

Prevalencia de atopia en el síndrome de fatiga crónica

L. Ferré Ybarz^a, V. Cardona Dahl^a, A. Cadahía García^a, E. Ruiz^b, A. Vázquez^b,
T. Fernández de Sevilla^b y J. Alegre Martín^b

^aSección de Alergología. ^bDepartamento Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

RESUMEN

Antecedentes: La etiología del síndrome de fatiga crónica (SFC) es desconocida habiéndose postulado varias hipótesis entre ellas la inmunológica. Se han descrito hasta en un 30 % de estos pacientes antecedentes de enfermedades alérgicas. El objetivo del estudio fue evaluar si la sensibilización alérgica es mayor en pacientes con SFC respecto a la población general.

Pacientes y métodos: 25 pacientes diagnosticados de SFC y 20 voluntarios control fueron evaluados mediante una historia clínica y pruebas de hipersensibilidad inmediata.

Resultados: Del total de pacientes evaluados 12 (48 %) referían antecedentes familiares de atopia y en 8 de los controles (40 %). Referían antecedentes personales de rinoconjuntivitis 7 controles (35 %) y 12 pacientes (48 %), asma 2 controles (10 %) y 5 pacientes (20 %), alergia alimentaria 3 pacientes (12 %), dermatitis atópica 2 pacientes (8 %) y dermatitis de contacto también 2 pacientes (8 %). En ninguna de las variables se han observado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). En las pruebas de hipersensibilidad inmediata a neumoalergenos se observaron 15/441 reacciones positivas (3,4 %) en el grupo SFC y 16/420 (3,8 %) en el grupo control. En las pruebas de hipersensibilidad a alimentos y látex no se

observaron reacciones positivas. Conclusiones: La prevalencia de atopia en los pacientes con síndrome de fatiga crónica no es mayor que en la población general aunque se observa una mayor tendencia a referir síntomas respiratorios y reacciones adversas medicamentosas en el grupo con SFC.

Palabras clave: Fatiga crónica. Atopia. Hipersensibilidad.

Prevalence of atopy in chronic fatigue syndrome

ABSTRACT

Background: Several hypotheses have been postulated to explain the etiopathogenesis of chronic fatigue syndrome (CFS). Among these, immunologic dysfunction has been proposed. Up to 30 % of these patients have a history of allergic disease. The aim of this study was to investigate whether allergic sensitization is higher in patients with CFS than in the general population.

Methods: Twenty-five patients with CFS and 20 controls were evaluated. A clinical history for allergy was taken and immediate hypersensitivity tests were performed.

Results: Twelve patients (48 %) and eight controls (40 %) had a family history of atopy. Personal histories of atopy were as follows: rhinoconjunctivitis: 12 patients (48 %), seven controls (35 %); asthma: five patients (20 %), two controls (10 %); food allergy: three patients (12 %); atopic dermatitis: two patients; contact dermatitis: two patients. No statistically significant differences were found between the groups in any of the variables ($p > 0.05$). In the CSF group, 3.4 % (15/441) of the inhalant prick tests were

Correspondencia:

L. Ferré Ybarz
Sección de Alergología. Hospital Vall d'Hebron
Pº Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona. Spain
E-mail: laiafy@vodafone.es

positive, and in the control group 3.8 % (16/420) were positive. None of the tests for hypersensitivity to food or latex were positive. Conclusions: In our study atopy was not more prevalent in patients with CFS than in healthy controls, although the CSF group tended to report more respiratory symptoms and drug allergies.

Key words: Chronic fatigue. Atopy. hypersensitivity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de fatiga crónica es una enfermedad caracterizada por un estado persistente o recurrente de fatigabilidad durante más de seis meses que no mejora con el reposo y que ocasiona una reducción sustancial de la actividad social, laboral o personal habitual habiendo excluido, previamente, otras enfermedades crónicas incluidas las psiquiátricas.

La primera referencia escrita de esta patología se asigna a un tratado escrito por Manningham (Londres, 1750) en el que se citan descripciones similares realizadas por predecesores como Hipócrates. Desde el siglo XVIII hasta la actualidad han existido varias denominaciones para cuadros en los que la fatiga es el síntoma más importante: neurastenia, fiebre nerviosa, síndrome de Da Costa, enfermedad crónica por el virus de Epstein-Barr (EBV), síndrome de alergia total, síndrome de sensibilidades químicas múltiples, encefalitis miálgica benigna y neuromiastenia epidémica¹.

El síndrome de fatiga crónica es más prevalente en mujeres. Clínicamente puede tener múltiples manifestaciones como fatiga, cefalea, alteración en la memoria reciente y en la concentración, mialgias, artralgias, depresión, dolor abdominal, fotofobia, inestabilidad cefálica y sensación distérmica entre otras². También se han descrito síntomas sugestivos de enfermedad alérgica ya sea en forma de rinitis, asma, alergia alimentaria o urticaria, hasta en el 50-75 % de los casos³⁻⁷.

La etiología del síndrome es desconocida habiéndose postulado el origen infeccioso (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, Herpes simple, Herpes zoster, herpes 6), inmunitario, predisposición genética y neurológico.

La prevalencia de atopia en la población general es, aproximadamente, de un 15-20 %⁸. Las impresiones observacionales de diferentes publicaciones apuntan la existencia de un mayor porcentaje de atopia en pacientes con fatiga crónica (entre el 55 y el 80 %)⁸⁻¹⁰. Esto sugiere la existencia de un mecanismo inmuni-

tario en la fisiopatología de esta enfermedad. Se han realizado estudios en los que se observan alteraciones a nivel inmunitario como incremento de la ratio CD4/CD8 o descenso en número y función de las células NK (*natural killer*) e IFN-gamma¹¹.

Existen estudios sobre reacciones de hipersensibilidad cutánea inmediata (tipo I) y retardada (tipo IV o celular) en pacientes con síndrome de fatiga crónica. En los estudios de hipersensibilidad retardada se ha observado una mayor frecuencia de sensibilización al níquel respecto la población general¹². Los resultados de otros estudios diseñados para evaluar tanto la respuesta de hipersensibilidad retardada como la inmediata no han sido concluyentes^{13,14}.

El objetivo de este trabajo es estudiar la prevalencia de atopia en pacientes diagnosticados de síndrome de fatiga crónica (SFC) y comparar si existiesen diferencias respecto la población general.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio piloto, transversal de casos y controles.

Pacientes

25 pacientes diagnosticados de síndrome de fatiga crónica (23 mujeres y 2 hombres) de edades comprendidas entre 18 y 56 años, diagnosticados por criterios de Holmes¹⁵ (tabla I), elegidos de forma aleatoria entre los pacientes visitados de forma sucesiva a la consulta monográfica de Fatiga Crónica (Servicio de Medicina Interna) del Hospital Vall d'Hebron y 20 voluntarios control (18 mujeres y 2 hombres; edad 24-59 años) fueron incluidos en el estudio. Los controles incluidos corresponden a voluntarios sanos escogidos de forma aleatoria entre los acompañantes de pacientes que acudían al servicio de urgencias del mismo hospital. Los requisitos para la inclusión en el grupo control fueron la participación voluntaria de cada individuo y una edad comprendida entre 18 y 60 años. Se excluyeron aquellos individuos con patología oncológica e insuficiencia cardíaca congestiva por la frecuente asociación con fatiga, y dolor generalizado. Se obtuvo el consentimiento informado de los 45 participantes.

Métodos

Todos los participantes fueron evaluados por el mismo investigador. El protocolo diagnóstico incluyó una historia clínica alergológica y pruebas cutáneas

Tabla I

Criterios de Holmes en el SFC

Criterios mayores

1. Estado persistente o recurrente de fatigabilidad de más de 6 meses que:
 - No se resuelve con el descanso en cama
 - Es lo suficientemente intenso para reducir el promedio diario de actividad en proporción $\geq 50\%$
2. Otras condiciones clínicas crónicas han sido satisfactoriamente excluidas, incluyendo enfermedades psiquiátricas preexistentes

Criterios menores

Criterios sintomáticos: síntomas persistentes o recurrentes en los últimos 6 meses

1. Hipertermia moderada ($37,5-38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) o escalofríos
2. Odinofagia
3. Nódulos linfáticos cervicales o axilares dolorosos
4. Debilidad muscular generalizada inexplicada
5. Molestias musculares o mialgia
6. Fatiga generalizada prolongada (≥ 24 horas) después de niveles de ejercicio que eran previamente tolerados
7. Cefaleas generalizadas de nueva aparición
8. Artralgias migratorias no inflamatorias
9. Síntomas neuropsicológicos: fotofobia; escotomas visuales transitorios; olvidos; excesiva irritabilidad; confusión; incapacidad para concentrarse; depresión.
10. Trastornos del sueño
11. Inicio agudo o subagudo de los síntomas

Criterios físicos: documentados por un médico al menos en dos ocasiones separadas por un mínimo de un mes

1. Hipertermia moderada
2. Faringitis no exsudativa
3. Nódulos palpables ($< 2\text{ cm}$ diámetro) o dolorosos en cadena cervical o región axilar.

Diagnóstico: 2 criterios mayores + 8 sintomáticos o 6 sintomáticos y 2 físicos.

(*prick test*) a 21 neumóalergenos (tabla II), 31 alimentos y látex (tabla III). Se utilizaron histamina (10 mg/ml) y el suero fisiológico como control positivo y negativo respectivamente. Se consideraron como positivas aquellas pápulas de diámetro igual o superior a 3 mm (siguiendo recomendaciones de la Sociedad Europea de Alergia e Inmunología Clínica).

Los extractos alérgicos utilizados en el estudio están estandarizados en su composición y potencia antigénica (laboratorio CBF- Leti®).

Análisis estadístico

El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS versión 9.0 para Windows. Se utilizó la prueba del χ^2 en una tabla de contingencia, con la corrección de Yates cuando se requería. El nivel de significación considerado válido fue para $p < 0,05$.

Tabla II

Extractos de neumóalergenos

Dermatophagoides pteronyssinus (Dpt)
Dermatophagoides farinae (Df)
Alternaria alternata
Aspergillus fumigatus
Cladosporium herbarum
Penicillium
 Epitelio de perro
 Epitelio de gato
 Látex
Cupressus sempervirens
 Árboles I (*Betula verrucosa*, *Alnus incana*, *Corylus avellana*, *Chopo*, *Ulmus americana*, *Salix caprea*)
 Árboles II (*Acer pseudoplatanus*, *Acacia karoo*, *Fraxinus excelsior*, *Sambucus nigra*, *Platanus híbrida*, *Olea europea*)
Platanus acerifolia
Olea europaea
Cynodon dactylon
Phragmites communis
 Grupo Gramíneas (*Holcus lanatus*, *Dactylis glomerata*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Festuca pratensis*)
 Grupo Malezas (*Artemisia vulgaris*, *Chaenopodium album*, *Salsola kali*, *Taraxacum*, *Plantago lanceolata*)
Parietaria judaica
Artemisia vulgaris
Plantago lanceolata
Mercurialis

Tabla III

Extractos de alimentos

Almendra	Melocotón	Pescado blanco
Avellana	Aguacate	Pescado azul
Cacahuete	Plátano	Calamar
Nuez	Judía verde	Gamba
Piñón	Guisante	Mejillón
Pistacho	Lenteja	Cerdo
Castaña	Harina de soja	Pollo
Pipa de girasol	Harina de trigo	Mostaza
Fresa	Huevo	<i>Anisakis</i>
Kiwi	Leche de vaca	
Manzana	Caseína	

RESULTADOS

Un total de 25 pacientes y 20 voluntarios control fueron incluidos en el estudio. La reducción del número de pacientes con fatiga crónica estudiado (inicialmente de 29) fue debida a la imposibilidad realizar pruebas cutáneas en tres de estos pacientes con SFC por estar en tratamiento con antihistamínicos y en uno de ellos por tomar antidepresivos tricíclicos.

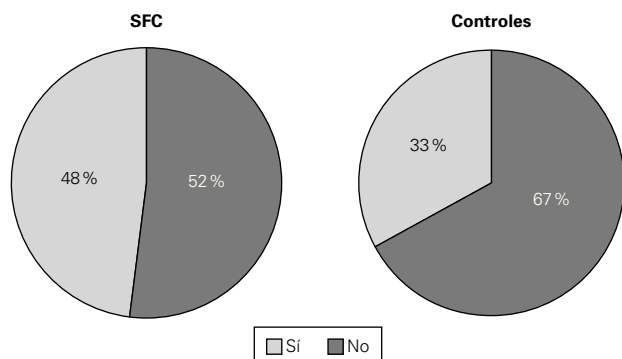


Figura 1.—Prevalencia de rinoconjuntivitis en los pacientes con SFC y en el grupo control.

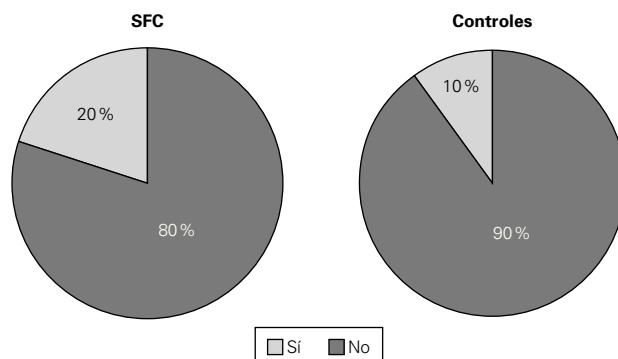


Figura 2.—Prevalencia de asma en los pacientes con SFC y en el grupo control.

Doce de los pacientes con SFC y 8 del grupo control tenían antecedentes familiares de atopia (48 % y 40 %, respectivamente). Cuatro pacientes con SFC (16 %) referían haber presentado en alguna ocasión una reacción de tipo urticaria y/o angioedema después de la administración de algún fármaco, lo que no presentó ninguno de los controles sanos. Diecisiete pacientes y nueve de los controles referían antecedentes de enfermedad alérgica respiratoria, concretamente 12/25 pacientes y 7/20 controles referían rinoconjuntivitis (fig. 1) mientras que 5/25 pacientes y 2/20 controles tenían clínica compatible con asma bronquial (fig. 2).

En cuanto a síntomas sugestivos de alergia alimentaria, 2 pacientes referían prurito oral con algún alimento y un paciente angioedema palpebral tras la ingesta de manzana en la infancia. A nivel cutáneo, piel, dos pacientes con SFC referían sintomatología compatible con dermatitis atópica leve mientras que otros 2 pacientes presentaban clínica sugestiva de dermatitis de contacto. No se han observado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables clínicas estudiadas ($p > 0.05$).

En relación con la hipersensibilidad inmediata a neumoalergenos, se realizaron pruebas cutáneas (*prick-test*), con un total de 441 al grupo de pacientes, observándose 15 reacciones positivas (3 %) y 420 al grupo control, con 16 resultados positivos (4 %) no siendo la diferencia estadísticamente significativa (tabla IV). Los *prick-tests* con alimentos y látex fueron negativos tanto los 714 realizados en el grupo de SFC como los 680 del grupo control.

DISCUSIÓN

La etiología del síndrome de fatiga crónica es desconocida. Diferentes estudios observacionales sugieren la existencia de una asociación entre SFC y

Tabla IV
Resultados pruebas cutáneas neumoalergenos

	SFC	Control	p
<i>Dpt</i>	2	5	0,238
<i>D. farinae</i>	2	1	1,0
<i>Hongos*</i>	0	1	0,488
<i>Perro</i>	0	0	—
<i>Gato</i>	0	3	0,107
<i>Cupressus</i>	0	0	—
<i>Olea</i>	1	1	1,0
<i>Platanus</i>	0	3	0,107
Gramíneas	3	1	0,606
Malezas	0	0	—
<i>Parietaria</i>	2	1	1,0
<i>Artemisia</i>	3	0	0,232
<i>Plantago</i>	0	0	—
<i>Mercurialis</i>	0	0	—
<i>Cynodon</i>	1	0	1,0
<i>Phragmites</i>	1	0	1,0

*Se incluyen: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium*.

alergia, aunque el número de estudios publicado es limitado. Straus et al en un estudio con 24 pacientes con SFC realizó pruebas cutáneas con 38 extractos alimentarios y 25 inhalantes pero sin especificar los alérgenos estudiados. Consta que en el grupo estudiado la prevalencia de atopia era elevada (50 % pruebas positivas) pero los resultados se comparan con estudios previos realizados por otros grupos sobre prevalencia de atopia en la población general y no con un grupo de individuos control. Conti et al¹⁰ analizan los niveles plasmáticos de proteína catiónica eosinófila (ECP) en 35 pacientes con SFC y 14 controles objetivándose valores superiores en SFC respecto a la población general ($p < 0.01$). La ECP es uno de los mediadores citotóxicos de los eosinófilos que se ha

encontrado elevado en enfermedades en las que los eosinófilos participan en la respuesta inflamatoria. En el mismo estudio también se determinan IgE específicas a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Parietaria officinalis*, *Olea europaea*, *Alternaria*, leche, huevo y pescado. Veintisiete de los 35 pacientes estudiados (77 %) presentaban IgE específica a uno o más alérgenos que no se especifican en el artículo, pero solamente 9 de ellos referían historia personal de enfermedad alérgica. Steinberg et al¹³ estudian la posible relación entre las reacciones de hipersensibilidad cutánea inmediata y retardada en 30 pacientes con SFC. Los extractos utilizados en ambas pruebas fueron: tétanos, tuberculina, *Candida albicans* y *Trichophyton mentagrophytes*. Estos antígenos típicamente provocan reacciones de inmunidad retardada, pero no son alérgenos implicados habitualmente en reacciones de hipersensibilidad tipo I. En este trabajo no se objetivó asociación estadísticamente significativa entre las reacciones de hipersensibilidad inmediata y retardada en el SFC. Posteriormente el mismo grupo evalúa la eficacia de la introducción de tratamiento antihistamínico con terfenadina en estos pacientes sin evidenciar mejoría clínica. Marcusson et al¹² encuentran una mayor incidencia de dermatitis alérgica de contacto al níquel en los pacientes con síndrome de fatiga crónica respecto al grupo control. Aunque muchas publicaciones evalúan de forma conjunta las reacciones de hipersensibilidad tipo I y IV, se tendría que tener presente que los mecanismos patogénicos son muy diferentes. Las reacciones tipo I son inmediatas, de carácter humoral, mediadas por IgE y con un patrón de citocinas tipo TH2 (IL-4). En cambio, las de tipo IV son reacciones retardadas, mediadas por células y con un patrón de citocinas TH1 (IFN- γ). En nuestro estudio se evaluaron únicamente las reacciones de hipersensibilidad inmediata por lo que aquellos pacientes que referían sintomatología compatible con dermatitis de contacto tendrían que evaluarse con pruebas de hipersensibilidad retardada.

En consonancia con nuestros resultados, Baraniuk et al⁶ constataron en 51 pacientes con SFC y 78 controles, que la prevalencia de rinitis y la respuesta de hipersensibilidad inmediata a neumoalérgenos (diferentes alérgenos en función de la zona geográfica donde residían) era similar en los dos grupos. Una de las limitaciones de nuestro estudio sería el número reducido de enfermos utilizado aunque es similar a estudios realizados previamente.

Y más recientemente Repka-Ramirez et al¹⁴, estudiando la IgE total y específica en un grupo de pacientes con SFC y otro grupo control, todos con sintomatología de rinitis, no encontraron diferencias significativas. Tampoco Kowal et al¹⁶ que estudian

las concentraciones plasmáticas de IgE total y específica a 20 alérgenos en 50 pacientes con SFC¹⁶. Once pacientes (22 %) presentaban una IgE total > 100 U/ml y de estos, 8 tenían IgE específica > 0,35 U/ml al menos a un alérgeno. El resto de pacientes tenían valores de IgE < 100 U/ml y en 10 de los casos existía algún valor de IgE específica > 0,35 U/ml. Los resultados no permiten implicar reacciones mediadas por IgE en la patogenia de la SFC, ya que la presencia de IgE total elevada e IgE específica no difería significativamente de la descrita en la población general. Una de las limitaciones de nuestro estudio es el hecho que no se realizaron pruebas *in vitro* como determinación de IgE total y específicas o ECP.

Nuestro trabajo, aunque tratándose de un estudio con un número limitado de pacientes, sugiere que la prevalencia de atopia en los pacientes con el síndrome de fatiga crónica no es mayor que en la población general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Straus SE. History of chronic fatigue syndrome. *Rev Infect Dis* 1991;13:52-6.
2. Friedberg F, Dechene L, McKenzie MJ, Fontanetta R. Symptom patterns in long-duration chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2000;48:59-68.
3. Straus SE, Dale JK, Wright R, Metcalf DD. Allergy and the chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:791-5.
4. Lloyd A, Hickie I, Hickie C, Dwyer J, Wakefield D. Cell-mediated immunity in patients with chronic fatigue syndrome, healthy control subjects and patients with major depression. *Clin Exp Immunol* 1992;87:76-9.
5. Gaumond E, Radulovic D, Wethington S, Wilson B, Clauw D, Baraniuk JN. Chronic nonallergic rhinitis complaints identified in chronic fatigue syndrome (CFS). *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:438.
6. Baraniuk J, Clauw D, Gaumond E. Rhinitis symptoms in chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:359-65.
7. Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG, Gary HE Jr, Stewart JA, Reyes M et al. Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Infect Dis* 1997;175:136-41.
8. Borish L, Schmaling K, DiClementi JD, Streib J, Negri J, Jones JF. Chronic fatigue syndrome: identification of distinct subgroups on the basis of allergy and psychologic variables. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:222-30.
9. Steinberg P, McNutt BE, Marshall P. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of oral terfenadine in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:119-26.
10. Conti F, Magrini L, Priori R, Valesini G, Bonini S. Eosinophil cationic protein serum levels and allergy in chronic fatigue syndrome. *Allergy* 1996;51:124-7.
11. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazze L, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:185-91.

12. Marcusson JA, Lindh G, Evengard B. Chronic fatigue syndrome and nickel allergy. *Contact dermatitis* 1999;40:269-72.
13. Steinberg P, Pheley A, Peterson PK. Influence of immediate hypersensitivity skin reactions on delayed reactions in patients with chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1126-8.
14. Repka-Ramirez MS, Naranch K, Park YJ, Velarde A, Clauw D, Barianiuk JN. IgE levels are the same in chronic fatigue syndrome (CFS) and control subjects when stratified by allergy skin test results and rhinitis types. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:218-21.
15. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988;108:387-9.
16. Kowal K, Schacterle RS, Scur PH, Komaroff AL, DuBuske LM. Prevalence of allergen-specific IgE among patients with chronic fatigue syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:35-9.