

Niveles de subclases de IgG en la patología alérgica respiratoria infantil

Y. Franco Marco and J.M. Pérez González^a

Unidad de Alergia. Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza. ^aDepartamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Spain.

RESUMEN

Objetivos: Valorar la existencia de alteraciones inmunológicas, referidas a las subclases de IgG, en la patología alérgica respiratoria en la infancia.

Material y métodos: Se trata de un estudio prospectivo, en el que se comparan los niveles de las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 en una muestra de pacientes con enfermedad respiratoria alérgica (n = 169) y un grupo control (n = 130) con edades comprendidas entre un mes y 13 años. El análisis estadístico comprende una estadística descriptiva y una estadística comparativa realizando comparación de medias entre ambos grupos, según el test de Welch y el test de Student.

Resultados: La tasa media de IgG1 en el grupo con patología respiratoria alérgica es de 578,1 mg/dl y de 632,78 mg/dl en el grupo control. La tasa media de IgG2 en el grupo con patología respiratoria alérgica es de 106,12 mg/dl y de 142,38 mg/dl en el grupo control. La tasa media de IgG3 en el grupo con patología respiratoria alérgica es de 53,73 mg/dl y de 63,78 mg/dl en el grupo control. Los niños

con patología respiratoria alérgica tienen niveles de subclases IgG1, IgG2, IgG3 significativamente disminuidos con respecto al grupo control ($p < 0,001$). La tasa media de IgG4 en el grupo con patología respiratoria alérgica es de 25,86 mg/dl y de 13,89 mg/dl en el grupo control. Los niños con patología respiratoria alérgica tienen niveles de IgG4 significativamente elevados respecto al grupo control ($p < 0,001$).

Conclusiones: Los hallazgos obtenidos sugieren que en los procesos alérgicos respiratorios existe una relación con las alteraciones de los niveles de las subclases de IgG, así como una alteración madurativa en la respuesta inmune respecto a las subclases IgG1, IgG2, IgG3. Las valoraciones de los niveles de dichas inmunoglobulinas pueden ser útiles en el diagnóstico de los procesos alérgicos.

Palabras clave: Subclases de IgG. Alergia respiratoria.

The levels of IgG subclasses in respiratory allergic pathology in the childhood

SUMMARY

Objectives: To assess the existence of immunologic alterations, referring to IgG subclasses, in the respiratory allergic pathology in the childhood.

Material and methods: This is a prospective study that compares the IgG subclasses levels in a sample of patient with allergic breathing illness (n = 169) and a group control (n = 130) with ages

Correspondence:

Dra. Y. Franco Marco
Vicente Berdusán, 44, 4.º B
50010 Zaragoza. Spain.
Tel: 976 340 828

range from one month to 13 years old. The statistical analysis includes a descriptive statistic and a comparative statistic carrying out comparison of means between both groups with the Welch test and the Student's T test.

Results: The mean rate of IgG1 in the group with breathing allergic pathology being of 578,1 mg/dl and in the control group, being of 632,78 mg/dl. The mean rate of IgG2 in the group with breathing allergic pathology being of 106,12 mg/dl and in the control group, being of 142,38 mg/dl. The mean rate of IgG3 in the group with breathing allergic pathology being of 53,73 mg/dl and in the control group, being of 63,78 mg/dl. The children with breathing allergic pathology have significantly decreased IgG1, IgG2, IgG3 levels in comparison to the control group ($p < 0,001$). The mean rate of IgG4 in the group with breathing allergic pathology being of 25,86 mg/dl and in the control group, being of 13,89 mg/dl. The children with breathing allergic pathology have significantly elevated IgG4 levels in comparison to the control group ($p < 0,001$).

Conclusions: The findings obtained suggest that an relation exists in the breathing allergic processes with the IgG subclasses levels disturbances and also that there is an alteration of the immune response maturation in relation to subclasses IgG1, IgG2, IgG3. The valuation of the levels of these immunoglobulins can be useful in the pathogenic diagnosis of the allergic processes.

Key words: IgG subclasses. Respiratory allergy.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado las enfermedades alérgicas comunes entre los seis grupos de enfermedades que con más frecuencia afectan a la población mundial. En el futuro se espera un incremento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas calculándose que para el año 2015 un 50 % de la población de los países desarrollados presentará algún problema alérgico¹⁻³.

En la edad infantil, la prevalencia de estas enfermedades ha experimentado un incremento notable situándose en la actualidad entre un 10-15 %. Los problemas alérgicos están pues, adquiriendo una importancia relevante, siendo cada vez mayor el número de enfermos^{1,2,4}.

La forma clínica de presentación más frecuente es la respiratoria, considerándose el asma como la

enfermedad crónica más frecuente en la edad infantil, siendo uno de los principales motivos de consulta y, tras la rinitis, la segunda enfermedad más estudiada en las consultas de Alergología. En el momento actual se calcula que el asma afecta aproximadamente al 35 % de la población alérgica española^{1,4-7}.

Las enfermedades alérgicas se pueden considerar como entidades nosológicas debidas a una reacción inmunológica dirigida contra una sustancia extraña no infecciosa. Definen diferentes formas de respuesta exagerada del sistema inmune frente a sustancias externas con capacidad antigénica (alergenos). Estas respuestas exageradas que se producen en las reacciones de hipersensibilidad, están mediadas por anticuerpos (IgE, IgG, IgA, IgM), otras veces por células (linfocitos, leucocitos) y otras por complejos inmunes^{8,9}. Así pues, estos procesos pueden ser estudiados en el contexto de los mecanismos de defensa del organismo, destacando así la existencia de aspectos de la inmunidad que tienen relación con la patogenia de las enfermedades alérgicas.

Con este trabajo queremos conocer la función que desempeñan las inmunoglobulinas IgG y sus subclases, en el mecanismo inmunológico de las enfermedades alérgicas.

La IgG es la inmunoglobulina sérica más abundante, representando el 80 % del total de las inmunoglobulinas séricas. Se distinguen cuatro subclases que se diferencian por poseer una estructura antigénica y una concentración sérica relativa distinta para cada subclase: el 60-70 % del total es IgG1, la IgG2 el 14-20 %, la IgG3 el 4-8 %, y la IgG4 el 2-6 %⁸⁻¹¹. Además cada subclase posee unas propiedades diferentes, siendo la IgG1 y la IgG3 las que principalmente fijan el complemento y se dirigen contra antígenos proteicos, la IgG2 se sintetiza principalmente como respuesta a antígenos de estructura polisacárida, como la cápsula de *Haemophilus Influenzae* tipo B, neumococo o meningococo; y la IgG4 se considera relacionada con las reacciones alérgicas por su capacidad de provocar la liberación de mediadores tras unirse a mastocitos y basófilos⁸⁻¹⁵.

La importancia de la relación entre las alteraciones de los niveles séricos de estas subclases con los problemas alérgicos, es uno de los temas de mayor controversia en los últimos años^{1,3-6}, que se viene estudiando desde finales de los años 1960 y principios de 1970^{11,16}. Por ello, se ha diseñado este estudio prospectivo con el objetivo de valorar los niveles séricos de las subclases de IgG en una población de pacientes con enfermedad alérgica respiratoria, en comparación con un grupo control de niños sanos,

en la búsqueda de diferencias que puedan resultar significativas y destacar aquellos aspectos de la inmunidad que ayuden al diagnóstico patogénico de los procesos alérgicos en la edad pediátrica, con el interés de que la infancia es la época ofrece un momento ideal para poder llegar a un diagnóstico precoz que nos permita realizar una prevención y un tratamiento adecuado que les lleve una buena calidad de vida en la edad adulta^{6,7}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material

Estudio prospectivo, transversal, observacional realizado en la Policlínica de Alergología del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza y en centros de Atención Primaria de Zaragoza. Se han estudiado dos muestras poblacionales de niños cuyas edades estaban comprendidas entre un mes de vida y 13 años:

Grupo pacientes

Constituido por niños con signos y síntomas de enfermedad alérgica respiratoria y diagnóstico de hipersensibilidad a alérgenos inhalados y/o alimenticios (n = 169) elegidos al azar entre aquellos que han sido atendidos por primera vez en la Policlínica de Alergología del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, enviados para descartar problemas alérgicos. Eran varones 98 (58 %) y mujeres 71 (42 %). Se obtuvo el permiso paterno por escrito en todos los casos, al ser incluidos los niños en el estudio.

Grupo control

Constituido por niños, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad alérgica, elegidos al azar entre los que habían acudido a las consultas de pediatría de atención primaria para realizar exámenes de salud (n = 130). Por sexos, 68 son varones (52,3 %) y 62 son mujeres (47,7 %). También en este caso se obtuvo el permiso paterno escrito previo a la inclusión de los niños en el estudio.

Ningún niño, tanto de los que constituyen grupo de pacientes como de los que constituyen la serie control ha sido previamente estudiado de problemas alérgicos, ni ha recibido inmunoterapia, ni presentaba proceso infeccioso actual o 15 días antes de realizar el estudio.

Métodos

Selección de los pacientes

Para llegar al diagnóstico de enfermedad alérgica por hipersensibilidad se realizó en la primera visita la anamnesis recogiendo signos y síntomas relacionados con procesos alérgicos respiratorios, exploración física, cribaje analítico en sangre, *prick test* y RAST complementario.

En la historia clínica se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, sintomatología característica (asma, rinitis, rinoconjuntivitis, tos, catarros de repetición...), estudios previos de alergia, infecciones actuales o en 15 días previos a la consulta y la valoración de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 sérica.

En cuanto al padecimiento de procesos infecciosos actuales o 15 días antes de la consulta y estudios previos de alergia, se interrogó en primer lugar, puesto que la respuesta afirmativa es excluyente para el estudio.

En el grupo problema se incluyeron niños con signos y síntomas relacionados con los procesos alérgicos respiratorios, con pruebas cutáneas (*prick*) positivas y RAST a alimentos y/o neumoalérgenos también positivo y con una IgE total con cifras iguales o superiores a 100 U/ml, considerada en la bibliografía como valor límite para separar los individuos atópicos de los no atópicos, teniendo en cuenta que existe una variación de los niveles de IgE sérica con la edad¹⁷.

Se excluyeron todos los niños que aun presentando síntomas característicos de alergia respiratoria, no pudo demostrarse con las pruebas complementarias.

En el grupo control se incluyeron niños sin signos ni síntomas de enfermedad de tipo alérgico, excluyéndose aquellos en los que existía algún antecedente familiar o personal de alergia.

Criterios de exclusión en ambos grupos fueron:

- Padecer enfermedad crónica de cualquier tipo.
- Presentar algún proceso infeccioso agudo o de evolución previa de 15 días.
- Presentar VSG > 10 mm/h.
- Haber recibido inmunoterapia previa.
- La realización de algún estudio alérgico previo.

El tamaño muestral resultante queda definido tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión comentados de recogida durante un período de 18 meses.

Los parámetros inmunológicos que se van a tener en cuenta en el estudio son las subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 séricas.

Exámenes complementarios

Diagnóstico de enfermedad alérgica IgE dependiente:

1. IgE total^{18,17,18,19}. Realizado mediante radioinmunoanálisis, tanto en el grupo control como en el grupo problema (pacientes). Los resultados se expresan en unidades internacionales por mililitro (UI/ml).

2. Pruebas cutáneas (*prick test*). Se han utilizado los antígenos de laboratorios Dome, realizándose la prueba en la cara anterior del antebrazo (que no presentara ninguna lesión en piel), con una lanceta. Control positivo de histamina (1/100 = 10 mg/ml) y negativo con suero fisiológico¹⁷⁻¹⁹. Se utilizaron los siguientes alérgenos: neuroalérgenos: gramíneas, árboles, malezas, epitelios animales, ácaros y hongos; trofoalérgenos: huevo, leche de vaca, pescado, leguminosas, frutas y frutos secos.

Lectura de las pruebas a los 15 min, valorándose de la siguiente forma:

- Negativas.
- Positivas, valoradas respecto a la histamina, con la que se obtiene una pápula de unos 3-4 mm, valorada como +++.

Con este criterio se valoró: pápula = histamina +++; pápula > histamina o con seudópodos ++++; pápula < histamina 2-3 mm ++; pápula < histamina 1-2 mm +.

La valoración se repitió a las 6 y 24 h, para controlar la aparición de reacciones tardías. Para realizar estas pruebas se suspendieron los tratamientos con antihistamínicos con una antelación mínima de 10 días.

3. Radioalergoinmunoabsorción (RAST)¹⁷⁻¹⁹. Es un método de valoración de anticuerpos IgE específicos, que se ha solicitado según la positividad encontrada en los test cutáneos que se habían realizado previamente. El método de referencia utilizado es el de Pharmacia. La radioalergoinmunoabsorción es una técnica de radioinmunoensayo. Para la IgE específica, valores iguales o superiores a 0,35 kU/l, traducen concentraciones progresivas de anticuerpos específicos contra un determinado alérgeno. Valores inferiores a 0,35 kU/l traducen la ausencia o la indetectabilidad de anticuerpos específicos contra un alérgeno, motivo por el cual se ha considerado como positivo todo aquel que sobrepase estos límites¹⁷.

Subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Se valoraron en ambos grupos del estudio, mediante la técnica de inmunodifusión radial^{17,18}. En una placa de agarosa se enfrentan el suero del enfermo con el antígeno, y difunde formando un arco de precipitación en cuanto alcanza la equivalencia. El área del anillo es proporcional

a la concentración de anticuerpo. La valoración se hace comparando con una estándar de concentración conocida. Una vez leídos los anillos se trasladan sus lecturas a una tabla conversora para cada inmunoglobulina dándose el resultado final en mg/dl.

Análisis estadístico

Se ha realizado la *estadística descriptiva* de cada una de las variables cuantitativas en cada uno de los grupos, obteniendo la media, mediana, moda, mínimo, máximo, desviación estándar, número de observaciones, realización de intervalos, frecuencia absoluta, frecuencia relativa y porcentaje.

La *estadística comparativa* de la variable cuantitativa estudiada entre los dos grupos se ha realizado comparando las medias para muestras independientes según el test de Welch, que une una buena potencia con una facilidad relativa de cálculos. Además en el caso de que fueran las varianzas iguales y existiera significación estadística entre las medias, se ha confirmado el resultado aplicando el test de Student. La significación mínima aceptada en el cálculo estadístico fue del 95 % ($p < 0,05$). Se ha utilizado: Microsoft Acces 2000 como base de datos y SPSS 8.0 para el estudio estadístico.

RESULTADOS

Los resultados estrictos (estadística descriptiva) de la valoración de las distintas inmunoglobulinas, han sido los siguientes:

Grupo Control

IgG1: En la tabla I se recogen las distintas frecuencias de la subclase IgG1 en la población control. El valor medio es de 632,78 mg/dl y la desviación estándar de 109,76 mg/dl. El intervalo con una mayor frecuencia es aquel en el que las cifras de esta inmunoglobulina van desde 601-700 mg/dl, siguiéndole en importancia el intervalo anterior y el posterior. La figura 1 muestra la distribución de esta subclase en estos niños según los diferentes intervalos. En la tabla II figura la media de esta inmunoglobulina, por grupos de edad.

IgG2: en la tabla III están recogidas las diferentes frecuencias de esta inmunoglobulina; los intervalos en los que se encuentran más casos están en las cifras comprendidas entre 101-125 mg/dl y el de 126-150 mg/dl. La media es de 142,38 mg/dl y la desviación estándar de 51,13 mg/dl. La representación gráfica de la distribución se encuentra en la

Tabla I

IgG1 sérica en el grupo control y en el grupo alérgico

Intervalo IgG1 en mg/dl	Frecuencia absoluta controles	Porcentaje controles	Frecuencia absoluta alérgicos	Porcentaje alérgicos
≤ 300	0	0	2	1,2
301-400	3	2,3	11	6,5
401-500	13	10	31	18,3
501-600	31	23,8	55	32,5
601-700	49	37,7	38	22,5
701-800	25	19,2	25	14,8
801-900	7	5,4	6	3,6
> 901	2	1,5	1	0,6
Total	130	100	169	100

Tabla II

Media de subclases por grupos de edad en el grupo control

Edades	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
0-2	572,45	124,90	56,10	9,69
3-5	623,26	136,42	57,90	13,58
6-8	685,15	149,04	72,04	16,92
≥ 9	711,54	178,54	78,08	19,58

figura 2. En la tabla II se recoge el valor medio en los distintos grupos de edad.

IgG3: En la tabla IV se exponen las frecuencias de esta inmunoglobulina, siendo el intervalo en el que

Tabla III

IgG2 en el grupo control y en el grupo de alérgicos

Intervalo IgG2 en mg/dl	Frecuencia absoluta controles	Porcentaje controles	Frecuencia absoluta alérgicos	Porcentaje alérgicos
0-25	0	0	6	3,6
26-50	0	0	6	3,6
51-75	6	4,6	34	20,1
76-100	11	8,5	44	26
101-125	36	27,7	26	15,4
126-150	35	26,9	25	14,8
151-175	17	13,1	13	7,7
176-200	17	13,1	8	4,7
201-225	3	2,3	4	2,4
226-250	0	0	2	1,2
251-275	3	2,3	0	0
276-300	1	0,8	1	0,6
> 300	1	0,8	0	0
Total	130	100	169	100

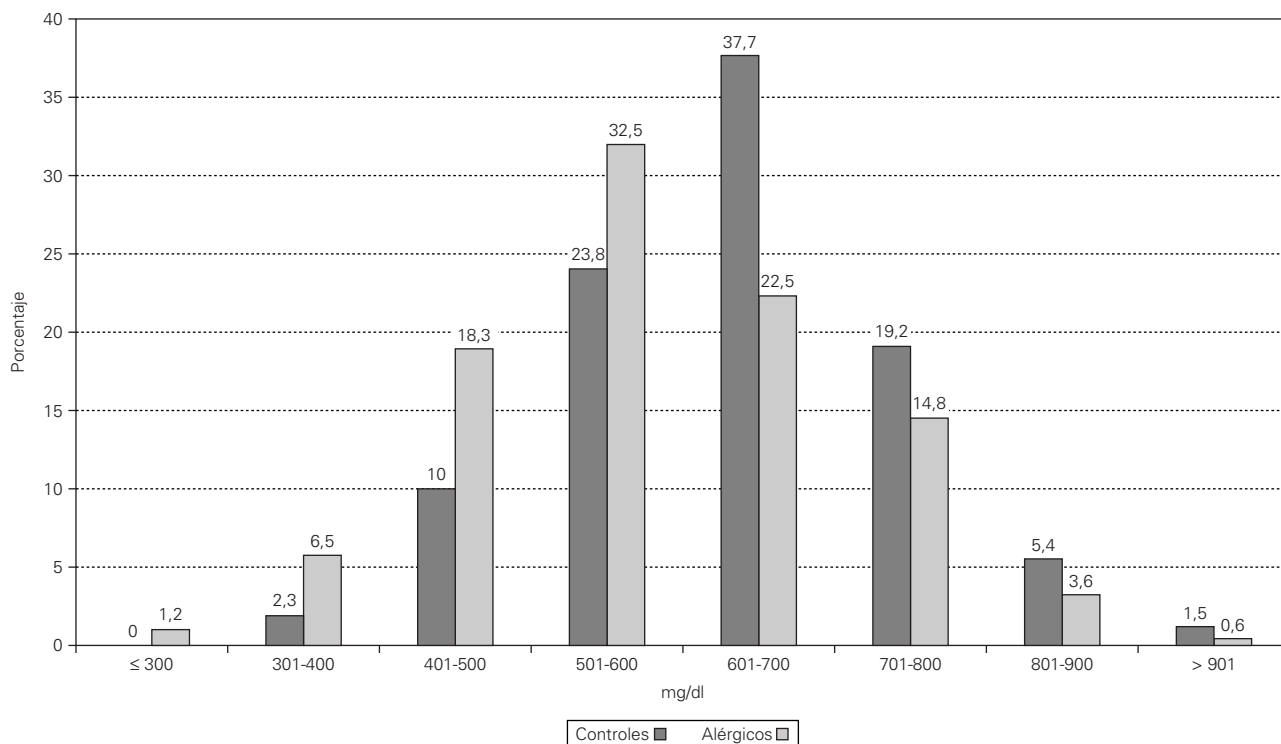


Figura 1.—Distribución de la subclase IgG1 en el grupo control y en el grupo con patología alérgica.

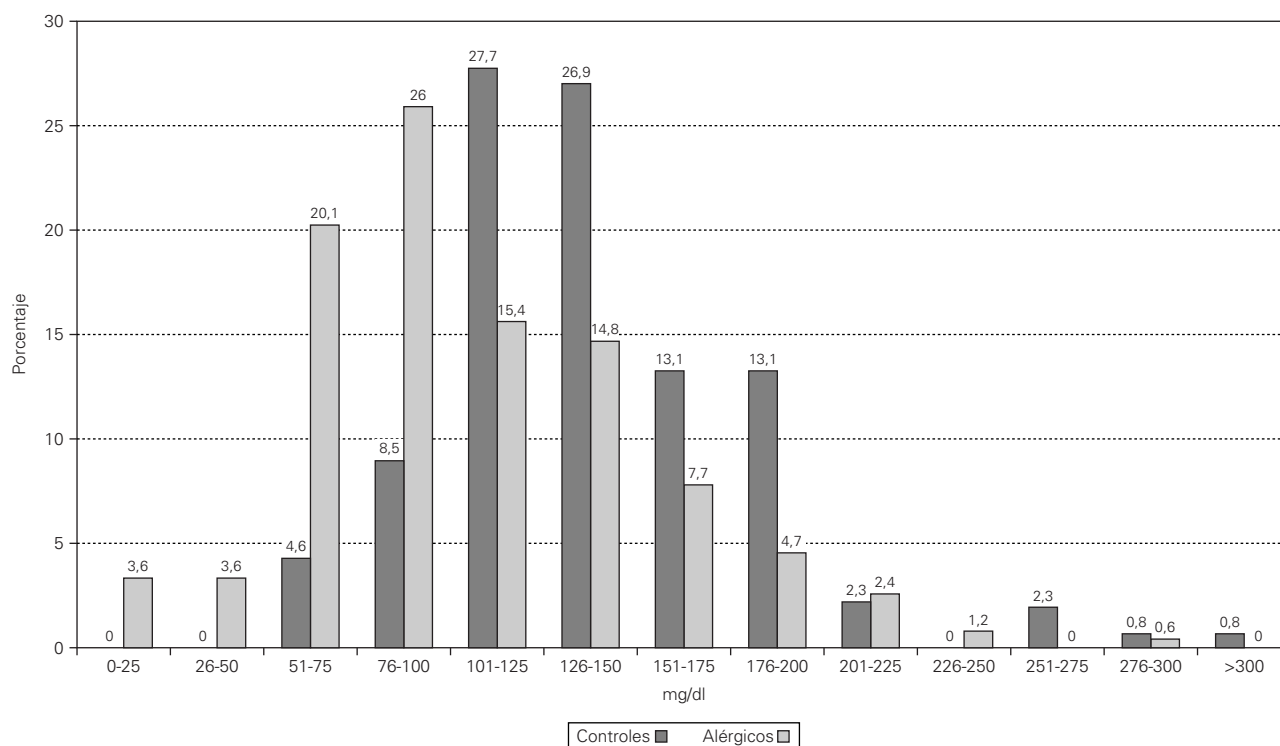


Figura 2.—Distribución de la subclase IgG2 en el grupo control y en el grupo con patología alérgica.

hay mayor número de casos, el de 61-70 mg/dl, siguiéndole en importancia los intervalos anterior y posterior. La media es de 63,78 mg/dl y la desviación estándar de 17,23 mg/dl. La figura 3 expresa la distribución de esta subclase, viendo una ascensión progresiva desde el tercer intervalo, hasta alcanzar el máximo en el sexto intervalo, para ya descender progresivamente. La tabla II recoge la media de esta inmunoglobulina por grupos de edad.

IgG4: la media de IgG4 en el grupo control es de 13,89 mg/dl y la desviación estándar es de 7,18 mg/dl. En la tabla V están recogidas las frecuencias, siendo los dos primeros los intervalos con las frecuencias más elevadas, con un máximo de 40 mg/dl. En la figura 4 se representan gráficamente esos valores, donde hay que destacar que son los primeros intervalos con cifras comprendidas entre 0-20 mg/dl en los que se encuentra la mayor parte de la población control. En la tabla II figura la media de IgG4 por grupos de edad.

Grupo pacientes

IgG1: La media de IgG1 en este grupo con clínica alérgica es de 578,1 mg/dl y la desviación estándar es de 128,18 mg/dl. En la tabla I pueden verse las

Tabla IV

IgG3 en el grupo control y en el grupo de alérgicos

Intervalo IgG3 en mg/dl	Frecuencia absoluta controles	Porcentaje controles	Frecuencia absoluta alérgicos	Porcentaje alérgicos
11-20	1	0,8	7	4,1
21-30	2	1,5	19	11,2
31-40	7	5,4	15	8,9
41-50	21	16,2	33	19,5
51-60	24	18,5	35	20,7
61-70	29	22,3	32	18,9
71-80	24	18,5	15	8,9
81-90	14	10,8	7	4,1
91-100	6	4,6	3	1,8
101-110	2	1,5	1	0,6
111-120	0	0	1	0,6
> 120		00	1	0,6
Total	130	100	169	100

distintas frecuencias en este grupo de niños. El intervalo con mayor número de casos es el central, con cifras de 501-600 mg/dl, siguiéndole en frecuencia los intervalos inmediatamente anterior y posterior. En la figura 1 están representados los porcentajes de la

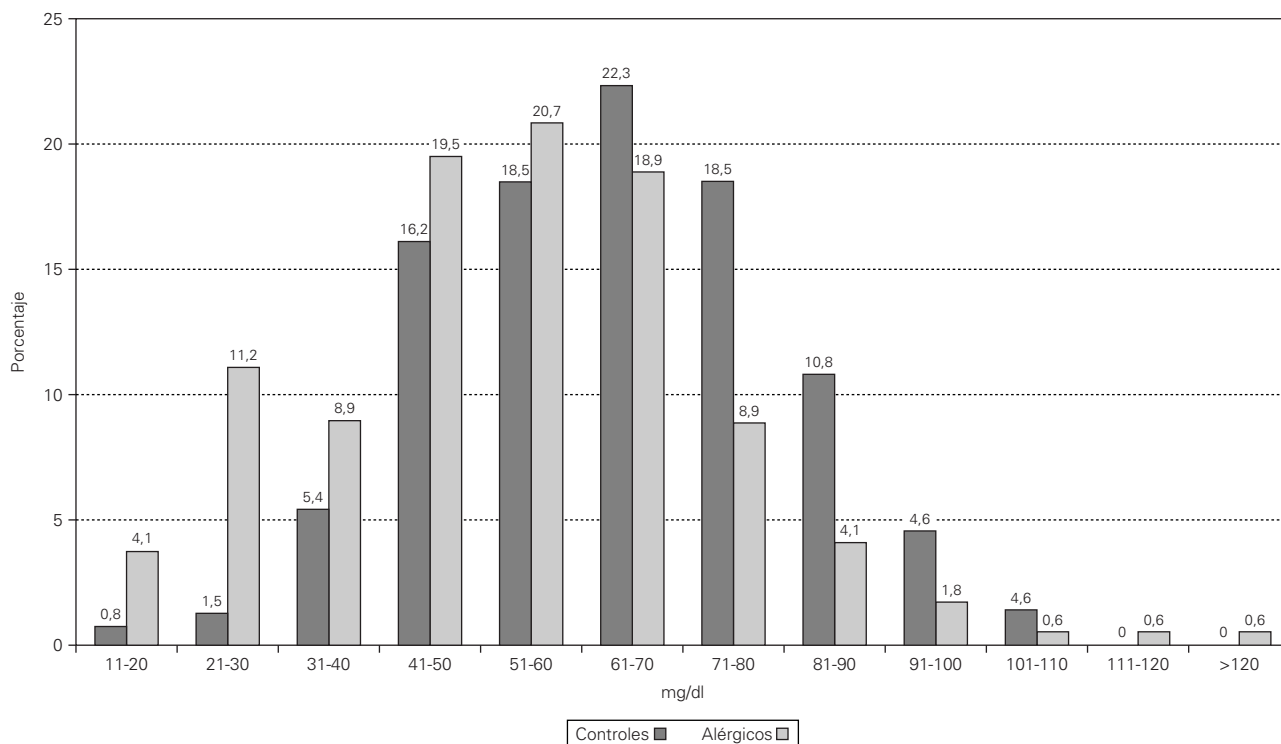


Figura 3.—Distribución de la subclase IgG3 en el grupo control y en el grupo con patología alérgica.

Tabla V

IgG4 en el grupo control y en el grupo de alérgicos

Intervalo IgG4 en mg/dl	Frecuencia absoluta controles	Porcentaje controles	Frecuencia absoluta alérgicos	Porcentaje alérgicos
0-10	48	36,9	42	24,9
11-20	57	43,8	35	20,7
21-30	23	17,7	38	22,5
31-40	2	1,5	26	15,4
41-50	0	0	10	5,9
51-60	0	0	7	4,1
61-70	0	0	3	1,8
71-80	0	0	2	1,2
81-90	0	0	2	1,2
91-100	0	0	2	1,2
101-110	0	0	0	0
111-120	0	0	2	1,2
Total	130	100	169	100

IgG1 en la población afecta de problemas respiratorios. En la tabla VI se recogen los valores medios de esta inmunoglobulina por grupos de edad.

IgG2: La media de esta inmunoglobulina en este grupo es de 106,12 mg/dl y la desviación estándar de

49,11 mg/dl, estando las frecuencias recogidas en la tabla III. El intervalo en el que aparecen más casos es el de las cifras comprendidas entre 76-100 mg/dl, siguiéndole en frecuencia el intervalo anterior. La representación gráfica de los porcentajes se evidencia en la figura 2. En la tabla VI se expone la media de esta inmunoglobulina por grupos de edad.

IgG3: La distribución de las frecuencias de IgG3 en niños con patología respiratoria se recogen en la tabla IV. Los intervalos con mayores frecuencias son los que van desde 41 mg/dl a 70 mg/dl. La media es de 53,73 mg/dl y la desviación estándar de 23,29 mg/dl; los intervalos con mayores porcentajes están representados gráficamente en la figura 3. En la tabla VI están los valores medios de IgG3 por grupos de edad.

IgG4: En este grupo la media es de 25,86 mg/dl y la desviación estándar de 21,54 mg/dl. En la tabla V se muestran las distintas frecuencias de la subclase IgG4 en niños con clínica respiratoria. El intervalo con mayor número de casos es el primero que comprende de 0-10 mg/dl para luego ir disminuyendo lenta y progresivamente a partir del cuarto intervalo entre 31-40 mg/dl. Destaca, que el último intervalo de esta inmunoglobulina alcanza cifras de 120 mg/dl. En la figura 4 se representan los porcentajes de la subclase IgG4 en la población de niños con patología respira-

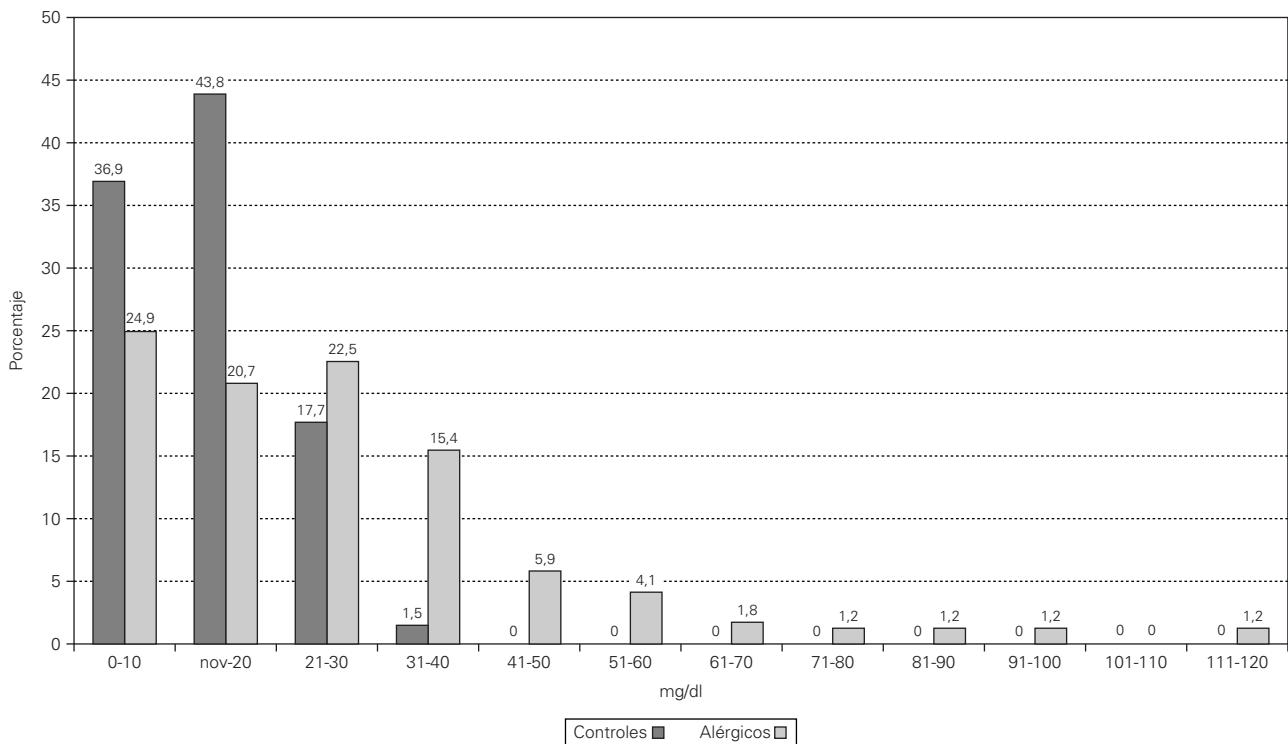


Figura 4.—Distribución de la subclase IgG4 en el grupo control y en el grupo con patología alérgica.

toria. En la tabla VI se recogen los valores medios por grupos de edad.

Los resultados de la valoración de las inmunoglobulinas, permiten la siguiente comparación (estadística comparativa).

IgG1: Se ha realizado la comparación de medias para muestras independientes entre el grupo control cuya media de IgG1 es de 632,78 mg/dl y el grupo con patología alérgica respiratoria, cuya media es de 578,1 mg/dl obteniendo como resultado que en los pacientes con clínica alérgica la IgG1 está disminuida con respecto al grupo control, con una diferencia de 54,68 mg/dl, lo que es estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

La curva correspondiente a la población problema con clínica respiratoria (fig. 5) está desviada hacia la izquierda respecto a la curva correspondiente a la población control, lo que indica que los niños con problemas respiratorios presentan unas cifras menores de IgG1 que los niños sanos.

IgG2: Se comparan las cifras medias para muestras independientes entre el grupo control, cuya media es de 142,38 mg/dl y el grupo con patología respiratoria cuya media es de 106,12 mg/dl obteniendo como resultados que los pacientes con problemas alérgicos

Tabla VI
Media de subclases por grupos de edad en el grupo de alérgicos

Edades	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
0-2	496,40	68,53	50,56	22,51
3-5	591,49	86,59	50,65	23,88
6-8	570,31	127,28	54,92	29,19
≥ 9	654,63	150,32	59,71	28,80

presentan unos valores de IgG2 disminuidos respecto al grupo control, con una diferencia de 36,26 mg/dl, que es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Esto está representado en la figura 6 en donde destaca que la curva correspondiente a la población problema con clínica respiratoria está desviada hacia la izquierda respecto a la correspondiente a la población control, indicando que los niños con problemas respiratorios presentan unas cifras de IgG2 menores que los niños del grupo control.

IgG3: Al realizar la comparación de medias de esta subclase entre el grupo control con media de 63,78 mg/dl y el grupo de patología respiratoria con media de 53,73 mg/dl se observa que los pacientes con

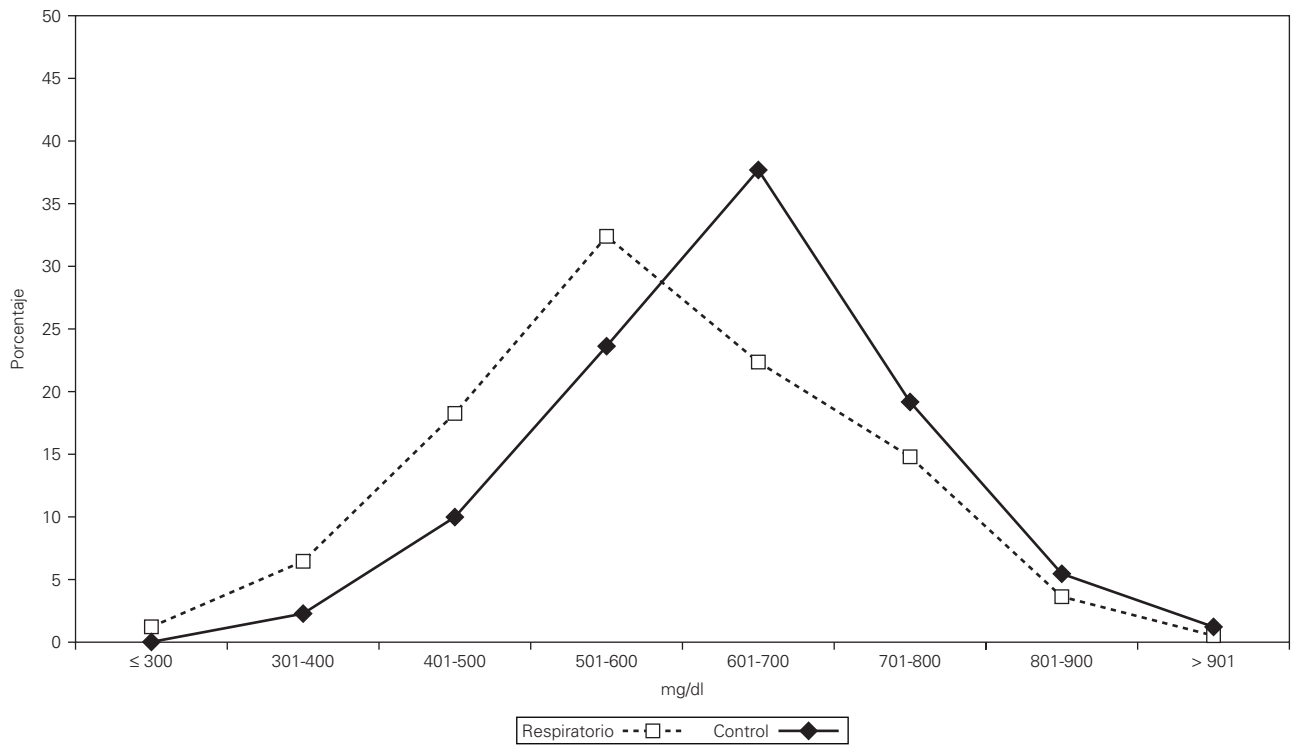


Figura 5.—Comparación de la subclase IgG1 en ambos grupos de estudio.

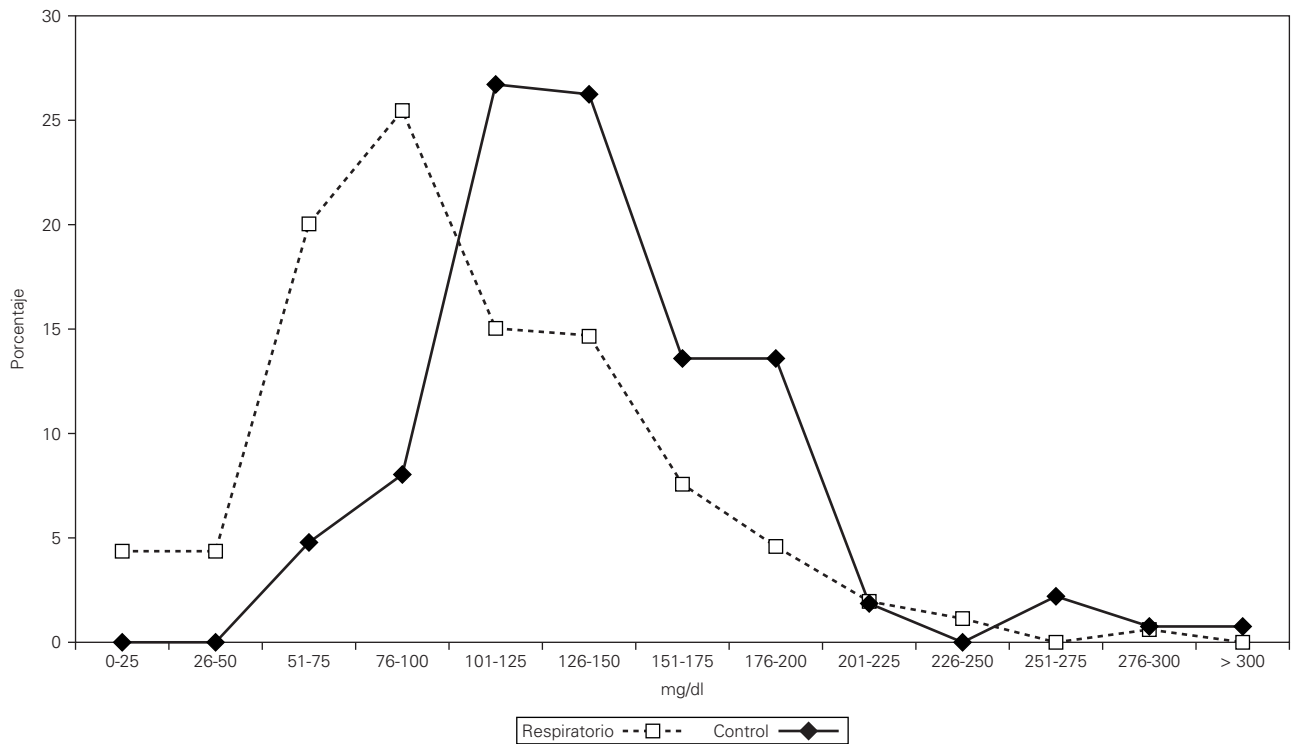


Figura 6.—Comparación de la subclase IgG2 en ambos grupos de estudio.

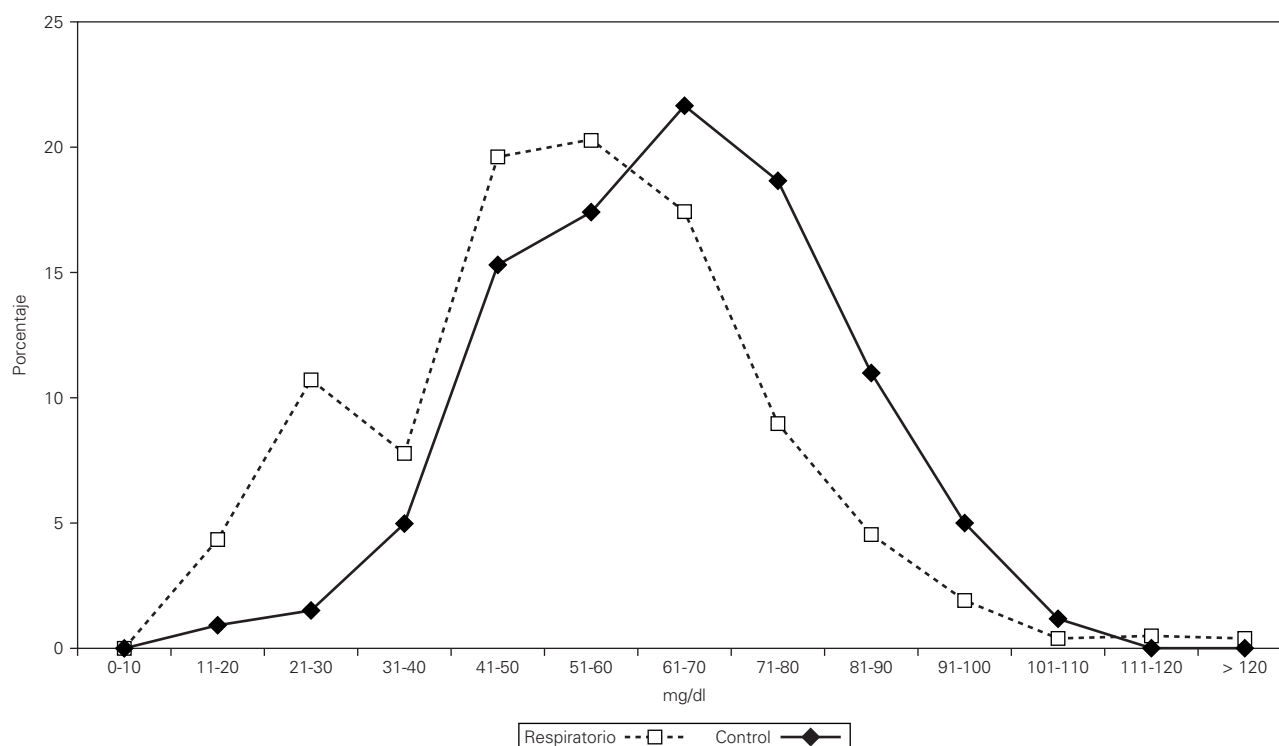


Figura 7.—Comparación de la subclase IgG3 en ambos grupos de estudio.

problemas alérgicos presentan una disminución de IgG3 respecto al grupo control, con una diferencia de 10,05 mg/dl, siendo estadísticamente significativa para una $p < 0,001$.

En la figura 7 está representada la curva correspondiente a la población problema con clínica respiratoria, destacando que está desviada hacia la izquierda respecto a la curva correspondiente a la población control, lo que indica que los niños con problemas respiratorios presentan unas cifras de IgG3 menores que los del grupo control.

IgG4: Al realizar la comparación de las cifras medias para muestras independientes entre el grupo control cuya media es 13,89 mg/dl y el grupo con patología respiratoria cuya media es 25,86 mg/dl, se pone en evidencia que contrariamente a lo que ocurre al comparar los valores medios de las otras subclases, los niños con patología alérgica respiratoria tienen elevados sus valores con respecto a los del grupo control, con una diferencia de 11,9 mg/dl, que es estadísticamente significativa para una $p < 0,001$.

En la figura 8 se observa que la curva correspondiente a la población con clínica respiratoria está desviada hacia la derecha respecto a la de la población control, lo que indica que los niños con problemas respiratorios presentan unas cifras más elevadas de IgG4 que los niños del grupo control.

DISCUSIÓN

La prevalencia de las enfermedades alérgicas está aumentando de forma significativa en los últimos años, siendo cada vez más el número de niños sensibilizados. La identificación de poblaciones de riesgo es uno de los retos de la alergología actual y dado que el sistema inmune es uno de los grandes implicados en la patogenia de estas enfermedades, se han realizado trabajos en este campo en los que se adjudica un importante papel a las subclases de IgG^{1,7}.

El hallazgo de déficit de estos anticuerpos en poblaciones con enfermedades alérgicas, ha llevado a pensar, que esta disminución podría tener un importante papel en la patogenia de la alergia. Como etiología del déficit se han barajado distintas hipótesis entre las que se encuentra el hecho de haber hallado en algunos casos una delección de los genes codificadores de algunas subclases^{20,21}.

Schur¹⁶ habló por primera vez en 1968 de la existencia de una relación entre el déficit de subclases y distintas enfermedades, entre las que se encuentran:

1. Infecciones de repetición, sobre todo del tracto respiratorio, atribuido principalmente al déficit de

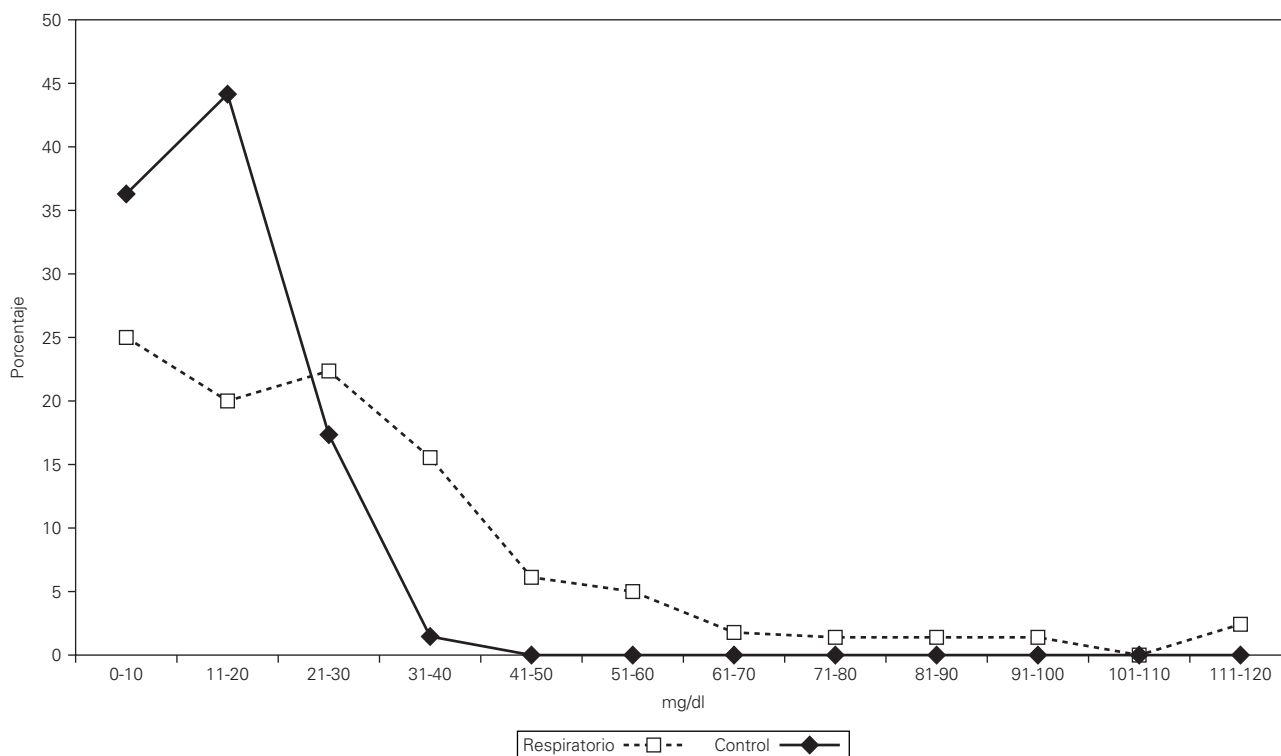


Figura 8.—Comparación de la subclase IgG4 en ambos grupos de estudio.

IgG2 por su implicación en la respuesta ante antígenos capsulares de gérmenes. También se relaciona con inmunodeficiencias, con enfermedades autoinmunes e incluso con procesos neurológicos, como la epilepsia intratable de la infancia, que cede cuando el tratamiento se realiza con la administración de inmunoglobulinas intravenosas^{8,15,22-26}.

2. Problemas alérgicos, apoyado por trabajos en los que se han encontrado déficit de subclases en niños con obstrucción bronquial de causa alérgica. Las inmunoglobulinas tienen su función fundamental en la defensa del organismo ante la invasión de sustancias extrañas con capacidad antigénica y por ello, este déficit podría desempeñar un importante papel en la patogenia de la enfermedad atópica, ya que al no producirse la eliminación de antígenos extraños, éstos pueden unirse a la IgE^{9,14-16,27-29}.

Los anticuerpos IgG como respuesta a antígenos bacterianos polisacáridos reside principalmente en las subclases y el anticuerpo respuesta a virus parece también residir en algunas subclases. El fallo de una adecuada respuesta inmunológica ante procesos infecciosos, sobre todo virales, que afectan al aparato respiratorio, favorece la aparición de una marcada hiperreactividad bronquial, pudiendo provo-

car una exacerbación del asma en niños predispuestos^{13,15,22,25,26,30}.

Respecto a las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 en los niños de nuestro estudio con diagnóstico de alergia respiratoria, se han encontrado cifras significativamente disminuidas con respecto a la población control.

Existen trabajos que encuentran que un tercio de los niños asmáticos presentan déficit de subclases de IgG, sobre todo de IgG2. También se han encontrado niveles anormales de una o más subclases en niños con asma crónica grave y en niños con asma asociada a infecciones graves del tracto respiratorio; encontrándose tanto déficit aislados de subclases, como asociados a déficit de IgA^{15,30-34}.

La disminución significativa de estas subclases ha sido confirmada en otros estudios como el de Sekerel et al²⁵ que de 60 niños alérgicos encontró el 17 % de ellos con déficit de subclases, o como el de Loftus y Price²⁸ que en 82 niños con asma alérgica y 76 controles, encontraron que la IgG global, IgG1, IgG2, e IgG3 estaban significativamente disminuidas en el 34 % de los niños asmáticos, siendo la IgG2 la que estaba más baja.

En otras series, como la de Chiang et al³⁵ se encuentra un 30 % de déficit de subclases en asma alér-

gica, o la de Popa y Nagy³³ que estudian 95 pacientes con infecciones respiratorias de repetición y déficit de subclases, encontrando en un 44 % de estos pacientes, problemas atópicos.

Ferrante et al³⁶ en su revisión, encuentran que los déficit fueron descritos en 1968, y que existe una relación los mismos con problemas alérgicos en un 25 % de los casos estudiados. En otra revisión, ve la existencia de déficit de subclases en pacientes alérgicos que además tienen una elevada susceptibilidad a los procesos infecciosos, conclusión a la que llegan también otros autores en sus diferentes trabajos^{15,26,27,30-34,37,38}.

Respecto a la IgG4, hay que destacar que en la actualidad se le está adjudicando un importante papel en los procesos alérgicos al relacionarla con los basófilos circulantes, con los mastocitos y con la IgE, por su capacidad para sensibilizar a las células diana provocando la liberación de mediadores.

La importancia de la IgG4, fue descrita en 1964; y ya en 1969 se dijo que junto a la IgE existía otro anticuerpo que estaba implicado, entre las subclases de IgG. Posteriormente se demostró que los basófilos humanos en la alergia al polen eran capaces de liberar histamina, tanto con anticuerpos IgE como con anticuerpos IgG4^{8,19,27,39-41}.

Aunque en este trabajo hemos estudiado los niveles de IgG4 sérica, hay que recordar que la IgG4 puede ser específica frente a un determinado antígeno, permitiendo conocer la sensibilización al mismo como responsable de un proceso alérgico¹⁷.

Respecto a los niveles séricos de esta inmunoglobulina en los niños con diagnóstico de alergia respiratoria, al contrario que con las otras subclases, hemos encontrado unas cifras significativamente incrementadas con respecto a la población control, lo que nos indica la importancia del papel que puede desempeñar la IgG4 en los procesos de causa alérgica.

Estos resultados han sido confirmados por estudios como el de Harfast et al⁴² que encuentra también elevación significativa de IgG4 en su grupo de pacientes sensibilizados al polen de abedul o el de Kruszewski et al⁴³ en su estudio de 194 niños con alergia respiratoria que encuentra un incremento de IgG4 sérica en un 13 % de su población, no encontrando incrementos en su grupo control.

También Takagi⁴⁴ en 340 niños alérgicos al polen, encuentra que todos en los que el RAST fue positivo al polen, tenían elevada la IgG4 con respecto al grupo control.

Existen trabajos en niños con asma alérgica en los que se encuentra un aumento de IgE junto a un aumento de IgG4, como por ejemplo el de Gwynn et al⁴⁵ que encuentran en niños asmáticos un 35 % de elevaciones de IgG4 junto a un 68 % de elevaciones

de IgE, entre otros^{40,46,47}. Por otra parte Tame et al⁴⁷, Saito et al⁴⁸ y Hong et al⁴⁹ encuentran elevaciones significativas de IgG4 en pacientes con alergia respiratoria por sensibilización a ácaros. En este sentido hay más autores que en sus series han llegado también a la conclusión de que en los niños alérgicos existe un incremento significativo de la subclase IgG4 respecto a controles sanos^{27,40,41,46,50,51}.

Lo anteriormente expuesto indica que la inmunidad tiene un importante papel en la patogenia de las enfermedades alérgicas, y que aunque el papel de las subclases en el espectro de los desórdenes inmunológicos no ha podido ser todavía bien establecido, es importante profundizar en los estudios inmunológicos en los pacientes alérgicos intentando llegar así a un diagnóstico y a un tratamiento precoz.

CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en este trabajo puede concluirse que existen diversas alteraciones en la inmunidad presentes en los procesos respiratorios de causa alérgica, ya que el grupo de los pacientes estudiados presenta por un lado una disminución significativa de los niveles de las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 ($p < 0,001$) respecto a la población control, y por otro lado un incremento significativo ($p < 0,001$) de los niveles de la subclase IgG4 respecto a la población control. También podemos concluir que la valoración de los niveles de estas inmunoglobulinas en la población estudiada ayuda a diferenciar poblaciones sanas de poblaciones enfermas y que el déficit de las subclases IgG1, IgG2, IgG3 sugieren una alteración madurativa de la respuesta inmune en los pacientes con enfermedad mediada por anticuerpos reagénicos. Ahora bien, en todo momento ha de tenerse en cuenta, que las enfermedades alérgicas se rodean de multitud de factores no sólo inmunológicos, sino también genéticos y medioambientales, y por tanto, este parámetro no debe de ser considerado de forma aislada sino en el contexto de una buena historia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín MA. Enfermedades alérgicas del niño. Presente y futuro. *Pediatr Integral* 1999;4:125-6.
2. Crimi P, Minale P, Tazzer C, Zanardi S, Ciprandi G. Asthma and rhinitis in schoolchildren: the impact of allergic sensitization to aeroallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:103-6.
3. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma allergic rhinoconjunctivitis, an atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.

4. Jarvis D, Burney P. The epidemiology of the allergic disease. *Br Med J* 1998;316:607-10.
5. Jalaludin BB, Marks GB. Epidemiology of asthma in children. Who gets asthma and why?. *Aust Fam Physician* 2001;30: 109-13.
6. Gozalo F. Problemática asistencial de las enfermedades alérgicas en España: primer y segundo nivel. En: Gozalo F, Nieto A, Boquete M, Pelta R (Eds). *El Enfermo Alérgico en Atención Primaria*. 1.ª ed. Pb. Astra. Barcelona. 1992. p. 1-8.
7. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children?. Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *Br Med J* 1990;300:1306-10.
8. Brostoff J, Scadding GK, Male DK, et al. *Inmunología clínica*. Cap 1.: Introducción a las respuestas inmunitarias. Pub. Andrómaco. Madrid, 1994.
9. Shearer WT, Huston DP. The immune system. En: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, et al, (Eds). *Allergy: Principles and Practice*. San Luis: Mosby-Year Book Inc, 1993;3-21.
10. Goodman JW. Immunoglobulins I: Structure and function. *Basic and clinical immunology*. Los Altos: Lange, 1982;33-5.
11. Muñoz López F. Alergia respiratoria en la infancia y adolescencia. Capítulo 1: Bases inmunológicas de la alergia. Monografía de la Catedra de Pediatría de Barcelona. 1.ª edición. Barcelona: Doyma, 1989;3-16, cap 1.
12. Lucas AH. IgG subclass-restricted immune responses to allergens. *Semin Immunopathol*. Springer. 1990;12:385-400.
13. Shakib F, Stanworth DR. Human IgG subclasses in health and disease. A review. Part II. *Clin Lab* 1980;10:56.
14. Shelton MJ, Meek F. Serum Ig levels in children. *Aust J Med Technol* 1974;5:113-117.
15. Cataldo F, Paternostro D. IgG subclass and their clinical significance. *Minerva Pediatr* 1990;42:509-14.
16. Schur PH. IgG subclasses. A Historical perspective. *Monogr Allergy* 1988;23:1-11.
17. Larrad L, Lasierra P. Métodos diagnósticos en alergia. Técnicas "in vitro". *Pediatría Integral* 2000; Vol 6.
18. Thomson C, Kirkwood M, Lever R (Eds). *Manual de Alergia Clínica*. Técnicas diagnósticas. Barcelona: Mayo; 1990; p.38-60.
19. Gern JE, Busse W. Actualización diagnóstica y terapéutica en enfermedades alérgicas y asma. 2.ª ed. Madrid: DOYMA; 1999.
20. Urbaneck R. IgG subclasses and subclass distribution in allergic disorders. *Monogr Allergy* 1988;23:33-40.
21. Oxelius VA. Imbalanced switch of the IGHG (immunoglobulin constant heavy G chain) Gm(bfn) genes in atopic childhood asthma. *Allergy* 2000;55:1063-8.
22. Principios de inmunidad frente a la infección. En: Brostoff J, Scadding GK, Male DK, et al. *Inmunología clínica*. Cap. 22: Principio de inmunidad frente a la infección. Pub. Andrómaco. Madrid. 1994.
23. Rose NR, Mackay I. *The autoimmune disease*. Academic Press. London. 1985.
24. Newsom-Davis J. Autoimmunity in neurologic disease. *Ann Ny Acad Sci* 1988;540:25-38.
25. Sekerel BE, Saraclar Y, Sanal O, Ersoy F, Adalioglu G, Tuncer A. IgG subclasses in children with recurrent respiratory tract infections in allergy practice. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:124-7.
26. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:301-13.
27. Halpern GM. Critical evaluation of the clinical relevance of the IgG subclass assays. *Allergy Immunol* 1993;25:10-8.
28. Loftus BG, Price JF. IgG subclass deficiency in asthma. *Arch Dis Childhood*. 1988;63:1434-7.
29. Wahn U, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bauer CP. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:16-20.
30. Jiang LP, Yang XQ, Li CR, Zhang YW, Wang LJ, Shen J. Immunoglobulin G subclass deficiency in children with recurrent respiratory tract infections. *Chin Med J (Engl)*. 1991;104: 119-23.
31. Ayres JG, Thompson RA. Low IgG subclass levels in brittle asthma and in patients with exacerbations of asthma associated with respiratory infection. *Respir Med* 1997;91:464-9.
32. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;84: 194-201.
33. Popa V, Nagy SM Jr. Immediate hypersensitivity in adults with IgG deficiency and recurrent respiratory infections. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:567-73.
34. De José MI, Gonzalez de Dios J, Hernando de Larramendi C, Jimenez A, Vidal ML. IgG2 deficiency associated with recurrent pneumonia and asthma (review of an IgG subclass). *An Esp Pediatr* 1990;3:258-64.
35. Chiang BL, Lo SF, Hsieh KH. Analysis of total IgE and allergen-specific IgE antibody levels of allergic children in Taiwan. *Chung Hua* 1997;38:375-80.
36. Ferrante L, Beard LJ, Robertson DM. IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1991;2:49-62.
37. Schwartz HJ, Berger M. Intravenous gamma-globulin therapy in bronchial asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:15-8.
38. Armenaka M, Grizzanti J, Rosenstreich DL. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgG3 levels. *Ann Allergy* 1994;72:507-14.
39. Pepys J. *Clinical aspects of immunology*. Atopy In Gell. Blackwell, Oxford. 1975;877-902.
40. Lilja G, Magnusson CG, Oman H, Johansson SG. Serum levels of IgG subclasses in relation to IgE and atopic disease in early infancy. *Clin Exp Allergy* 1990;4:407-13.
41. Gwynn CM, Smith JM, Leon GL, Stanworth DR. Role of IgG4 subclass in childhood allergy. *Lancet* 1978;1:910-1.
42. Harfast B, van Hage-Hamsten M, Lilja G. IgG subclass antibody responses to birch pollen in sibling pairs discordant for atopy. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:208-14.
43. Kruszewski J, Raczka A. Allergen-specific IgG-4 in patients with atopic diseases of the respiratory tract. *Arch Immunol Ther Exp* 1993;41:115-9.
44. Takagi M. Environment and immunological survey of sensitization with japanese cedar pollen in children. *Arerugi* 1992;41: 1540-6.
45. Gwynn CM, Smith JM, Leon GL, Stanworth DR. IgE and IgG4 subclass in atopic families. *Clin Allergy* 1979;9:119-23.
46. Jenmalm MC, Bjorksten B, Macaubas C, Holt BJ, Smallacombe TB, Holt PG. Allergen-induced cytokine secretion in relation to atopic symptoms and immunoglobulin E and immunoglobulin G subclass antibody responses. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:168-77.
47. Tame A, Sakiyama Y, Kobayashi I, Terai I, Kobayashi K. Differences in titres of IgE, IgG4 and other IgG subclass anti-Der p 2 antibodies in allergic and non-allergic patients measured with recombinant allergen. *Clin Exp Allergy* 1996;26:43-9.
48. Saito C, Nishioka K, Ishii A, Ohta N, Masuda Y. IgE, IgG, and IgG4 antibody titers to fractionated house dust mite antigens in nasal allergy patients. *Acta Med Okayama* 1992;46: 93-101.
49. Hong CS, Park JW, Nahm DH. Measurement of IgE and IgG subclass antibodies to whole body antigen and two major allergens (Der fl & Der flII) of *Dermatophagoides farinae* in normal subjects and asthmatics. *Yonsei Med J* 1994;35: 453-63.
50. Nakagawa T, Nakagomi T, Hisamatsu S, Itaya H, Nakagomi O, Mizushima Y. Increased prevalence of elevated serum IgE and IgG 4 in students over a decade. *J Allergy Clin Immunol* 1996 May;97:1165-6.
51. Codina R, Arduzzo L, Lockey RF, Crisci C, Bertoya N. Sensitization to soybean hull allergens in subjects exposed to different levels of soybean dust inhalation in Argentina. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:570-6.