxicilina, *Ascaris*, *Anisakis* y *Candida*. Conocida la sensibilización a Ech se hizo un estudio serológico de la hidatidosis: ELISA IgE frente a Ech con valores algo más elevados que en el RAST (53,8 frente a 32,1 KU/l); IgG frente a Ech de 54,6 mg/l (positivo > 50); IEF-Hidat y LA-Hidat, negativos. El hemograma y el análisis bioquímico, el estudio coproparasitológico, la radiografía de tórax y la ecografía hepática fueron normales. Fue tratada con 200 mg/día de mebendazol (Lomper® sol. oral) durante 3 días repetido a los 10 días. Dos meses después se estudiaron de nuevo la IgE total y específica y las pruebas serológicas de la hidatidosis con la misma metodología. En la figura 1 se observan los datos comparados donde se aprecia un descenso de la IgE total del 75% y de la específica como sigue: ALA (54%), BLG (89%), CAS (61%), CV (58%) y Ech (54%). Con el ELISA, la IgE frente a Ech descendió hasta 17,2 Ku/l (68%), la IgG-Hidat hasta 48,6 mg/l y se mantuvieron ne-

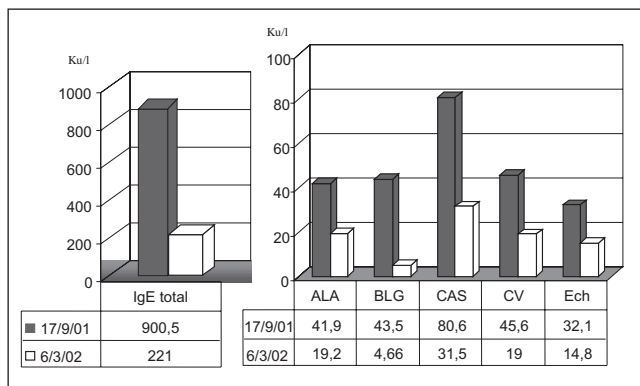


Fig. 1. IgE total e IgE específica en dos muestras. La segunda (6/3/02) se tomó dos meses después del tratamiento con mebendazol.

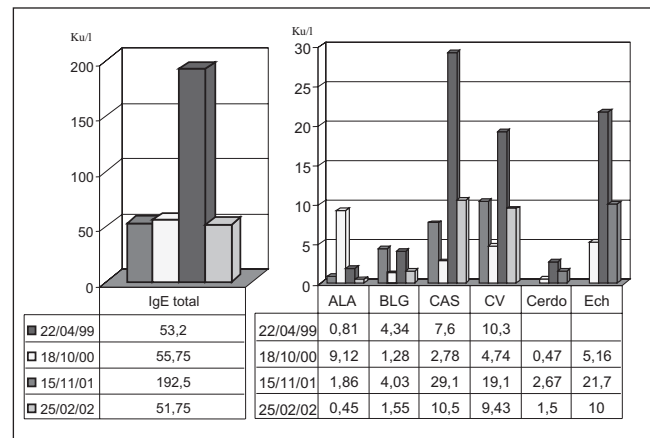


Fig. 2. IgE total e IgE específica en dos muestras. La segunda (25/02/02) se tomó un mes después del tratamiento con mebendazol.

gativos los resultados de las pruebas LA-Hidat e IEF-Hidat.

Caso n° 2: Varón. Consulta por primera vez en marzo de 1996 (edad: 3,5 meses). Sin antecedentes familiares de interés. Vive en el medio rural. El padre trabaja con ganado vacuno. Embarazo, parto y período neonatal sin incidencias. Lactancia materna exclusiva hasta los 3 meses. Tuvo reacción inmediata de enrojecimiento perioral con los dos primeros biberones de fórmula de inicio. Toleraba el hidrolizado de caseína. Las pruebas del *prick* fueron positivas con las proteínas de leche de vaca con los siguientes resultados: ALA (5), BLG (5), CAS (2), IgE total, 15,6 Ku/l y RAST: ALA <0,35; BLG, 2,74; CAS, 1,85. Comenzó con algunas lesiones leves de dermatitis en el cuello y el tronco. Se mantuvo la sustitución de la leche por el hidrolizado de caseína. En sucesivas visitas mantuvo una evolución clínica favorable con una moderada sensibilización a las proteínas de la leche pero no a la carne de vacuno, que toleraba bien. Es a partir de los 2,5 años cuando comienza con manifestaciones claras de dermatitis atópica: eczema en flexuras. A los 3 años y medio (abril de 1999) se apreció una sensibilización a la CV (10 mm de pápula en la prueba del *prick* y 10 Ku/l de IgE específica) algo mayor que a las fracciones de la leche, por lo que también se suprimió de la dieta (figura 2, 1ª serie). Desde el punto de vista clínico se mantuvo estable, con exacerbaciones leves de la dermatitis que afectaba preferentemente al dorso de las manos y reacciones ocasionales de urticaria de contacto o de vómitos al tomar alimentos que contenían leche. A los 4 años y 11 meses (octubre de 2000) realizamos por primera vez un estudio de parásitos mediante el RAST, que fue positivo frente a Ech (figura 2, 2ª serie). A la edad de 6 años (noviembre de 2001) observamos el aumento de los concentraciones de la IgE total y específica, especialmente acentuado frente a CAS y Ech. Había eosinofilia sanguínea (490/mm³). La radiografía de tórax y la ecografía abdominal eran normales. El análisis coproparasitológico fue normal. Mediante el ELISA, la IgE frente a Ech fue de 24,7 Ku/l; la IgG-Hidat de 55,1 mg/l (positivo > 50), el LA-Hidat y la IEF-Hidat negativos. En enero de 2001 se le trata con 200 mg/día de mebendazol (Lomper® sol. oral) durante 3 días. Un mes después se repite el estudio de IgE total y específica y las pruebas serológicas de la hidatidosis. Comparando las series 3 y 4 de la figura 2 observamos un importante descenso de todos los valores: IgE total (73% de descenso), ALA

(76%), BLG (62%), CAS (64%), CV (51%), carne de cerdo (44%) y Ech (54%). Mediante el ELISA, la IgE frente a Ech, dio el mismo valor que en el RAST (10,1 Ku/l); la IgG frente a Ech no varió (55,4 mg/l) y permanecieron negativos los resultados de las pruebas LA-Hidat e IEF-Hidat.

Discusión

Al revisar los pacientes atendidos en los últimos dos años en la misma consulta que los casos que presentamos (1.930 pacientes, con 2.785 visitas), de 272 muestras analizadas por RAST se encontró IgE frente a Ech >0,35 Ku/l en 64, de las cuales 11(17%) tenían un valor superior a 5 Ku/l. Además, esta sensibilización predominó entre los pacientes procedentes del medio rural en el caso de *Ascaris* y *Anisakis*. Las concentraciones más altas se encontraron en los pacientes que presentamos, y nos llamó la atención sobre todo en el primero de ellos por su corta edad. Aunque últimamente son muy pocos los casos nuevos diagnosticados de hidatidosis humana en nuestro medio, cuando hace menos de dos decenios la incidencia era todavía alta, la enfermedad no se considera suficientemente controlada en los animales, sobre todo en el ganado ovino, lo que hace suponer que todavía es posible la infestación en el hombre puesto que tiene el mismo origen, la ingestión de huevos de la tenía *Echinococcus granulosus* eliminados en las heces de los perros parasitados. En el hombre son muy pocas las larvas que logran pasar a la fase de quiste, y de éstas también muy pocas las que se desarrollan, con un crecimiento muy lento (de alrededor de 1 cm/año), por lo que pueden pasar varios años hasta hacerse visibles con los medios de diagnóstico por imagen: radiología tradicional, TAC, ecografía, etc. Antes de que esté bien formada la adventicia, se ha demostrado la eficacia de algunos medicamentos como el mebendazol, que destruye la capa germinativa del parásito, en la prevención de diseminación secundaria a la rotura de un quiste. Con esta idea, y suponiendo que nuestros pacientes de estar infestados lo estarían en fases tempranas de desarrollo quístico, los tratamos con la misma dosis que hubiéramos empelado en una ascariasis. El importante descenso de las concentraciones de IgE total y específica después del tratamiento hace pensar en el efecto causado por el mebendazol sobre el equinococo. Pero al no haberse podido demostrar la infestación previa, no pueden descartarse otras hipótesis, como la de

que la sensibilización frente a Ech fuera también anterior, al igual que frente a los alimentos, y que la hubiera exacerbado otra parasitosis distinta, también sensible al mebendazol, o incluso cualquier otra enfermedad intercurrente capaz de producir el mismo fenómeno y que se haya resuelto espontáneamente sin la intervención del medicamento.

Referencias bibliográficas

1. Dold S, Heinrich J, Wichmann HE, Wjst M. Ascaris-specific IgE and allergic sensitization in a cohort of school children in the former East Germany. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 414-420.
2. Zarzosa MP, Orduña A, Gutiérrez P, Alonso P, Cuervo M, Prado A, et al. Evaluation of six serological test in diagnosis and postoperative control of pulmonary hidatid disease patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35: 255-262.
3. Rojo A. Acerca de la epidemiología, profilaxis y control de la hidatidosis. Valladolid, Junta de Castilla y León, 1993.