



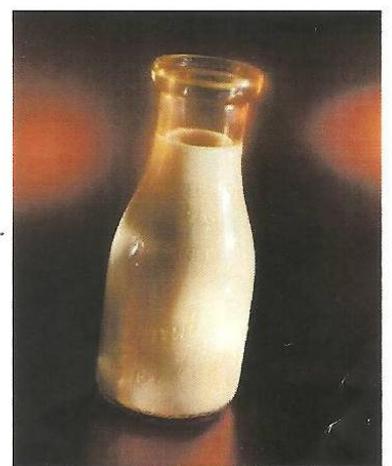
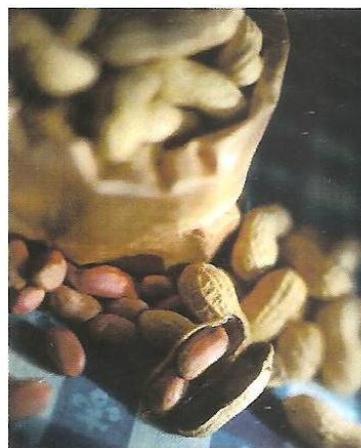
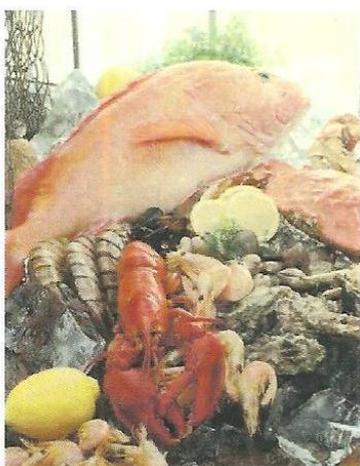
# **IgG<sub>4</sub> Y LAS ALERGIAS ALIMENTARIAS**

Por

Jay Weiss, Ph.D.

Y

Gary Kitos, Ph.D., H.C.L.D



## Introducción

Las alergias a los alimentos son cada vez más comunes pero más difíciles de determinar. En reacciones anafilácticas inmediatamente después de la ingestión, los alimentos causales son a menudo fáciles de suponer. Con síntomas menos severos y reacciones tardías, la causa puede ser mucho más difícil de determinar. La alergia por inhalación mediadas por IgE, representa sólo un veinte por ciento de reacciones alérgicas a alimentos. Por lo tanto, las reacciones alérgicas no mediadas por IgE son más comunes en pacientes reactivos a alimentos y las pruebas sólo para una patología mediada por IgE no son una estrategia viable. Las pruebas anticuerpos específicas alérgicas IgG<sub>4</sub> se han usado para ayudar a definir la causa de reacciones alérgicas para los pacientes con alergias no mediadas por IgE pero la serología IgG<sub>4</sub> no ha sido bien estudiada en esta aplicación.

## Las Respuestas y Papeles Efectores

Estudios de serología IgG han indicado que ciertas proteínas alimentarias inducen más anticuerpos IgG<sub>4</sub> que en los basados por la respuesta IgG<sub>1</sub>. Por ejemplo en un estudio, Calkhoven et al., de niños no seleccionados en Los Países Bajos, la clara de huevo, la banana, y la leche de vaca IgG<sub>4</sub> específica se sobreexpresó cuando se comparó con las respuestas de anticuerpos IgG<sub>1</sub> en los mismos niños. En estos niños, la concentración máxima de IgG<sub>4</sub> se ha visto en los grupos mayores de 3 y 5 años, lo cual es similar al estudio de Moroi, que encontró la concentración máxima en los niños de 4 a 5 años de edad. En otro estudio de adultos con enfermedad celíaca y controles con otras enfermedades gastrointestinales, todos los sujetos demostraron altas concentra-

ciones de IgG<sub>4</sub> a los componentes de leche de vaca. En general se ha demostrado que los anticuerpos IgG a los alimentos son mucho más comunes y en concentraciones más altas en pacientes con una alta permeabilidad intestinal (como por ejemplo, enfermedad celíaca, IBS o Síndrome del Intestino Irritable) y ulceración oral

que en pacientes normales. La presencia de anticuerpos IgG específica a los alimentos es una indicación de exposición y puede sugerir permeabilidad intestinal en peligro que puede ser transitoria o crónica en naturaleza.

Los anticuerpos IgG<sub>4</sub> son inducidos por exposición a largo plazo a antígenos como en la inmunoterapia y pueden formarse en el desarrollo de una respuesta IgE específica. Una de las vías de inducción de IgE específica incluye el cambio de la célula B de IgM a la producción de IgG<sub>4</sub> y potencialmente a linfocitos B que producen IgE. También se ha reportado que los anticuerpos IgG<sub>4</sub> ligan varios receptores celulares incluyendo aquellos encontrados en los basófilos. Estudios han demostrado activación basófila con anticuerpos monoclonales IgG<sub>4</sub> específica en ambos pacientes atópicos y normales. En tratamiento previo de insulina a los diabéticos la activación basófila por insulina demostró ser causada por autoanticuerpos IgG<sub>4</sub> a la insulina. Estudios con alérgenos puros de ácaros, Der p2, demostraron que IgG<sub>4</sub> y IgG<sub>1</sub> podían intensificar la liberación histamina basófila cuando la IgE está fijada a un epítope no superpuesto. Sin embargo, en ausencia de IgE, ninguno de los dos anticuerpos IgG<sub>1</sub> o IgG<sub>4</sub> pueden activar

los basófilos cuando están expuestos al mismo alérgeno. En otros informes se ha demostrado que los anticuerpos estables al calor están involucrados en respuestas anafilácticas a algunos alérgenos alimentarios con alérgenos IgG<sub>4</sub> específica presentes. En un informe los anticuerpos clonados fueron creados de un individuo que recibía inmunoterapia. Anticuerpos IgG de cada subclase estaban representados en

los clones. Tres de los clones fueron de subclase IgG<sub>4</sub> del cual uno aumentó la respuesta mediada IgE al alérgeno de abedul mientras que los otros dos no tuvieron efecto. Es más, una recombinación Fab de IgG<sub>4</sub> aumenta también la respuesta mediada IgE, indicando que el anticuerpo entero IgG<sub>4</sub> no es necesario para aumentar la reacción IgE. La IgG<sub>4</sub> parece tener funciones contradictorias, en mayor parte como protectora en la inmunoterapia y posiblemente como activadora en alergias a alimentos.

En estudios adicionales, los anticuerpos IgG<sub>4</sub> han demostrado proteger a los apicultores contra reacciones anafilácticas al veneno de las abejas. Los apicultores tienen altos niveles de IgG<sub>4</sub> específica al veneno de abeja, y su suero evita pasivamente una reacción anafiláctica en una persona sensible. La inmunoterapia de alérgenos ha demostrado inducir altas concentraciones de IgG<sub>4</sub> específica y esta asociada con síntomas de alivio<sup>9</sup>. IgG<sub>4</sub> se puede usar para determinar si los nuevos antígenos o distintas dosis son necesarias cuando la inmunoterapia no tiene éxito. Sin embargo, la presencia de IgG<sub>4</sub> en algunos pacientes con alergias alimentarias no evitó reacciones cuando las personas fueron expuestas a los alimentos causales<sup>16</sup>. La diferencia entre estas conclusiones es que el alimento es metabolizado a través de la mucosa mientras que la inmunoterapia y la inducción IgG<sub>4</sub> veneno es por exposición parenteral. Un papel protector para la IgG<sub>4</sub> es fuertemente respaldado para la inmunoterapia inhalante y de veneno. Sin embargo, la protección por IgG<sub>4</sub> no ocurre en personas con alergias alimentarias.

## Características Bioquímicas

IgG<sub>4</sub> no activa la cascada complementaria clásica y tiene algunas características químicas únicas. Se ha demostrado recientemente que intercambian las moléculas medias de anticuerpos con otros anticuerpos IgG<sub>4</sub>. Las inmunoglobulinas están compuestas de dos cadenas idénticas pesadas con dos cadenas ligeras idénticas y están organizadas con cada cadena pesada asociada con una cadena ligera formando una molécula media. La molécula entera es dos moléculas medias idénticas unidas juntas por un enlace bisulfuro. Para las moléculas IgG<sub>4</sub> se ha demostrado que las moléculas enteras pueden intercambiar moléculas medias y convertirse en anticuerpos híbridos bajo ciertas

condiciones fisiológicas. De hecho se ha demostrado que los anticuerpos IgG<sub>4</sub> con especificidad a dos distintos antígenos, anticuerpos bioespecíficos, pueden encontrarse en el suero humano. Esto ayuda a explicar una de las características únicas de la IgG<sub>4</sub> la inhabilidad para precipitar el antígeno. Con los anticuerpos bioespecíficos no debe esperarse que ocurra una precipitación. Los anticuerpos IgG<sub>4</sub> surgen después de una larga exposición y pueden servir para ayudar a evitar respuestas inflamatorias de antígenos a los cuales tiene exposición crónica por su habilidad para intercambiar moléculas medias y evitar una precipitación.

## Mastocitos

De acuerdo al estudio de Malbec y Daëron los mastocitos tienen receptores IgG que bien se sabe son heterogéneos. Los mastocitos maduran de manera diferente en varios tejidos debido a la señal local. Se ha demostrado que los mastocitos derivados de la médula ósea son inmaduros y contienen ambos receptores activadores e inhibidores señalando receptores

IgG. Los mastocitos de tipo seroso maduran principalmente de mastocitos derivados de la médula ósea debido al factor de la célula madre señalando desde los tejidos locales. Se ha encontrado que pierden su mecanismo receptor IgG inhibitorio, haciéndolos más reactivos con los anticuerpos IgG. Los mismos mastocitos de tipo seroso pueden ser inhibidos de activación IgE por anticuerpos IgG<sub>4</sub> específica y apoyar el papel protector de IgG<sub>4</sub>. Los mastocitos de tipo seroso se encuentran en la piel, la mucosa interna del sistema respiratorio, la articulación sinovial, y el peritoneo. Otro mastocito, el mastocito mucoso madura de la médula ósea en respuesta al estímulo citocina de los linfocitos T, incluyendo IL-3, y que se encuentra en el tubo digestivo como también en la mucosa del sistema respiratorio. Se sabe muy poco sobre cómo interactúan los mastocitos de la mucosa con la IgG o IgG<sub>4</sub> aunque existe claramente potencial para la inhibición y activación de la respuesta del mastocito.

## **Identificación de Alérgenos Alimentarios**

Todos los ensayos tienen ventajas y desventajas que requieren consideración cuando se aplican en un marco de diagnóstico. Idóneamente se debe conocer las interacciones del indicador normal y la fisiología patológica. En los mejores casos, el marcador está asociado con la causa de la enfermedad. Es evidente que los anticuerpos IgE están asociados con reacciones alérgicas, pero se encuentran en personas sin alergias. Los anticuerpos IgG<sub>4</sub> no están bien correlacionados con reacciones alérgicas. Los anticuerpos IgG<sub>4</sub> están asociados con el desarrollo de respuestas IgE como se describe arriba y parecen jugar un papel en la protección de alergias como también en la exacerbación de estados alérgicos. La IgG<sub>4</sub> está estrechamente asociada con la exposición

crónica a un antígeno. Puede haber alguna relación a la ruta de exposición y la función del efector del anticuerpo. La terapia de inyección y la exposición natural animal<sup>11</sup> puede provocar más funciones protectoras que la exposición entérica tal vez no puede. También es evidente que los anticuerpos IgG<sub>4</sub> a los alimentos no son inusuales. Los anticuerpos IgG<sub>4</sub> a los alérgenos se encuentran en personas normales asintomáticas, sin embargo IgE específica puede también encontrarse en personas normales asintomáticas.

En un estudio clínico los pacientes fueron puestos a una prueba de exposición oral con alimentos y pastillas de placebo, se hicieron pruebas cutáneas en los sujetos y pruebas de IgE específica y anticuerpos IgG<sub>4</sub> a cada alimento. Veinticinco pacientes fueron seleccionados para el estudio basado en su historial que sugería alergias alimentarias. Los síntomas asociados con la ingestión de alimentos fueron: flujo nasal, urticaria, eccema, asma y diarrea. Las reacciones positivas de pruebas de provocación (o exposición) a alimentos fueron clasificadas como inmediatas o tardías y se incluyó sibilancia, urticaria, edema, flujo nasal, baja de tensión arterial, broncoespasmo, recrudecimiento de eccema y prurito generalizado. Veinte de los 25 sujetos (80%) obtuvieron resultados de prueba de exposición positivos. Los resultados de las pruebas cutáneas fueron positivos en el 29% de las pruebas de alergia positiva. La IgE específica fue positiva en el 63% de las pruebas de exposición positiva, de la misma manera que fue la IgG<sub>4</sub>. Aunque hubo algo de solapamiento cuando se usaron juntas IgE y IgG<sub>4</sub>, 91% de las pruebas de exposición a alimentos positivos fueron detectadas. Usando ya sea la prueba serológica sola con los resultados de las pruebas cutáneas se detectó sólo un 71% de pruebas de exposición a alimentos positivos. Añadiendo los resultados de pruebas cutáneas a la combinación de

ambos resultados de serología no mejoró la detección de pruebas de exposición positivas. Este estudio indica que la IgE y IgG<sub>4</sub> cuando se usan juntas pueden ser una herramienta útil para identificar la causa de alergias alimentarias.

## Conclusión

La importancia de anticuerpos IgG<sub>4</sub> específica alimentarios ha sido relegada a un interesante epifenómeno por algunos porque la conexión de causa y efecto a la alergia es mucho más débil que la de IgE, pero es la naturaleza de la medicina de laboratorio a ser empírica. Se debe usar un marcador cuando añade información en situaciones de diagnóstico específico. La IgG<sub>4</sub> es un marcador serológico que no debe ser ignorado cuando los pacientes presentan síntomas de alergia alimentaria. Junto con IgE específica y IgG<sub>4</sub> se pueden identificar los alimentos que pueden causar una reacción alérgica.

## Bibliografía

- Bengtsson U et al. *Gut*, 1996; 39: 130-135.  
Clakhoven PG et al. *Clin Exp Allergy*, 1991; 21: 91-98  
Moroi T, *Jpn J Allergol*, 1988; 37:331-43  
Hvatum M et al., *Gut*, 1992; 33: 632-638  
Thomas HC, et al. *J. clin. Path.*, 1973; 26: 371-374  
Taylor KB, et al., *Gastroenterology*, 1964; 46: 99-108  
van Ree R, and Aalberse RC, *Int Arch Allergy Immunol*, 1995; 106: 250-257  
van Ree R et al. *Allergy*, 1995; 50: 281-283  
Nouri-Aria KT et al. *J Immunol* 2004; 172: 3252-3259  
Platts-Mills T et al., *Lancet*, 2001; 357:752-756  
Platts-Mills T et al. *Int. Arch Allergy Immunol.*, 2001; 124(1-3): 126-9  
Stern DA et al. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119(2): 351-8  
Beauvais F et al., *J Immunol*, 1990; 144(10): 3881-90  
Bidet B et al., *Int Arch Allergy Immunol*, 1993; 102(2): 127-32  
Schuurman J et al, *J Allergy Clin Immunol*, 1998; 101(3): 404-9  
Fireman P et al. *Allergy*, 1965; 36: 194  
Awazygara H et al., *Clin and Exp Allergy*, 1997; 27: 325-332  
Eibensteiner P et al., *Int Arch Allergy Immunol*, 1999; 118(2-4): 190-2  
Lessof et al., *Monogr Allergy* 1977; 12:235-6  
Aalberse RC and Schuurman J, *Immunol*, 2002; 105: 9-19  
Kolfshoten MvdN, *Science*, 2007; 317:1554-1557  
Malbec O and Daëron M, *Immunol Reviews*, 2007; 217: 206-221  
Matsui EC et al., *Allergy Asthama Immunol*, 2004; 93:171-178  
El Rafei A et al., *Annals of Allergy*, 1989; 62:94-99

## Una Estrategia para Identificar al Paciente con Alergias Alimentarias

Cuando se desarrolla una estrategia para identificar alergias alimentarias, varios factores entran en efecto: historia dietética, síntomas clínicos, respuestas mediadas IgE, respuestas no mediadas IgE (IgG o IgG4), antigenicidad del alérgeno, alimentos ocultos y reactividad cruzada de alimentos con polen transmitido por el aire. Aproximadamente un 90 por ciento de alergias alimentarias se encuentran en los siguientes alimentos/grupo de alimentos: nuez de árbol, leche, maní o cacahuete, leche, huevos, soja, trigo, pescado y mariscos o crustáceos.

