

## RECEPTOR DE INTERLEUQUINA 4 EN ALERGIA

Columnista Experto de SIIC  
**Dra. Katarzyna Grzela, MD, PhD**



Coordinador Principal Adjunto del IL-4 Research Group, Clinic of Pulmonology, Allergic Diseases and Hematology, 1st Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia  
*en colaboración con los doctores*

**Anna Zawadzka-Krajewska MD PhD** (Clinic of Pulmonology, Allergic Diseases and Hematology, 1st Department of Pediatrics, Medical University of Warsaw), **Tomasz Grzela MD, Maciej Lazarczyk MD, Justyna Niderla, Jaroslaw Józwiak** (Laboratory for Molecular Cell Biology, Department of Histology and Embryology, Center of Biostructure Research, Medical University of Warsaw) y **Grazyna Korczak-Kowalska PhD** (Department of Immunology, University of Warsaw)

Otro trabajo publicado: K. Grzela, T. Grzela, M. Lazarczyk, D. Chmiellewska-Szewczyk, G. Korczak-Kowalska, J. Józwiak: «CD124 on monocytes in grass-pollen allergy» *Allergy* 56:254-255, 2001

Varsovia, Polonia (**especial para SIIC**)

La expresión del receptor de interleuquina 4 en monocitos y macrófagos parece crucial en la regulación de la producción de citoquinas proalérgicas y antialérgicas.

### RESUMEN

En la patogenia de las enfermedades alérgicas están involucrados múltiples elementos, entre los que se cuentan la influencia del medioambiente y varios factores intrínsecos de los cuales las modificaciones en la función del sistema inmunológico, escasamente comprendidas aún, parecen los más importantes. Cada vez hay más evidencia a favor de la participación crucial del desequilibrio de la red de citoquinas regulatorias - descenso del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y mayor producción de interleuquina (IL) 4- en la patogenia de los trastornos alérgicos. Recientemente se informó que el descenso del IFN- $\gamma$  podría ser consecuencia de la disminución de otra citoquina importante, la IL-12, que ejerce un fuerte efecto estimulante sobre la producción de IFN- $\gamma$ . De hecho, se ha visto que los pacientes con patología alérgica producen menos IL-12 que los individuos no alérgicos. En un trabajo nuestro anterior observamos la mayor expresión de CD124, subunidad alfa específica del receptor de IL-4, en los monocitos de las personas con alergia. Más aún, encontramos que la mayor expresión de CD124 en monocitos se correlaciona con menor producción de IL-12 por células de individuos alérgicos después de la estimulación en presencia de IL-4. Nuestros estudios posteriores revelaron que la inmunoterapia específica podría indirectamente influir en la producción de IFN- $\gamma$ , dependiente del CD124 de los monocitos. En el artículo actual analizamos las posibles consecuencias de las observaciones.

**Palabras clave:** alergia, CD124, IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-4, monocitos.

### ABSTRACT

The pathogenesis of allergic diseases involves numerous elements, including influence of environment and several intrinsic factors. Among them, the most important seem to be still poorly understood changes in the immunological system function. Currently, there is an increasing evidence suggesting pivotal role of some imbalance in immunoregulatory cytokines network. These changes include decrease of interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) level and/or increase of interleukin-4 (IL-4) production. Recently, it has been reported that decrease of IFN- $\gamma$  could be due to decrease of another important cytokine – IL-12, which is known as a strong stimulator of IFN- $\gamma$  production. Indeed, it has been found that allergic patients produce less IL-12 than healthy individuals. In our previous study we emphasized increased expression of CD124 – the specific  $\alpha$  subunit of IL-4 receptor on monocytes of allergic patients. Moreover, we found that increased monocyte CD124 expression correlates with lower IL-12 production by allergic monocytes after stimulation in presence of IL-4. Our further studies revealed that allergen-specific immunotherapy could indirectly influence monocyte CD124-dependent production of IFN- $\gamma$ . In this report we announce

presumable implications of those peculiarities.

**Key words:** allergy; CD124; IFN- $\gamma$ ; IL-4; IL-12; monocytes.

---

La patogenia de las reacciones de hipersensibilidad no se ha esclarecido aún. Sin embargo, entre las numerosas hipótesis postuladas para explicar el desarrollo de alergia, importante cantidad de estudios indican que el desequilibrio entre las poblaciones de linfocitos colaboradores (Th1, Th2) tendría un impacto crucial [1,2]. La actividad de los linfocitos Th1 y Th2 se antagoniza recíprocamente mediante un patrón de citoquinas particular producido por cada uno de ellos.

Sobre la base de la observación de varios grupos de que la producción de IFN- $\gamma$  es defectuosa en pacientes con alergia [3,4], la disminución de la influencia inhibitoria del IFN- $\gamma$  podría promover la actividad de los Th2. Cada vez existe mayor información que sugiere una actividad dominante de estos últimos o supresión de la actividad de los Th1 en pacientes alérgicos [5]. El resultado final es la mayor producción de IL-4. Sin embargo, el origen de dichas alteraciones aún se desconoce.

La IL-4 tiene múltiples funciones. Es producida principalmente por los linfocitos Th activados, células cebadas, basófilos y eosinófilos [6,7]. La molécula blanco de la IL-4 es el receptor unido a la membrana celular [8]. El receptor de la IL-4 (IL-4R) está formado por dos componentes. La subunidad alfa específica de 140 kDa (CD124) es responsable de la unión de la IL-4 [9] mientras que el elemento de transducción de señales es la cadena gamma común (CD132) de 65 kDa. Esta cadena es compartida por los receptores de la IL-2, IL-7, IL-9 e IL-15 [10]. El IL-4R se expresa constitutivamente en muchos tipos de células, como linfocitos T y B, células cebadas, células endoteliales, fibroblastos y monocitos [11]. La función más importante de la IL-4 es regular el cambio de clase de inmunoglobulinas e inducción de la síntesis de IgE [12]. Además, aumenta la reacción inflamatoria mediante la inducción de algunas moléculas de adhesión (por ejemplo, VCAM-1 en células endoteliales) y por la activación de la 15-lipooxigenasa [13]. La IL-4 también aumenta la expresión de los componentes del receptor en las células blanco [14]. La estimulación de linfocitos CD4+ nativos purificados, derivados de sangre del cordón, con IL-4 y anticuerpos monoclonales antiCD3 se asocia con la formación de células Th2 [15]. En cambio, La IL-4 inhibe directamente la expresión del IFN- $\gamma$  y suprime la diferenciación de los linfocitos Th1, productores de este factor [16]. La importancia de la IL-4 quedó demostrada en ensayos en fase II que revelaron que el uso de IL-4R recombinante inhibe la actividad de la IL-4 [17].

Recientemente se encontró que las biopsias de mucosa nasal y bronquial de individuos alérgicos tienen mayor expresión de IL-4R [18]. Sin embargo, las células responsables en este efecto aún no se han identificado con certeza. Los linfocitos T y B que infiltran la mucosa y, tal como ha sido demostrado en forma reciente, las células dendríticas CD1a positivas son posibles candidatos [19]. Los hallazgos nos estimularon a verificar la hipótesis que considera al IL-4R como un elemento esencial en la patogenia de la alergia.

Inicialmente analizamos in vitro la síntesis de IL-4, IL-12 e IFN- $\gamma$  por parte de células mononucleares de sangre periférica [PBMC] de sujetos alérgicos con sensibilización única a polen de gramíneas. El estudio abarcó pacientes con pruebas cutáneas positivas, nivel sérico de IgE total por encima de las 400 IU/ml y síntomas moderados de alergia estacional. Los pacientes fueron evaluados en un período fuera de la época de polinización, al menos dos meses antes de la exposición natural esperada a los alérgenos polínicos ambientales. Los enfermos no estaban tratados con esteroides ni con antiinflamatorios no esteroideos desde, por lo menos, un mes antes y durante el estudio. El grupo control estuvo integrado por voluntarios sanos sin historia de enfermedad alérgica y con una concentración plasmática de IgE total por debajo de las 50 IU/ml.

La estimulación de los PBMC con fitohemaglutinina (PHA) durante 24 horas se asoció con marcado aumento de la concentración de IL-4 e IFN- $\gamma$  en los sobrenadantes de cultivo, en comparación con las células no estimuladas. El efecto de la PHA sobre la producción de IL-4 no difirió entre personas sanas y enfermos con alergia. Sin embargo, como era de esperar, el nivel de IFN- $\gamma$  sintetizado por los PBMC estimulados de pacientes alérgicos fue significativamente inferior, en comparación con las células de sujetos control. Sorprendentemente, a diferencia de la IL-4 e IFN- $\gamma$ , la estimulación de los PBMC con PHA se asoció con reducción significativa de la concentración de IL-12 en los sobrenadantes de cultivo. No obstante, el nivel promedio de la IL-12 no difirió significativamente entre los cultivos de pacientes y controles.

Con la finalidad de explicar los mecanismos involucrados en las observaciones mencionadas, realizamos otros experimentos con anticuerpos neutralizantes de la acción de citoquinas, antiIL-4 y antiIFN- $\gamma$ . Ambos suprimieron la proliferación de los PBMC, tal como lo reveló la captación de timidina marcada (con H3) y los ensayos de proliferación. Más aún, el agregado de antiIL-4, aunque no de antiIFN- $\gamma$ , se asoció con la recuperación de la producción de IL-12 por PBMC de individuos alérgicos, estimulados con PHA. Los

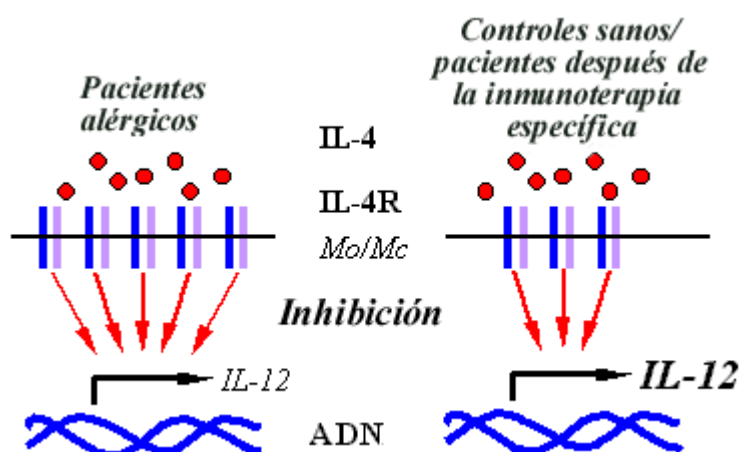
resultados sugirieron que el descenso en la producción de IL-12 por los PBMC después de la estimulación con PHA podría depender de la presencia de IL-4 en los sobrenadantes.

Se sabe que los monocitos y macrófagos son los principales productores de IL-12 [20] por lo que también es posible que sean un blanco importante en la regulación de la IL-4 y en el desarrollo de alergia. Ciertamente, se ha visto que la IL-4 suprime la liberación de IL-12 por parte de los monocitos [21]. Se considera que la IL-12 que deriva de los monocitos es un potente estimulante de la producción de IFN- $\gamma$  [22]. Por lo tanto, es posible que la inhibición que ejerce la IL-4 sobre la producción de IL-12 se asocie finalmente con menor expresión de IFN- $\gamma$ . Esta teoría estaría avalada, en parte, por la demostración de varios grupos de que el menor nivel sérico de IFN- $\gamma$ , en pacientes alérgicos, se correlaciona con una menor producción de IL-12 [23].

Recientemente, van der Pouw Kraan y colaboradores demostraron que los monocitos de individuos alérgicos producían menor cantidad de IL-12 [24]. Por lo tanto, realizamos nuevos experimentos utilizando la fracción adherente de los PBMC, que consiste en un 80% a un 90%, aproximadamente, de monocitos. Finalmente, pudimos observar que la estimulación de esta fracción de células con PHA se asociaba con incremento significativo en la expresión de IL-12. Sin embargo, la capacidad de los monocitos de producir IL-12 después de la estimulación con PHA fue comparable en pacientes y controles. No obstante, el agregado de IL-4 humana recombinante a los monocitos tratados con PHA inhibió más eficazmente la producción de IL-12 por parte de células de enfermos con alergia en comparación con controles. La distinta expresión de IL-4R en monocitos de sujetos con y sin alergia podría explicar esta distinta sensibilidad a la IL-4. Así, comparamos la expresión de la subunidad alfa del IL-4R, CD124, en PBMC recientemente aislados de sujetos con alergia y controles, mediante citometría de flujo. En el ensayo también empleamos anticuerpos antiCD14, un marcador específico de la población de monocitos.

La citometría de flujo no reveló diferencias en el porcentaje de células CD124 positivas en alérgicos y controles. Al considerar aquellas células con expresión débil del marcador, aproximadamente la mitad de las células CD124 positivas también expresó la molécula de superficie CD14. En cambio, la mayoría de las células CD14 positivas expresaron intensamente CD124. En base a las propiedades morfológicas se vio que la población CD14+CD124+ tenía características de monocitos mientras que las células CD14-CD124+ y las CD14-CD124- fueron identificadas como linfocitos. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de PBMC doblemente positivos (CD14+CD124+) entre pacientes con alergia o controles. Sin embargo, la intensidad de la fluorescencia, correspondiente a la expresión de CD124 en cada célula, fue significativamente más alta en los monocitos de los pacientes alérgicos. No hubo diferencias significativas en la expresión de CD124 sobre los PBMC CD14- entre enfermos y controles.

La sobreexpresión de CD124, componente específico del IL-4R, en monocitos de pacientes con alergia podría ser responsable de su mayor sensibilidad a la inhibición de la producción de IL-12, mediada por IL-4, aún en concentración comparable a la de sujetos normales [figura 1]. El fenómeno podría asociarse con una menor estimulación en la expresión de IFN- $\gamma$  por linfocitos de individuos con alergia y, por lo tanto, inducción de la formación de la subpoblación Th2. Aunque la hipótesis parece muy atractiva, se requiere mayor investigación aún.



**Figura 1.** Papel potencial del receptor de la interleuquina 4 (IL-4R) en la inhibición de la expresión de IL-12. En pacientes alérgicos, en presencia de mayor cantidad de complejos de IL-4R en la superficie de los monocitos, una misma cantidad de IL-4 se asocia con mayor supresión de la producción de IL-12 en comparación con lo que ocurre en personas sanas. Fue interesante constatar que en el transcurso de la inmunoterapia específica se registra menor expresión de IL-4R en la superficie de los monocitos.

La inmunoterapia específica con alérgenos (AIT) podría ser un modelo interesante para comprobar las observaciones comentadas. Se ha visto que la AIT es un tratamiento eficaz para la alergia polínica o alergia al veneno de *Hymenoptera* [25,26]. El tratamiento reduce la mayoría de las manifestaciones clínicas, probablemente al modificar la producción de citoquinas regulatorias [27]. De hecho, varios grupos encontraron descenso de IL-4 y aumento en el nivel de IFN- $\gamma$  en asociación con la AIT [25,27]. Al menos, la AIT podría restaurar parcialmente el equilibrio entre Th1 y Th2 [28] mediante el incremento en la producción de IL-12 por los monocitos de los pacientes con alergia.

Por este motivo, analizamos los cambios en la producción de IL-4, IFN- $\gamma$  e IL-12 y en la expresión de la molécula CD124 en PBMC de individuos alérgicos en tratamiento con AIT. El estudio incluyó a un pequeño número de pacientes (n = 16) sensibilizados exclusivamente al polen de gramíneas, seleccionados en base a los siguientes criterios clínicos: rinitis alérgica estacional importante, conjuntivitis o asma y escaso control de los síntomas en años anteriores a pesar del uso regular de drogas antialérgicas. Los enfermos debían tener un nivel de IgE en suero por encima de las 400 IU/ml, IgE específica para el polen involucrado, confirmado por el ensayo Allergodip<sup>TM</sup> y pruebas cutáneas positivas. La AIT se realizó con una preparación alérgica de polen de gramíneas (Allergovit<sup>TM</sup>) según un protocolo estándar. Durante las primeras cinco a seis semanas se aplicaron inyecciones semanales con concentraciones crecientes de Allergovit<sup>TM</sup>. En cada paciente, la AIT se realizó al menos un mes antes de la época esperada de polinización. En ese tiempo y durante el estudio, los pacientes no recibieron corticoides sistémicos o antiinflamatorios no esteroides. Sólo se permitió el uso de drogas sintomáticas, como antihistamínicos orales y locales, beta agonistas en aerosol y bajas dosis de esteroides tópicos. La estimación de la eficacia de la AIT durante el primer año se efectuó en la estación de la exposición natural, mediante el registro sintomático en planillas diarias. Los parámetros valorados incluyeron rinitis (rinorrea, estornudos y obstrucción nasal), conjuntivitis (secreción conjuntival, congestión o prurito) y asma (sibilancias y dificultad para respirar). La gravedad de los síntomas y la medicación empleada se cuantificaron y se calculó un puntaje promedio para cada individuo. El puntaje máximo fue de 10 (síntomas extremos y necesidad de usar frecuentemente medicación sintomática) y el mínimo de 0, sin manifestaciones clínicas y uso esporádico de drogas antialérgicas. La evaluación clínica se realizó durante la época de polinización natural y se comparó con el período previo a la AIT. El cálculo del puntaje de síntomas y de medicación reveló mejoría moderada o escasa después del primer año de estudio.

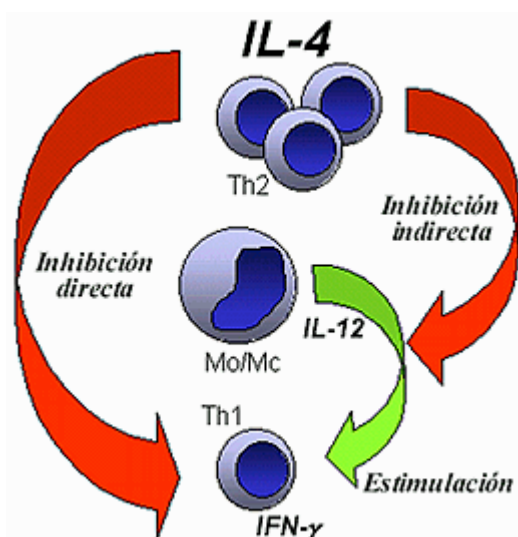
La concentración promedio de IL-4 en el sobrenadante de cultivos de PBMC no estimulados, antes y después de la AIT, fue comparable. La estimulación de los PBMC con PHA se asoció con un aumento marcado en el nivel de IL-4 en los sobrenadantes.

Sin embargo, la AIT no afectó en forma visible el efecto de la estimulación con PHA sobre la producción de IL-4. Tampoco se comprobó efecto de la AIT sobre la producción espontánea de IFN- $\gamma$  pero, al contrario de lo que ocurrió con la síntesis de IL-4, la AIT se asoció con aumento significativo de la concentración de IFN- $\gamma$  en los sobrenadantes de cultivos de PBMC estimulados con PHA.

La concentración promedio de IL-12 en los sobrenadantes de la fracción adherente de los PBMC no estimulados no fue distinta antes y después de la AIT. Si bien en el transcurso de la AIT registramos un incremento en el nivel promedio de IL-12 en sobrenadantes de cultivos de monocitos de pacientes estimulados con PHA, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Una observación sorprendente fue el aumento marcado en la concentración de IL-12 en los sobrenadantes de cultivos de monocitos estimulados con PHA, en presencia de IL-4, después de la AIT. Más aún, la influencia inhibitoria mínima de la IL-4 sobre la producción de IL-12 por la fracción de monocitos adherentes fue significativamente más baja luego de la AIT en comparación con los registros anteriores al tratamiento. Debido a que la producción de IL-4 por los PBMC no se vio afectada por la AIT, es posible que la menor sensibilidad de los monocitos a la IL-4 dependa de la menor expresión del IL-4R o de su componente específico, CD124.

Por ende, mediante citometría de flujo analizamos PBMC frescos y encontramos que la AIT no influía visiblemente en el número total o el porcentaje de células CD124 positivas. Más aún, no hubo modificaciones significativas en la cantidad y proporción de las subpoblaciones CD14-CD124+ o CD14+CD124+. El análisis de la población CD14+CD124+ reveló un descenso significativo en la expresión de la subunidad alfa - CD124- después de la inmunoterapia. En cambio, la expresión de CD124 en la población CD14-CD124+ (identificada como linfocitos), no se modificó significativamente en el curso de la AIT.

Nuestros resultados confirman y extienden observaciones anteriores que sugerían la importancia del IL-4R en la patogenia de la alergia [18,29]. Además explicarían, al menos en parte, la mayor producción de IL-12, seguida de un aumento en la liberación de IFN- $\gamma$  (figura 2). Por lo tanto, las modificaciones en la expresión del CD124 en los monocitos podría ser responsable de la restauración del equilibrio normal de la red de citoquinas.



**Figura 2.** Regulación de la expresión del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por la interleuquina 4 (IL-4). El linfocito colaborador (Th) 1 es la célula blanco en la acción inhibitoria directa de la IL-4. La inhibición indirecta de la IL-4 sobre el IFN- $\gamma$  ocurre a través de la supresión de la liberación de IL-12, potente estimulante de la producción de IFN- $\gamma$ , por parte de monocitos.

La estimación clínica de la eficacia de la AIT reveló una mejoría relativamente débil en el grupo analizado. Sin embargo, nuestros resultados coinciden con observaciones de otros grupos que no encontraron efecto alguno o sólo observaron un efecto mínimo después del primer año de estudio [30], seguido de una reducción significativa de los síntomas clínicos de alergia después del segundo o tercer año de tratamiento [31].

Más aún, nuestros hallazgos sugieren que la normalización de algunos parámetros inmunológicos -como el incremento en la producción de IFN- $\gamma$ - podría preceder y, habitualmente se correlaciona con la mejoría clínica obtenida con la AIT [32]. Por lo tanto, en el trabajo actual, a pesar de no registrarse una mejoría sintomática satisfactoria después del primer año de inmunoterapia, creemos que las modificaciones inmunológicas inducidas por el tratamiento podrían, al menos, anunciar la respuesta clínica esperada. El monitoreo de la expresión del CD124 en monocitos de pacientes con alergia parece interesante ya que podría representar un marcador inmune precoz para anticipar la mejoría clínica. Sin embargo, el motivo por el cual la AIT induce cambios en la expresión del CD124 en monocitos de pacientes con alergia requiere mayor investigación aún.

## AGRADECIMIENTOS

El estudio fue apoyado por el Comité de Investigación Nacional, subsidio N° 6 P05E 159 21. Allergodip TM y AllergovitTM son preparados comerciales de Allergopharma, Rainbek, Alemania.

## BILIOGRAFIA

1. Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tscopoulos A, Barkans J, Bentley AM, Corrigan C, Durham SR, Kay AB (1992) Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.* 326: 298-304
2. van der Heijden FL, Wierenga EA, Bos JD, Kapsenberg ML (1991) High frequency of IL-4-producing CD4+ allergen-specific T lymphocytes in atopic dermatitis lesional skin. *J. Invest. Dermatol.* 97: 389-394
3. Tang M, Kemp A. (1994) Production and secretion of interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) in children with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 95: 66-72
4. Esnault S, Benbernou N, Lavaud F, Shin HC, Potron G, Guenounou M (1996) Differential spontaneous expression of mRNA for IL-4, IL-10, IL-13, IL-2 and interferon-gamma (IFN-gamma) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from atopic patients. *Clin. Exp. Immunol.* 103: 111-118
5. Seder RA, Paul WE, Davis MM, Fazekas de St Groth B (1992) The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4+ T cells from T cell receptor transgenic mice. *J. Exp. Med.* 176: 1091-1098
6. Chen H, Paul WE (1997) Cultured NK1.1+ CD4+ T cells produce large amounts of IL-4 and IFN-gamma upon activation by anti-CD3 or CD1. *J. Immunol.* 159: 2240-2249
7. Dubucquoi S, Desreumaux P, Janin A, Klein O, Goldman M, Tavernier J, Capron A, Capron M (1994) Interleukin 5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-



- dependent secretion. *J. Exp. Med.* 179: 703-708
8. Nelms K, Keegan AD, Zamorano J (1999) The IL-4 receptor: signalling mechanisms and biologic function. *Ann. Rev. Immunol.* 17: 701-738
  9. Gessner A, Rollinghoff M (2000) Biologic functions and signalling of the interleukin-4 receptor complexes. *Immunobiology* 201: 285-307
  10. Callard RE, Matthews DJ, Hibbert L (1996) IL-4 and IL-13 receptors: are they one and the same? *Immunol. Today* 17: 108-110
  11. Ohara J, Paul WE (1987) Receptors for B-cell stimulatory factor-1 expressed on cells of haematopoietic lineage. *Nature* 325: 537-540
  12. Del Prete G, Maggi E, Parronchi P, Chretien I, Tiri A, Macchia D, Ricci M, Banchereau J, de Vries J, Romagnani S (1988) IL-4 is an essential cofactor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants. *J. Immunol.* 140: 4193-4198
  13. Schleimer RP, Sterbinsky SA, Kaiser J, Bickel CA, Klunk DA, Tomioka K, Newman W, Lucinskas FW, Gimbrone MA Jr, McIntyre BW (1992) IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *J. Immunol.* 148: 1086-1092
  14. Ohara J, Paul WE (1988): Up-regulation of interleukin 4/B-cell stimulatory factor 1 receptor expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 8221-8225
  15. Sornasse T, Larenas PV, Davis KA, de Vries JE, Yssel H (1996) Differentiation and stability of T helper 1 and 2 cells derived from naive human neonatal CD4+ T cells, analyzed at the single-cell level. *J. Exp. Med.* 184: 473-483
  16. Seder RA, Paul WE, Davis MM, Fazekas de St Groth B (1994) The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4+ T cells from T cell receptor transgenic mice. *J. Exp. Med.* 176: 1091-1098
  17. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, Garrison L (2000): Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Resp Critical Care Medicine* 160: 1816-1823
  18. Kotsimbos TC, Ghaffar O, Minshall EM, Humbert M, Durham S, Pfister R, Menz G, Kay B, Hamid Q (1998): Expression of the IL-4 receptor alpha-subunit is increased in bronchial biopsy specimens from atopic and nonatopic asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102: 859-866
  19. Bertorelli G, Bocchino V, Zhou X, Zanini A, Bernini MV, Damia R, Di Comite V, Grima P, Olivieri D (2000): Dendritic cell number is related to IL-4 expression in the airways of atopic asthmatic subject. *Allergy* 55: 449-454
  20. Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark SC, Chan S, Loudon R, Sherman F, Perussia B, Trinchieri G (1989): Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *J. Exp. Med.* 170: 827-845
  21. Bonder CS, Finlay-Jones JJ, Hart PH (1999): Interleukin-4 regulation of human monocyte and macrophage interleukin-10 and interleukin-12 production. Role of a functional interleukin-2 receptor gamma-chain. *Immunology* 96: 529-536
  22. Manetti R, Gerosa F, Giudizi MG, Biagotti R, Parronchi P, Piccinni M, Sampognaro S, Maggi E, Romagnani S, Trinchieri G (1994): Interleukin 12 induces stable priming for interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) production during differentiation of human T helper (Th) cells and transient IFN- $\gamma$  production in established Th2 cell clones. *J. Exp. Med.* 179: 1273-1283
  23. Hamid QA, Schotman E, Jacobson MR, Walker SM, Durham SR (1997): Increases in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99: 254-260
  24. van der Pouw Kraan T, Boeije L, de Groot E, Stapel S, Snijders A, Kapsenberg ML, van der Zee J, Aarden L (1997): Reduced production of IL-12 and IL-12-dependent IFN- $\gamma$  release in patients with allergic asthma. *J. Immunol.* 158: 5560-5565
  25. Pastorello EA, Pravettoni V, Incorvaia C, Mambretti M, Franck E, Wahl R, Zanussi C (1992): Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy* 47: 281-290
  26. Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR (1995): Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- $\gamma$  secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J. Immunol.* 154: 4187-4194
  27. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT (1993): Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD 4+ T cells from allergic individuals. *J. Exp. Med.* 178: 2123-2130
  28. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Konp J, Saloga J (1997): Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur. J. Immunol.* 27: 1131-1139
  29. de Vries JE, Carballido JM, Aversa G (1999): Receptors and cytokines involved in allergic Th2 cell responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103: S492-496
  30. Hirsch T, Sahn M, Leupold W (1997): Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 8: 21-27
  31. Osterballe O (1982): Immunotherapy with grass pollen major allergens: clinical results from a prospective 3-year double-blind study. *Allergy* 37: 379-388
  32. Grzela K, Grzela T, Chmielewska-Szewczyk D, Zawadzka-Krajewska A, Malejczyk J (1999): Effect of allergen immunotherapy on interleukin-4 and interferon- $\gamma$  production by peripheral blood mononuclear cells of grass pollen-sensitive atopic children. *Centr. Eur. J. Immunol.* 24: 239-247

## ● ALIMENTOS CONTAMINADOS CON ACAROS, POSIBLE CAUSA DE ANAFILAXIA



Columnista Experto de SIIC  
**Tomoaki Matsumoto, MD, PhD**

Profesor Adjunto de Alergia Pediátrica, Department of Child Development  
Kumamoto University Medical School, Kumamoto, Japón

Otro trabajo publicado: Matsumoto T, Goto Y Mike T: «Anaphylaxis to mite-contaminated flour», *Allergy* 56: 247, 2001

Kumamoto, Japón (**especial para SIIC**)

El autor describe cinco enfermos que desarrollaron anafilaxia sistémica después de la ingesta de alimentos contaminados con ácaros y comenta los posibles mecanismos participantes.

### RESUMEN

Durante los últimos 9 años hemos observado 5 niños con anafilaxia sistémica poco tiempo después de la ingesta de alimentos contaminados con ácaros de almacenamiento (*Tyrophagus putrescentiae*) o del polvo doméstico (*Dermatophagoides farinae*).

Pudimos demostrar que los pacientes eran sensibles a los ácaros pero no a los alérgenos alimentarios, lo cual nos llevó a la conclusión de que los episodios de anafilaxia habían sido consecuencia de la ingesta de ácaros.

Hace más de 40 años, en el Japón había muchos ácaros que contaminaban los alimentos almacenados. Sin embargo, no existen informes de la época de anafilaxia posterior a la ingesta de alimentos contaminados con ácaros. El examen microbiológico en muestras de 28 harinas comerciales, aleatoriamente seleccionadas, no reveló ácaros vivos o muertos, lo cual demuestra que las condiciones sanitarias de los alimentos almacenados mejoraron considerablemente en los últimos años en el país. Probablemente, la ingesta rutinaria de ácaros en el pasado a través de comidas comunes favoreció la ausencia de reacciones alérgicas, ya que la administración oral de un antígeno se asocia con inducción de tolerancia inmune periférica específica de antígeno.

**Palabras clave:** anafilaxia, harina de trigo, ácaros, *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides farinae*.

### ABSTRACT

During the last 9 years, we have observed 5 children in whom systemic anaphylaxis developed shortly after they had eaten food contaminated by storage mites, *Tyrophagus putrescentiae*, or house dust mites, *Dermatophagoides farinae*. We were able to demonstrate that these patients were sensitive to the mites but not to food allergens, leading us to conclude that the cases' anaphylactic episodes were the result of ingestion of the mites. Many mites contaminate stored food in Japan more than 40 years ago, however, anaphylaxis after ingestion of flour contaminated by mites has not been reported before. On microscopic examination, we observed no live or dead mites in randomly selected 28 commercial flour products, showing that the sanitary conditions of stored food have improved greatly during the last four decades in our country. It is likely that routine ingestion of mites through ordinary meals might have prevented a systemic allergic reaction to the mites in the past, since oral administration of an antigen has been shown to induce antigen-specific peripheral immune tolerance.

**Key words:** anaphylaxis, wheat flour, mite, *Tyrophagus putrescentiae*, *Dermatophagoides farinae*.

### INTRODUCCION

Se considera que los ácaros son una causa principal de alergia en muchas partes del mundo.

Durante muchos años los estudios realizados demostraron que los ácaros originan síntomas de asma bronquial, rinitis alérgica y conjuntivitis, pero la reacción anafiláctica posterior a la ingesta de alimentos contaminados con ácaros sólo se informó recientemente. La primera publicación de anafilaxia sistémica en este contexto fue la de Erben y colaboradores en 1993 [1]. Los autores reportaron anafilaxia después

de la ingesta de *beignets* en un restorán de Nueva Orleans, contaminadas con *Dermatophagoides farinae* en pacientes alérgicos a los ácaros del polvo pero no a los alérgenos de los alimentos. Sanchez-Borges y colaboradores registraron el mismo fenómeno durante muchos años y hallaron que en muchos pacientes se había efectuado el diagnóstico previo de intolerancia a los antiinflamatorios no esteroides (AINE), [2,3]. Entre 1993 y 2001 observamos 5 niños con reacciones de hipersensibilidad inmediata después de la ingesta de alimentos basados en harina de trigo con alta concentración de ácaros [4,5]. Por lo tanto, es posible que nos estemos enfrentando a un problema médico más importante de lo que se consideraba previamente. Con la finalidad de comprender la etiología de los estos casos de anafilaxia, efectuamos un estudio de higiene en alimentos con harina almacenada.

## MATERIALES Y METODOS

### Presentación de casos

#### **Paciente 1**

Un niño de 14 años llegó a la sala de emergencias con distrés respiratorio. Además presentaba edema facial, prurito generalizado y sensación de calor. El examen físico reveló angioedema de cara, broncoespasmo en todos los campos pulmonares y eritema difuso. Su presión arterial era de 94/60 mm Hg y la saturación de oxígeno del 74%, según la determinación con oxímetro de pulso. Se le administró epinefrina, dopamina, aminofilina y metilprednisolona. Los síntomas desaparecieron gradualmente en el transcurso de las 5 horas posteriores. Al interrogarlo, el paciente refirió que los síntomas habían comenzado casi 20 minutos después de comer *okonami-yaki* casero. El enfermo no refería trastornos alérgicos. No obstante, había desarrollado angioedema grave de cara, disnea y eritema cutáneo con la ingesta de 81 mg de ácido acetilsalicílico, un año antes del episodio relatado.

#### **Paciente 2**

Una niña de 11 años llegó a la sala de emergencias con dificultad respiratoria, edema facial y escalofríos. Antes de su llegada presentó calambres abdominales y un episodio de diarrea. El examen físico reveló edema facial moderado y broncoespasmo en todos los campos pulmonares. Se le administró epinefrina e hidrocortisona.

Los síntomas desaparecieron en el transcurso de una hora. La enferma refirió que las manifestaciones habían comenzado casi 30 minutos después de la ingesta de una torta casera.

La enferma padecía rinitis y conjuntivitis alérgica no estacional desde los 5 años.

#### **Paciente 3**

Una niña de 9 años se presentó con dificultad respiratoria, voz ronca, sibilancias y congestión ocular inmediatamente después de la ingesta de *okonami-yaki* casero. En los 30 minutos que la enferma estuvo en la sala de guardia presentó debilidad, urticaria, sibilancias, cianosis y pérdida de la conciencia. El examen físico reveló angioedema de cara, sibilancias espiratorias en todos los campos pulmonares y eritema difuso de la piel. Su presión sistólica era de 70 mm Hg y la presión de oxígeno arterial de 46 mm Hg. Fue tratada con epinefrina, hidrocortisona y dopamina. Los síntomas cedieron en forma gradual a lo largo de las 8 horas siguientes. La enferma tenía antecedente de asma bronquial.

#### **Paciente 4**

Un niño de 16 años presentó prurito de fauces después de la ingesta de *okonami-yaki* casero. En 60 minutos se desarrolló eritema cutáneo, broncoespasmo y dificultad respiratoria. El examen físico reveló broncoespasmo difuso y eritema generalizado de piel. Recibió beta agonistas inhalatorios y los síntomas desaparecieron en el transcurso de una hora. Tenía antecedentes de espasmo bronquial.

#### **Paciente 5**

Un niño de 13 años presentó dolor de garganta y molestias respiratorias un minuto después de comer torta casera. Posteriormente desarrolló edema de fauces y palidez facial. El examen físico durante el traslado en ambulancia reveló sibilancias en todos los campos pulmonares, eritema de piel, urticaria y congestión de ojos. La saturación de oxígeno fue del 80% con aporte adecuado de oxígeno. Fue tratado con epinefrina y metilprednisolona. Los síntomas cedieron en el transcurso de las 3 horas posteriores. En enfermo no tenía antecedentes de trastornos alérgicos.



La historia detallada de los primeros cuatro enfermos había sido publicada anteriormente [3,4].

Los 5 pacientes comentados no habían sufrido alteraciones alérgicas a los alimentos antes del episodio referido. Todos habían ingerido productos con harina o polvos varias veces pero sin que se desarrollara una reacción similar. El polvo comercial de *okonomi-yaki* está compuesto de harina, conchas secas, bonito y caballa mientras que el polvo de tortas incluye harina, leche descremada y polvo de hornear. El producto involucrado había sido adquirido 6 a 7 meses antes en el caso del primer paciente, 4 meses antes en el caso del paciente 2, 5 meses antes en el caso del paciente 3, 7 meses antes en el caso del enfermo 4 y 6 a 7 meses antes en el caso del último paciente. Una vez abiertos habían permanecido sin cocción en un estante hasta el día de la reacción. Los 4 últimos enfermos no tenían antecedente de reacción adversa a los AINE.

#### **Pruebas cutáneas**

Se efectuaron pruebas cutáneas (*prick tests*) con un panel usual de aeroalergenos y con extractos de alimentos (Torii, Tokyo). Se efectuaron pruebas con conchas, bonito y caballa según el método descrito por Dreborg y Foucard (6). Se incluyeron todos los ingredientes individuales y se utilizaron diluciones de *okonomi-yaki* comercial 1:20 peso/volumen y los polvos para tortas. Se empleó hidrocloreuro de histamina (1 mg/ml) y solución salina glicerinada el 10% como control positivo y negativo. Se consideró positiva una reacción de roncha de más de 3 mm en comparación con el control negativo. También se efectuaron pruebas cutáneas en controles que no referían antecedente de reacciones alérgicas.

#### **Prueba de provocación oral**

Se realizaron pruebas de provocación oral con los alimentos involucrados utilizando mezclas de reciente adquisición, con las mismas cantidades y métodos que los que desencadenaron la reacción anafiláctica. Las madres de los enfermos y el personal médico fueron controles. No se realizó prueba con el alimento involucrado ya que las reacciones de los pacientes 1, 3 y 5 pusieron en peligro la vida. En el primer enfermo se efectuó también desafío oral con 125 mg de ácido mefenámico, 200 mg de acetaminofeno y 100 mg de naproxeno, con la finalidad de demostrar sensibilidad de los AINE.

#### **Preparación de las muestras de suero y dosaje de IgE**

Se obtuvieron muestras de suero de los pacientes 1 a 5 y de 42 controles, de 5 a 16 años, residentes en un ambiente urbano típico, en la ciudad de Kumamoto. Los controles incluyeron 26 niños con asma bronquial, 6 con rinitis alérgica perenne y 10 sin trastornos alérgicos. Todos los controles alérgicos fueron positivos a los alérgenos de ácaros, en las pruebas cutáneas. En cambio, ninguno de los controles no alérgicos reaccionó con extracto de ácaros. Antes del estudio, aprobado por el Comité de Ética de la Sociedad de Kumamoto para las Alergias en Pediatría, los padres firmaron el consentimiento informado. El nivel de IgE se conoció mediante la prueba de radioinmunoabsorbancia *Phadebas* (Pharmacia, Uppsala, Suecia). El nivel de IgE específica se determinó con inmunoensayo fluoroenzimático con el equipo comercial CAP-RAST (Pharmacia, Uppsala, Suecia).

#### **Examen de los ácaros**

En los restos de las mezclas comerciales, el examen microscópico reveló numerosos ácaros vivos y muertos. Se prepararon diluciones 1:200 peso/volumen de las mezclas mediante el agregado de solución salina saturada. Las mezclas se centrifugaron y, después de la aspiración con papel de filtro, se contaron los ácaros y se analizaron sus características morfológicas. Se estudiaron 28 paquetes frescos de distintas marcas de *okonomi-yaki*, seleccionados aleatoriamente. Las muestras no contenían ácaros maduros, por lo que se cultivaron a 25 °C en cámara con 75% de humedad durante 4 semanas. Luego volvieron a ser examinadas. También se analizó la prevalencia de contaminación con ácaros en paquetes de harina de 16 marcas de 30 hogares urbanos no relacionados, en la ciudad de Kumamoto, que habían permanecido abiertos entre 2 y 11 semanas, almacenados a temperatura ambiente.

## **RESULTADOS**

Las pruebas cutáneas efectuadas con el resto de los polvos fueron positivas en los pacientes con anafilaxia. Las pruebas con los ingredientes individuales de las mezclas de *okonomi-yaki* y de los polvos para tortas, así como también las mezclas comerciales no abiertas, fueron negativas, como se observa en la tabla 1.

TABLA 1. Resultados de las pruebas cutáneas (*prick tests*).

	Casos					Controles	
	1	2	3	4	5	1	2
Glicerina-salina	2/4	0/3	2/4	0/3	2/4	0/3	0/3
Histamina	5/38	6/29	4/24	7/33	3/17	6/40	7/31
<i>Okonomi-yaki</i> infestado	13/55	nr	5/28	10/51	nr	0/3	nr
Torta infestada	nr	10/27	nr	nr	10/26	nr	0/3
<i>Okonomi-yaki</i> no infestado	0/4	nr	2/4	0/3	nr	0/3	nr
Torta no infestada	nr	0/4	nr	nr	2/5	nr	0/2
Acaros del polvo domiciliario	7/25	10/32	3/20	nr	nr	0/3	0/2

Los resultados indican el diámetro en mm de la pápula/eritema.

**nr**: no realizado.

No se observaron reacciones positivas en el desafío oral con las mezclas sin abrir. El enfermo 1 desarrolló angioedema periorbitario acompañado de disnea moderada casi una hora después de la ingesta de 125 mg de ácido mefenámico. Sin embargo, no presentó reacción adversa después de la ingesta de 100 mg de naproxeno o 200 mg de acetaminofeno. Los ácaros contaminantes se identificaron como *T. putrescentiae* en los pacientes 1 a 3 y *D. farinae* en los pacientes 4 y 5, según Griffiths [7].

Las mezclas comerciales de los pacientes 1 a 3 fueron empacadas por la misma compañía mientras que los productos utilizados por los enfermos 4 y 5 fueron empacados por fábricas diferentes. Se encontraron aproximadamente 140 ácaros muertos en 10 mg de la mezcla del paciente 1. Además hubo 110 ácaros vivos y muertos en la mezcla del paciente 2, 49 en la del enfermo 3, 20 ácaros vivos en la mezcla del enfermo 4 y 32 ácaros vivos en la mezcla del paciente 5. Los resultados del CAP-RAST en suero para *T. putrescentiae* fueron 4.1 Ua/ml, 1.1 Ua/ml y 2.1 Ua/ml en los pacientes 1, 2 y 3, respectivamente. En el caso de *D. farinae*, los valores fueron de 159 Ua/ml en el paciente 4 y de 240 Ua/ml en el enfermo 5. El suero no reaccionó con alimentos -trigo, leche, huevo, camarón y caballa.

Se realizó CAP-RAST en 42 niños residentes en un ambiente urbano típico. Todos los niños alérgicos, pero ninguno de los no alérgicos, tuvieron reacción positiva con *D. farinae*. Once de los 26 sueros de pacientes con asma bronquial, uno de los 6 con rinitis alérgica perenne pero ninguno de los 10 sin alergia reaccionaron con *T. putrescentiae*. Once de los 26 sueros de pacientes con asma bronquial, 2 de los 6 con rinitis alérgica perenne y ninguna de las muestras de los 10 niños no alérgicos tuvo positividad frente a otro ácaro de almacenamiento (*Acarus siro*). Todos los individuos con RAST positivo para *T. putrescentiae* mostraron positividad frente a *A. siro* y a *D. farinae*. El examen microscópico no reveló ácaros vivos o muertos en 28 muestras frescas de *okonomi-yaki*, incluso después de su cultivo a 25 °C en cámara con 75% de humedad durante 4 semanas. Debido a que no se encontraron ácaros maduros en las muestras aleatorias de los polvos recién abiertos de las 16 marcas disponibles en el mercado en 30 hogares no relacionados, las muestras se cultivaron con el mismo procedimiento descripto. Se encontraron cuatro especies distintas de ácaros en cuatro muestras de cultivo, tal como se observa en la tabla 2.

TABLA 2. Especies de ácaros en 30 muestras de harina no seleccionadas.

Especies	Muestras positivas	Acaros por gramo
<i>T. putrescentiae</i>	2	2 1
<i>D. farinae</i>	2	11 1012
<i>Suidasia nesbitti</i>	1	8
<i>Ascidae spp.</i>	1	2

Cuatro muestras de harina (13%) estaban contaminadas por ácaros. Una muestra presentó 3 especies distintas.

## DISCUSION

Sánchez-Borges y colaboradores de Caracas, Venezuela, informaron que la asociación entre atopía, anafilaxia oral a aeroalergenos (ácaros) y la sensibilidad a AINE no era una observación casual y propusieron que el síndrome podría denominarse como una nueva tríada de sensibilidad a la aspirina [3]. Blanco y colaboradores, en las Islas Canarias, España, también describieron una mayor prevalencia de sensibilidad a los AINE en pacientes alérgicos que experimentan anafilaxia oral después de la ingesta de alimentos contaminados con ácaros [8].

Sin embargo, en el trabajo actual, dos de los cinco pacientes no referían trastornos alérgicos respiratorios previos y no se confirmó sensibilidad a AINE en cuatro de los cinco niños.

Hace 40 años, en Japón, era común que los ácaros, incluyendo los ácaros de almacenamiento y los ácaros domésticos, contaminaran alimentos almacenados, como harina, pasta de soja, polvo de soja, chocolate, etc [9]. Sin embargo, nunca antes se había referido una reacción anafiláctica después de la ingesta de alimentos contaminados con ácaros. Todas las cajas de *okonomi-yaki* infestadas con *T. putrescentiae* habían sido empacadas por la misma compañía molinera, lo cual sugiere que la contaminación podría haber ocurrido en la fábrica antes del envasado final. Sin embargo, el estudio indicó que las condiciones sanitarias de los alimentos almacenados han mejorado significativamente en Japón. Más aún, el consumo de comidas tradicionales como pasta de soja y polvo de soja descendió, [10] con lo cual se redujo también el consumo de ácaros en comidas comunes. La administración oral de un antígeno tiene capacidad para inducir tolerancia inmune periférica antígeno específica [11,12], por lo que es probable que la ingesta rutinaria de ácaros en alimentos de uso frecuente evitara, en el pasado, reacciones alérgicas sistémicas a los ácaros.

Doce de los 32 (37.3%) niños alérgicos que viven en la ciudad de Kumamoto tuvieron RAST positivo para *T. putrescentiae*, lo que sugiere que los ácaros de almacenamiento son una de las principales causas de alergia aun en el ambiente urbano. Varios estudios han confirmado la importancia de los ácaros de almacenamiento en el desarrollo de síntomas de alergia respiratoria en asociación con la exposición ocupacional, como actividades en granjas, panaderías y manipulación de granos [13-15]. Sin embargo, no se ha informado anafilaxia como consecuencia de la ingesta de alimentos contaminados con ácaros de almacenamiento.

Todos los niños alérgicos con RAST positivo a *T. putrescentiae* también tuvieron IgE específica frente a *A. siro*, lo cual sugiere reactividad cruzada entre los dos tipos de ácaros. El *A. siro* habitualmente se encuentra en muestras de viviendas [16]. Además, Arlian y colaboradores demostraron antigenicidad cruzada y propiedades alergénicas del ácaro del polvo doméstico, *D. farinae* y *T. putrescentiae*. La evidencia acumulada sugiere que la alergia oral puede inducirse por sensibilización primaria a un aeroalergeno [6,18]. La sensibilización simultánea con *D. farinae* y *A. siro* podría estar involucrada en el desarrollo de una reacción alérgica oral a *T. putrescentiae*.

## AGRADECIMIENTO

Este estudio fue posible gracias a una Subvención de Fondos Públicos del Ministerio de Educación, Cultura, Deportes, Ciencia y Tecnología, de Japón, para la Investigación Científica (Proyecto N. 08670282) y por una beca de la Iijim Memorial Foundation para la Promoción de la Ciencia y Tecnología de Alimentos de Japón (Proyecto N 1996-32).

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Erben AM, Rodrigues JL, McCullough J, Ownby DR. Anaphylaxis after ingestion of beignets contaminated with *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 846-849
2. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E, Suarez-Chacon R, Ccaballero F, Castillo S, Sotillo E. Mite-contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 738-43.
3. Sanchez, Borges M, Capriles-Hulett A, Capriles-Behrens E, Fernandez-Caldas E. *Cutis* 1997; 59: 311-314.
4. Matsumoto T, Hisano T, Hamaguchi M, Miike T. Systemic anaphylaxis after eating storage-mite-contaminated food. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 197-200.
5. Matsumoto T, Goto Y, Miike T. Anaphylaxis to mite-contaminated flour. *Allergy* 2001; 56: 247.
6. Dreborg S, Foucard T. Allergy to apple, carrot, and potato in children with birch-pollen allergy. *Allergy* 1983; 38: 167-171.
7. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D, Carrillo T. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 308-313.
8. Griffiths DA: The morpho-species and its relationship to the biological species in the genus *Tyrophagus* (Acaridae, Acaria); in Rodrigues JG (ed): *Recent Advances in Acarology*, London, Academic Press, 1979; vol. 1, pp 199-211.
9. Hosoya H, Jugou J. The mites of stored food. *Jpn J Public Health* 1955; 2: 501-502.
10. Annual Report on the Family Income and Expenditure Survey. Statistics Bureau, Management and Coordination Agency, Japan, 1994; 243-317.
11. Wells H. Studies on the chemistry of anaphylaxis. III. Experiments with isolated proteins, especially those of hen's eggs. *J Infect Dis* 1911; 9: 147-151.
12. Chase MW. Inhibition of experimental drug allergy by prior feeding of the sensitizing agent. *Proc Soc Exp Biol Med* 1946; 61: 257-259.
13. Cuthbert OD, Brostoff J, Wraith DG, Brighton WD. Barn Allergy: Asthma and rhinitis due to storage mites. *Clin Allergy* 1979; 9: 229-236.
14. Iversen M, Dahl . Allergy to storage mites in asthmatic patients and its relation to damp housing conditions. *Allergy* 1990; 45: 81-85.
15. Blainey AD, Topping MD, Ollier S, Davies RJ. Allergic respiratory disease in grain workers: The role of storage mites. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 296-303.
16. Eaton KK, Downing FS, Griffiths DA, Lynch S, Hockland S, McNulty DW. Storage mites culturing, sampling technique, identification and their role in housedust allergy in rural areas in the united kingdom. *Ann Allergy* 1985; 55: 62-67.
17. Arlian LG, Geis DP, Vyszynski-Moher DL, Bernstein IL, Gallagher JL: Cross-antigenic and allergenic properties of the house dust mite *Dermatophagoides farinae* and the storage mite *Tyrophagus putrescentiae*. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 172-179.
18. De Maat-Bleeker F, Akkerdaas JH, van Ree R, Aalberse RC. Vineyard snail allergy possibly induced by sensitization to house-dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Allergy* 1995; 50: 438-440.

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA DE HIPERREACTIVIDAD BRONQUIAL AL EJERCICIO

Dra. Rosa María Busquets Monge

Médica Adjunta del Servicio de Pediatría. Responsable de la Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

Ultimo trabajo publicado: *Aspectos epidemiológicos de la hiperreactividad bronquial inducida por el ejercicio en niños de 13-14 años en Barcelona*, Anales Españoles de Pediatría 56 (4):298-303, 2002.

Barcelona, España (**especial para SIIC**)

La **doctora Rosa María Busquets Monge** explicó, en una entrevista exclusiva concedida a la **doctora Mónica de Gennaro**, las conclusiones de un estudio en el cual mostró que las respuestas en las pruebas de provocación bronquial dependen, en parte, de las condiciones medioambientales. La **doctora de Gennaro** es Médica Asistente de la Sección Alergia del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, en Buenos Aires, Argentina, y Columnista Experta de **SIIC**. Ha publicado, entre otros trabajos, "Anafilaxia y ejercicio", < <http://www.siicsalud.com/dato/dat017/00612013.htm>>.

La **doctora Busquets Monge** explicó que, en la bibliografía médica, no existen datos concluyentes sobre los factores que modifican las respuestas de hiperreactividad bronquial frente al ejercicio o a los agentes químicos como metacolina o histamina. Algunos de ellos, como la contaminación ambiental y las infecciones, podrían de hecho tener un efecto protector en determinadas circunstancias.

La investigación conducida por la experta formó parte del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC). Participaron del mismo más de 3 000 niños de 13 a 14 años, que respondieron a un cuestionario sobre la presencia de síntomas respiratorios, y fueron evaluados con la prueba de reactividad bronquial en respuesta al ejercicio.

El 11% de la muestra, informó la **doctora Busquets Monge**, mostró un descenso significativo del flujo espiratorio máximo en la prueba. El 9% presentaba síntomas de asma. La hiperreactividad bronquial se asoció con el sexo femenino, el nivel socioeconómico alto, y la menor edad; no se observaron relaciones similares al considerar a la obesidad, la exposición al tabaco y las infecciones virales.

La **doctora Busquets Monge** es autora de numerosos trabajos científicos anteriores, publicados en revistas como European Respiratory Journal, Medicina Clínica (Barcelona) y Anales Españoles de Pediatría.

**SIIC: Doctora Busquets Monge, ¿cuál es, a su criterio, la utilidad clínica de la medición de la reactividad bronquial en niños y adolescentes asmáticos? ¿Permite, por ejemplo, ajustar las dosis de los medicamentos antiasmáticos?**

Dra. Rosa María Busquets Monge: Los conocimientos actuales sugieren que el asma es una enfermedad causada por un tipo especial de inflamación de las vías aéreas pulmonares, que puede dar lugar a diversas manifestaciones clínicas. Todas ellas, por ejemplo la tos, la hipersecreción, la limitación variable del flujo aéreo y la hiperreactividad bronquial, parecen ser una consecuencia de la inflamación.

La hiperreactividad bronquial es un determinante de la gravedad de la limitación del flujo aéreo y su medida nos permitirá identificar la inflamación de la vía aérea que ocurre en el asma.

Estudios transversales han demostrado que existen buenas correlaciones entre la reactividad de las vías aéreas, la obstrucción variable del flujo aéreo al medirlo con índices seriados de pico flujo espiratorio y los síntomas clínicos. Por lo tanto, cuando tenemos un niño o un adolescente con síntomas sugestivos de asma y una espirometría basal normal, la medida de la hiperreactividad bronquial nos permitirá establecer el diagnóstico y por lo tanto, nos permitirá también iniciar un tratamiento o ajustar la dosis de los tratamientos previos.

**SIIC: ¿Cómo inciden los distintos tipos de tratamientos antiasmáticos (broncodilatadores, antileucotrienos, corticoides tópicos, etcétera) en los resultados de las pruebas de provocación bronquial?**

R.M.B.M.: Un factor que puede modificar la reactividad bronquial es la administración de ciertos fármacos. Se considera que el efecto reductor de la hiperreactividad bronquial a corto y largo plazo es una importante propiedad de los medicamentos antiasmáticos en cuanto a su eficacia clínica. Según el mecanismo de acción de cada fármaco, se inhibirá la respuesta asmática inmediata o tardía.

Si nos referimos a las pruebas de provocación bronquial, en las que medimos la respuesta inmediata a



un estímulo, los fármacos con acción broncodilatadora son los que nos pueden modificar la respuesta, por lo que es aconsejable que previamente a la prueba no se administren ni agonistas beta-2 adrenérgicos, ni anticolinérgicos, ni xantinas.

En cambio, los corticoides y los antileucotrienos, que han asumido un papel central como agentes modificadores de la hiperreactividad bronquial, no tienen efecto sobre la respuesta inmediata, por lo que no alteran los resultados de las pruebas de provocación.

**SIIC: ¿Cómo se realizó la prueba de reactividad bronquial frente al ejercicio en este estudio?**

R.M.B.M.: Para la medida de la hiperreactividad bronquial se realizó una prueba de reactividad bronquial al ejercicio, mediante carrera libre con esfuerzo máximo: los niños fueron invitados a correr durante 6 minutos al aire libre, bajo la supervisión del equipo médico. El método utilizado fue el recomendado por la American Academy of Allergy.

El flujo espiratorio máximo (FEM) fue medido mediante un aparato Mini-Wright (Clement Clark International, RU). El valor más alto de tres medidas bien realizadas se consideró como el FEM basal. El FEM fue determinado de nuevo al minuto de finalizar la carrera y al cabo de 5, 10 y 15 minutos. En cada momento, se tomaron tres medidas con una variabilidad inferior al 10% y se registró el valor más alto.

El criterio para considerar la prueba como aceptable fue conseguir un aumento mínimo de la frecuencia cardíaca del 85% del valor máximo del teórico para la edad ( $170 \pm 10$  lpm). Se registró la temperatura y la humedad relativa diarias, según datos meteorológicos del Observatorio Fabra, situado a 413 metros de altitud sobre el nivel del mar, latitud  $41^{\circ} 24' 59''$  norte y longitud  $2^{\circ} 7' 33''$  este. Todos los niños fueron tallados y pesados para calcular el FEM teórico y el índice de masa corporal (IMC).

Para el cálculo de la broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB), se utilizó la siguiente fórmula:  $EIB = (FEM \text{ basal} - FEM \text{ postejercicio}) / FEM \text{ basal} \times 100$ . La EIB fue definida como una disminución del FEM igual o superior al 15% del valor basal. Todos los niños que presentaron una caída del FEM igual o mayor al 15% fueron explorados para confirmar la presencia de signos respiratorios.

**SIIC: ¿Cuáles son las ventajas de la prueba de ejercicio frente a otras pruebas de reactividad bronquial, tanto farmacológicas como no farmacológicas, en la población de niños y adolescentes hiperreactivos bronquiales?**

R.M.B.M.: Podríamos dividir las pruebas de medida de la hiperreactividad bronquial, en forma sucinta, entre métodos farmacológicos y físicos. Los agentes más empleados en las pruebas de broncoprovocación son la metacolina y la histamina, con una buena correlación entre ambas y una reproducibilidad aceptable del método.

En cuanto a los métodos físicos, es bien conocido que el ejercicio es uno de los estímulos que pueden ocasionar síntomas en el asma bronquial. La prevalencia es variable y posiblemente sea debida a problemas de estandarización del método utilizado. El ejercicio es uno de los desencadenantes más comunes de asma aguda y se observa más frecuentemente en niños y adultos jóvenes, pero esta situación puede ocurrir a cualquier edad. Dentro de los tipos de ejercicio, la carrera es un estímulo superior al *jogging*, y éste más importante que andar simplemente. La principal ventaja de este método sobre los otros, es que se obtiene mayor colaboración de los niños.

**SIIC: ¿Por qué cree que solamente los factores socioeconómicos, y no los médicos, se asociaron con la hiperreactividad en este estudio?**

R.M.B.M.: No creo que sean los factores socioeconómicos los que se asocian con la hiperreactividad bronquial, sino los factores medioambientales. Los resultados de nuestro estudio no son coincidentes con los de otros, y ello sugiere que los factores ambientales locales pueden influir en el desencadenamiento de la hiperreactividad bronquial.

No se valoran los factores médicos, lo que no quiere decir que no exista una asociación, ya que este estudio se realizó en una población general de niños escolares. Es sabido que la hiperreactividad bronquial, definida como la capacidad de las vías aéreas para reaccionar de forma exagerada frente a diferentes estímulos como la metacolina, la histamina, el aire frío y el ejercicio, es una característica funcional básica aunque no exclusiva del asma y se manifiesta como obstrucción variable al flujo aéreo. Sin embargo, el objetivo del estudio no era medir su asociación con asma, sino observar como influían sobre la hiperreactividad bronquial otros factores no médicos.

**SIIC: ¿Qué nuevos estudios planea realizar su grupo sobre este tema, o cuáles considera que deberían desarrollarse?**

R.M.B.M.: Actualmente, se están realizando las fases II y III del Estudio ISAAC. Los objetivos de la fase II son confirmar mediante medidas objetivas que la diferencia de prevalencia de asma entre las ciudades de la costa y del interior de España es real, utilizando mediciones objetivas de alergia y de hiperreactividad bronquial; y establecer si esta diferencia, en caso de existir, se encuentra tanto en el asma como en la alergia. Además, se tratará de explicar estas diferencias a través de la diferente exposición a alérgenos.

Para la fase III, el objetivo general es estimar la prevalencia y gravedad del asma, rinitis alérgica, y eccema atópico en la población escolar de Barcelona, y valorar los cambios con respecto a la situación de 1994. Los objetivos específicos incluyen determinar la prevalencia y gravedad del asma, rinitis alérgica, y eccema atópico en la población escolar de Barcelona de 6 a 7 años y 13 a 14 años, detectar factores de riesgo de dichas enfermedades alérgicas, y confirmar aquellos factores de riesgo detectados en la fase I del estudio ISAAC en Barcelona.

*El trabajo de la doctora Busquets Monge muestra que existen factores medioambientales que influyen en las pruebas de hiperreactividad bronquial en los niños; estos factores locales explicarían las diferencias observadas entre distintos estudios.*