

MEJORANDO MI FORMACIÓN EN CUARENTENA

Milam E.C., Jacob S.E., Cohen D.E. desde New York y California, USA: Contact Dermatitis in the Patient with Atopic Dermatitis

(2019) *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7 (1) , pp. 18-26.

<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.003>

Nota

En negrita los títulos y el destaque del comentador

Este artículo es una revisión de manejo clínico muy rigurosa de ahí su extensión

Que disfruten la lectura

martalaforgia@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Dermatitis atópica (DA) y dermatitis alérgica por contacto (DAC) son afecciones cutáneas inflamatorias comunes, mediadas por células T y que puede coexistir.

La DA se caracteriza x xerodermia y un curso recurrente de prurito y eccema agudo y crónico en sitios anatómicos prototípicos. Se postula que es el resultado de un disrupción en la función de barrera de la piel, una aberrante respuesta del sistema inmune y activación neural.

En DAC, la clínica erupción eccematosa en el sitio de contacto, es la respuesta a sensibilización por contacto (una reacción de hipersensibilidad tipo IV), que ocurre en respuesta a la re-exposición a un alérgeno exógeno en un individuo previamente sensibilizado. Reacciones ectópicas y sistémicas también ocurren.

Ambas patologías muestran un aumento en su prevalencia: DA casi se ha triplicado en los países industrializados en las últimas tres décadas, con 15% a 30% de niños afectados, y 2% a 10% de adultos. La prevalencia de DAC es más difícil para señalar, pero los datos de prueba de parche, sugieren que las tasas de sensibilización tienen tendencia al alza para ciertos alérgenos, incluidos ciertos metales, fragancias y conservantes. Ambas condiciones están asociados a altos costos de atención médica, pérdida de trabajo y / o días escuela y disminución de la calidad de vida.

La relación entre AD y ACD es compleja e incompletamente entendida. La evidencia disponible es, a veces, contradictoria. La investigación de las décadas de 1970 a 1980 sobre modelos murinos y humanos sugirieron que DA podría ser protector contra DAC, debido a deficiencias relativas en inmunología celular (secundaria a una predilección por una T Helper 2 en DA). Sin embargo, los datos recientes sugieren que los pacientes con DA "de la vida real", pueden tener un mayor riesgo de sensibilización por contacto, y

específicamente a sensibilizadores "más débiles" que son componentes de los tópicos utilizados para tratar su DA (por ejemplo, emolientes, limpiadores y medicamentos) dada la alteración de la barrera cutánea. Para otros DA y DAC existen independientemente uno del otro, y simplemente coexisten en individuos en un patrón aleatorio, la llamada hipótesis de coexistencia casual.

RESUMEN DE ANTECEDENTES

DA es una enfermedad cutánea inmunológica multifacética con complejas influencias genéticas y ambientales, que se observa con mayor frecuencia en la infancia y que puede persistir o desarrollarse en la edad adulta. Se estima que el 45% de todos los casos comienzan dentro de los primeros 6 meses de vida, 60% dentro del primer año y 85% antes de los 5 años. Afortunadamente, más del 70% de estos niños resuelven espontáneamente en la adolescencia. Las presentaciones clínicas de AD varían con la edad. En todos los casos, el prurito de la piel provoca excoりaciones y pérdida del sueño y deterioro de la calidad de vida. Frotamiento y rascado crónico pueden iniciar o exacerbar los brotes, por lo tanto, se describe a DA como "la picazón que erupciona".

DAC es la expresión clínica del tipo IV de hipersensibilidad tardío, a un agente exógeno, en una persona sensibilizada. La DAC aguda se caracteriza por eritema cutáneo, vesiculación, escamas, y prurito, mientras que, en crónica tiende a atenuarse el eritema, se liquenifica y persiste picazón, que representa la activación del componente neural. La presentación y el patrón de distribución varían ampliamente y dependen del alérgeno de contacto particular y la reactividad del individuo. Las manos, la cara y los párpados son los más afectados, ya que estas áreas del cuerpo tienden a estar descubiertas y tienen más contacto directo con exposiciones ambientales. Ocurre tanto en niños como en adultos, siendo dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres. Su desarrollo se influye por el potencial de sensibilización del alérgeno; la duración, frecuencia y concentración del alérgeno; la presencia de oclusión y / o irritación local y trauma; y la susceptibilidad del individuo.

La expresión de DAC en pacientes atópicos ha confundido investigadores por décadas y su verdadera prevalencia en pacientes con DA se desconoce. Identificar DAC en pacientes con DA confiere muchos desafíos: ambos pueden presentarse como dermatosis eccematosas en distribuciones similares, los hallazgos histopatológicos pueden ser similares y los resultados de las pruebas de parche puede ser de difícil interpretación en un paciente con piel inflamada o barrera cutánea comprometida.

PATOFISIOLOGÍA

La fisiopatología de la DA es compleja, con **3 pilares clave: (1) disfunción de la barrera epidérmica; (2) desregulación inmune; y (3) alteración del microbioma**. Nuevas perspectivas sugieren una interacción gen-ambiente, en la cual DA se desencadena por estímulos ambientales en un huésped genéticamente predispuesto. En **DAC, la reacción tipo IV** ocurre en **2 fases: (1) penetración de alérgenos epidérmicos y presentación a las células T vírgenes, que luego son activado y clonalmente expandidos a células T de memoria alérgeno específicas (la "fase de sensibilización"); y (2) en la reexposición al**

alérgeno o a otra sustancia de reacción cruzada, ocurre estimulación de células T efectoras e inflamación posterior (la "**fase de activación**").

Los **puntos de intersección entre ambas: el defecto de la función barrera, que permite en los atópicos, una entrada facilitada para irritantes y alérgenos; la colonización bacteriana prominente de los pacientes DA que activa células inflamatorias, que también participan en la potenciación del contacto y la sensibilización en DAC.**

Características principales de la fisiopatología de la DA y los posibles puntos de intersección con DAC que pueden aumentar su expresión

Respecto de la disfunción de barrera

Mutación por pérdida de función en el gen de filagrina (FLG) que contribuye a la hidratación epidérmica, al pH de la piel, al procesamiento de lípidos y la prevención de pérdida de agua transepidérmica (TEWL) se han encontrado en hasta 20% a 50% de los pacientes con DA de ascendencia europea o asiática. De forma aislada, se han relacionado mutaciones FLG, con aumentos de la penetración de alérgenos y microbios, así como con mayor susceptibilidad a irritantes y haptenos alérgicos como el níquel.

Inflamación subclínica ocurre también en la piel no afectada, que está lejos de las áreas activas inflamación, y en la piel afectada que clínicamente parece estar en remisión, indicando que la piel de los pacientes con DA parece estar preparada para inflamación: el examen histológico, de la piel de aspecto fenotípicamente normal de pacientes DA alberga una leve infiltrado, apoyando la presencia de inflamación residual y / o generalizada en ausencia de evidencia clínica enfermedad a diferencia de otras enfermedades como rosácea)

Aumento de la penetración química se ha observado en diversos estudios clínicos y experimentales. La permeación percutánea al lauril sulfato de sodio al 1% (un surfactante que es un irritante común) se incrementó en piel no comprometida en pacientes de DA en comparación con sujetos sin DA. En otro estudio, orina de pacientes con DA tenían niveles aumentados de alérgenos comunes como parabenos y metabolitos de ftalato.

Respecto de la desregulación inmune

Tanto el **sistema inmune innato (SII), como el adaptativo (SIA), están activados en DA.** La respuesta del SII incita a los **queratinocitos a liberar citoquinas y quimiocinas inflamatorias**, y este medio facilita las respuestas de las T ante exposición a haptenos. La **cascada inflamatoria de DA está impulsada principalmente por células CD4⁺ Th2, especialmente en su fase aguda que conduce a la producción de IL-4, IL-5 e IL-13; reclutamiento de eosinófilos y de mastocitos; y una producción de Ig E alérgeno específica. Las respuestas Th2 inducen una deficiencia adquirida de filagrina**, con disminución de su expresión tanto en piel lesional como no lesional. En la **fase crónica de DA, la respuesta es vía Th1 y Th22, definidas principalmente por la presencia de citoquinas como IL-12 y la producción de interferón gamma, lo que aumenta la probabilidad de sensibilización por contacto. En DAC, la respuesta inflamatoria no**

está unificada, y a menudo depende del alérgeno específico: la investigación sobre **DAC x níquel** sugiere una respuesta inmune innata definida por vías **Th 1, Th17 y Th2 (citoquinas encontradas comúnmente en DA intrínseca)**, mientras que para **caucho y fragancias las vías son predominantemente Th2**. Por el contrario, en la **DAC por urushiol** (o Rhus, de la hiedra venenosa), se produce **hipersensibilización de una manera citotóxica más directa, involucrando linfocitos T específicos al hapteno**. La **heterogeneidad de la respuesta inflamatoria para cada alérgeno proporciona una explicación plausible para las discrepancias en las tasas de sensibilización observadas en DA**.

Respecto de la alteración del microbioma

DA se asocia a alta carga de colonización microbiana, particularmente Staphylococcus aureus, que se observa en más del 90% de los pacientes. Esta supercolonización se atribuye a la desregulación del pH epidérmico, defectos de los lípidos cutáneos, aumento de TEWL y deficiencias en el SII.

En la piel normal, los subproductos de filagrina contribuyen a la acidificación, creando así un tampón protector de pH epicutáneo. La incapacidad de acidificar la piel puede provocar proliferación microbiana, siendo *S. aureus* particularmente hábil para explotar la desregulación del pH. Los péptidos estafilocócicos instigan la inflamación eczematosa, regulando al alza la secreción de IL-4, IL-5 e IgE, logrando un medio rico en Th2 y la continuación de inflamación cutánea y prurito. Las citocinas Th2 deterioran a los péptidos antimicrobianos y las respuestas a los patógenos, y esto junto con la disrupción de la barrera, favorece el ingreso de patógenos. La colonización bacteriana puede, además, estimular un ambiente inflamatorio que facilita la sensibilización por contacto.

EVIDENCIA SOBRE DAC QUE OCURRE EN DA

Aunque la relación entre DA y DAC permanece incierta, la evidencia reciente sugiere que los pacientes con DA tienen tasas similares, si no aumentadas, de sensibilización a ciertos alérgenos como lanolina, conservantes, metales (como níquel, cromo y cobalto), antibióticos (como neomicina y bacitracina), mezcla de lactona sesquiterpenica (alérgeno de las plantas compuestas), y fragancias, entre otros. Muchos de ellos se encuentran en productos de cuidado personal y de tratamiento tópico, siendo su uso por períodos prolongados y frecuentes lo que les confiere mayor riesgo de sensibilización.

Distintos estudios: en niños holandeses los DA tenían tasas significativamente más altas de sensibilización a la lanolina y las fragancias; otro de USA demostró que las reacciones positivas a la lanolina tenían más probabilidades de tener un historial de DA; otra revisión demostró reacciones positivas a alérgenos comunes de sus productos de tratamiento: lanolina, fragancia mix II, budesonida, tixocortol, bacitracina y clorhexidina, en comparación con pacientes sin DA (conviene hacer notar que aunque el diagnóstico de DA fue un factor de riesgo para polisensibilización en esta cohorte, no hubo diferencias significativas en el número total de resultados positivos de la prueba de parche entre pacientes con y sin DA, lo que sugiere aún más que DA no necesariamente confiere

protección contra DAC); otro estudio retrospectivo de USA muestra una sensibilización significativamente mayor a cocamidopropil betaína (CAPB), lanolina, pivalato de tixocortol y partenolido /compuestas, pero inferior frecuencia a metilisotiazolinona, cobalto y cromo; en otro de USA se encontró que los pacientes DA eran más propensos a tener una prueba del parche positiva, para al menos 1 alérgeno, especialmente níquel ($P = .0003$), cobalto ($P = .0002$) y cromo ($P = .11$), apoyando además el concepto de expresión variable en DAC entre pacientes con DA. Por otra parte, otro estudio de USA, informó atenuación de dermatitis por níquel a través del bloqueo de la vía Th2 / IL4, lo que sugiere que la expresión variable, podría parcialmente explicarse, por la activación simultánea y la regulación de caminos duales y competitivos. Otro estudio retrospectivo italiano encontró una similar tasa general de sensibilización de contacto entre niños con DA (47,3% de prevalencia) y sin DA (46,1% de prevalencia); los DA con mayor prevalencia de reacciones positivas fueron potasio ($P < .001$), mezcla de compuestas ($P = .01$), y disperse Blue ($P = 0,03$). Otro estudio europeo revisó los datos de pruebas de parches y encontró coexistencia de DAC y DA en 26.8% de pacientes (lanolina (11%), dicromato de potasio (7.3%) y sulfato de níquel (4.9%); y aquellos con eccema de manos y / o pies eran más propensos a DAC que aquellos sin ($P = .009$). Otro estudio comparativo encontró que los DA, tenían mayores tasas de sensibilización a conservantes liberadores de formaldehído y tensioactivos como CAPB. **Sobre la base de estos resultados, los mismos autores sugirieron la evitación preventiva, pero es difícil obtener datos longitudinales para respaldar si esa estrategia (evitación de exposición) realmente mitiga el riesgo de sensibilización.**

EVIDENCIA CONTRADICTORIA CONTRA LA ASOCIACIÓN DE DA Y DAC

La evidencia inicial contra DAC en DA, proviene de estudios más antiguos y pequeños que los relatados previamente. Históricamente, se creía que las respuestas impulsadas por Th1 y Th2 eran mutuamente excluyentes, y eso porque los pacientes con DA que tienen una respuesta inflamatoria sesgada a Th2, los vuelve incapaces de desarrollar una respuesta de hipersensibilidad retardada (que se caracteriza por las citocinas Th1. La evidencia adicional incluye estudios experimentales en los que los pacientes con DA tienen umbrales de activación aumentados, así como estudios de suero entre adultos con DA que muestran un número relativamente reducido de linfocitos T circulantes.

Las infecciones cutáneas recurrentes y persistentes en esta población, incluidas dermatofitosis, S. aureus y herpes simple virus, también sugieren un SII comprometido. Algunos **datos epidemiológicos recientes y metaanálisis sugieren que la prevalencia de DAC entre pacientes con DA y pacientes sin DA es comparable y que los atópicos tienen al menos la misma probabilidad de tener DAC como no atópicos.**

Sin embargo, una revisión reveló que la prevalencia de DAC fue significativamente mayor entre niños sin DA, con variabilidad sustancial en las tasas de sensibilización a ciertos alérgenos. Pero en otro estudio, 30% tenían al menos 1 prueba de parche positiva, y se observó que el 17% tenía 1 o más contactos relevantes no reconocidos previamente.

DAC por los ingredientes comunes de los productos para el cuidado de la piel, se encontró en el 8% de los niños. Hubo una **correlación significativa entre la gravedad de la enfermedad DA y riesgo de DAC.**

Aunque la literatura ofrece una variedad de datos mixtos disponibles, los estudios a menudo están limitados por su diseño retrospectivo, pequeño tamaño de la muestra, rango estrecho de edad, distribución geográfica restringida y falta de consistencia en los métodos o en la aplicación e interpretación de pruebas de parche. Se necesitan estudios aleatorizados prospectivos y controlados.

Independientemente de los hallazgos que disputan la significación estadística de su relación, el alto rendimiento de las reacciones positivas a la prueba de parche entre los pacientes con DA, demuestran que la DAC es una condición comórbida real y no infrecuente en esta población y por ello un potencial agravante de DA: ante la sospecha de DA, debe haber una evaluación superpuesta con pruebas de parche para descartar DAC.

DIAGNOSTICO DE DAC EN PACIENTES CON DA

El diagnóstico de ACD se establece mediante pruebas de parche, el diagnóstico estándar de oro. Su uso es desafiante ante pacientes con dermatitis activa, ya que ésta limita el área disponible para pruebas. Los resultados deben ser interpretados cuidadosamente, con consideración de la relevancia, las exposiciones y el grado de dermatitis activa, en el momento de la prueba. La prueba de parche a menudo se emplea en un formato sin cambios para pacientes con DA; sin embargo, la validez y relevancia de los resultados, puede ser cuestionable en un paciente propenso a la piel inflamada que demuestran un umbral de irritación más bajo (incluso en piel no lesional que está distante de áreas de inflamación activa). Las reacciones irritantes pueden ser difíciles de distinguir de las reacciones alérgicas verdaderas, lo que lleva a resultados falsos positivos, especialmente para alérgenos comunes como níquel, cobalto y cromo. Por el contrario, también se ha informado, que pacientes con DA grave puede tener una tasa paradójicamente más alta de reacciones falsas negativas, posiblemente debido a la inflamación alterada subyacente

A pesar de estos problemas, la prueba de parche sigue siendo el método más confiable de identificación de alergias de contacto en pacientes atópicos y puede ayudar a detectar una comorbilidad remediable. Un grupo de trabajo de expertos en DA y DAC creó un consenso opinión para guiar mejor a los médicos sobre cómo abordar el parche prueba en pacientes con DA. **Se recomienda considerar la prueba de parche:**

- a) en pacientes con DA cuya dermatitis no mejora con la terapia tópica;**
- b) con distribución de dermatitis atípica / cambiante, o un patrón sugestivo de DAC;**
- c) con eccema de manos resistente al tratamiento;**
- d) en DA de inicio en adultos o adolescentes;**
- y / o e) antes de iniciar inmunosupresores sistémicos.**

Las lesiones numulares en DA, también deben ser un impulso para la prueba de parche.

Reconociendo que **un número significativo de pacientes atópicos son niños**, entre quienes las tasas de sensibilización van del 26,6% al 95,6%, **no hay pautas de prueba de parche universalmente establecida para dicha población pediátrica.**

Recientemente, se propuso una serie de referencia que comprende **38 alérgenos**,

destinados a niños de edad 6 a 18 años. Para otros **pruebas personalizadas individualmente**, permitirían una mayor precisión y relevancia. Un grupo de trabajo europeo propone en los niños **una serie estrecha de 9 alérgenos**, que incluye níquel, fragancias, un acelerador de goma y conservantes, **que puede ser ampliada** dependiendo de la historia clínica y de las exposiciones, incluidos metales adicionales y ciertos corticosteroides y antibióticos, entre otros.

CONCLUSIÓN

Aunque la literatura médica disponible es aparentemente contradictoria dado el sesgo desde el cual se abordan los hallazgos, una preponderancia de datos respalda una incidencia importante y clínicamente impactante de DAC entre pacientes atópicos. Se necesitan estudios para delinear aún más la incidencia de DAC en pacientes con DA y los mecanismos de acción subyacentes. La prueba de parche es una herramienta de diagnóstico importante que probablemente está subutilizada en esta población de pacientes. Pacientes con DA, sospechosos de tener una DAC superpuesta, deben someterse a la prueba de parche, con cuidadosa consideración de exposiciones y potencialmente relevantes alérgenos. El aspecto más importante del tratamiento de DAC es la identificación y la evitación de alérgenos causales. Con evitación diligente de alérgenos, la mayoría de los casos puede remitir, y más notablemente, la DA de pacientes con DAC concomitante, puede controlarse mejor.