

Alergia en la infancia: ¿Existen realmente?

Eduardo Talesnik

Unidad de Inmunología-Reumatología infantil
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Las enfermedades alérgicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades asociadas clásicamente a una reacción de hipersensibilidad tipo I, en cuya respuesta inmune, mediada principalmente por IgE, participan diversas clases de células como linfocitos, especialmente los CD4 polarizados a Th2, linfocitos B antígeno específicos, mastocitos, basófilos y finalmente citoquinas. Durante la última década se ha observado un incremento de la incidencia de las enfermedades alérgicas en los países occidentales, especialmente en niños. Este artículo resume y expone aspectos básicos para comprender la existencia de la alergia en la infancia. Así mismo, se expone la opinión de Comités de expertos internacionales en el área de alergia, quienes han propuesto una nueva nomenclatura para estas enfermedades, según la reacción de hipersensibilidad involucre o no un mecanismo inmune, y esté o no mediada por IgE.

Palabras Claves: Alergia, hipersensibilidad, atopia, niños.

INTRODUCCION

¿Existe la alergia en la infancia? Esta es una pregunta relevante que habitualmente se hacen los médicos pediatras y diversos especialistas en enfermedades infantiles. Esta interrogante tiene además una directa relación tanto con la frecuencia creciente como con la precocidad de la presentación de las enfermedades en el área de la alergia infantil. En este artículo se intentará responder esta pregunta así como precisar la nomenclatura actual en este grupo de enfermedades. □

NOMENCLATURA

Hipersensibilidad (Figura 1)

El término hipersensibilidad se debe utilizar para describir síntomas y signos clínicos objetivamente reproducibles e iniciados por la exposición a un estímulo definido a una dosis tolerada por personas normales. En este contexto, el que la reacción sea reproducible, significa que se puede establecer una relación entre la sintomatología y los factores ambientales a los cuales el paciente adjudica sus síntomas. Cuando no se puede reconocer un mecanismo inmunológico, como en la hipersensibilidad a algunos fármacos, se propone el uso del término hipersensibilidad no alérgica^(1,2).

Atopia

La atopia es una tendencia familiar o personal, usualmente durante la niñez o adolescencia, a sensibilizarse y producir anticuerpos de tipo IgE en respuesta a la exposición a alérgenos

comunes, usualmente proteínas, y desarrollar síntomas típicos como bronquitis obstructiva, rinoconjuntivitis o eczema/dermatitis. La atopia es heredable, así el riesgo de desarrollar alergia mediada por IgE es de 60-70%, para un niño con ambos padres atópicos. Como no hay marcadores genéticos, los individuos atópicos no pueden ser identificados antes de desarrollar una sensibilización IgE alérgica específica. La presencia de estos anticuerpos constituye un factor de riesgo para el desarrollo de estas enfermedades, sin embargo, la presencia de sensibilización IgE específica no necesariamente significa una enfermedad clínicamente activa. Se propone que el término atopia sólo sea utilizado para describir los rasgos clínicos y la tendencia ya descrita, y no para denominar enfermedades.

No se puede catalogar de atópico a un paciente en el cual no se ha podido documentar la sensibilización mediada por IgE, medida ya sea por el examen cutáneo de hipersensibilidad inmediata (test cutáneo por técnica de prick test) o la presencia de anticuerpos IgE específicos. Sin embargo, estos no constituyen por sí mismos un diagnóstico de atopia^(1,2).

Alergia

La alergia es una reacción de hipersensibilidad iniciada por mecanismos inmunológicos específicos. La alergia puede ser mediada por anticuerpos o por células. En la mayoría de los pacientes, los síntomas alérgicos son mediados por anticuerpos del tipo IgE, y se les debe catalogar como alergia mediada por IgE; sin embargo es posible que en alergia mediada por IgE de evolución crónica, la reacción inflamatoria que causa los síntomas esté dominada por linfocitos alérgicos específicos. La alergia no mediada por IgE se puede deber a una reacción de hipersensibilidad tipo II, III o IV de la clasificación de Gell y Coombs^(3,4).

Correspondencia: Eduardo Talesnik. Unidad de Inmunología-Reumatología infantil, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. E-mail: etalesni@med.puc.cl

Tabla 1.- Factores de riesgo de enfermedades alérgicas mediadas por IgE

Fuente	Factor riesgo
GENÉTICA	Historia familiar de atopía. Atopía materna
INMUNOPATOLOGÍA	Reducción de IFN- γ células mononucleares de cordón IgE elevada sangre cordón IL-4 aumentada primeros meses Sensibilización temprana a huevo (exámenes cutáneos de hipersensibilidad inmediata (prick test) o IgE específica) Sensibilización a aero-alergenos
AMBIENTE	Tabaquismo materno Exposición a alergen

ENFERMEDADES ALÉRGICAS MEDIADAS POR IgE EN LA INFANCIA

¿Cuáles son los fundamentos de la presencia de alergia mediada por IgE en la infancia?. Estudios tanto experimentales como clínicos permiten avalar la presencia de alergia mediada por IgE en la infancia, resumidas en los siguientes párrafos.

EL INICIO DE LA ATOPIA (Figura 2)

Diversas evidencias demuestran que la atopía comienza en la vida fetal, lo que se va modulando de acuerdo a factores genéticos y del medio ambiente⁽⁵⁾. La producción de IgE se inicia en el hígado fetal en una etapa tan temprana como la décimo primera semana de gestación y en las siguientes 10 semanas de gestación, tanto el pulmón como el bazo comienzan la producción de IgE⁽⁶⁾. Los niveles de IgE son bajos en sangre de cordón, sin embargo su detección demuestra la capacidad del feto para producir esta inmunoglobulina, la que no cruza la placenta⁽⁷⁾. La respuesta inmune durante la vida fetal y el período neonatal es predominantemente de tipo Th2⁽⁵⁾.

Existen evidencias en relación a la capacidad de una respuesta IgE prenatal alterada en niños con predisposición a enfermedades alérgicas. Los niveles de IgE elevados en sangre de cordón han probado ser de alta especificidad pero muy baja sensibilidad⁽⁸⁾. Sin embargo estudios han demostrado que el patrón de respuesta a alergen de las células mononucleares de recién nacidos permite predecir el desarrollo posterior de enfermedades alérgicas. Es relevante destacar que esta respuesta se ha encontrado a partir de la vigésimo segunda semana de gestación⁽⁹⁾. También se ha podido evidenciar que la reactividad específica a polen de abedul, al nacer, es mas probable si la exposición a este alérgeno ocurrió entre la vigésima y vigésima octava semana de gestación, período en el que el feto sería mas sensible a una reactividad alérgeno-específica⁽¹⁰⁾. Se ha demostrado que las células mononucleares de recién nacidos con historia familiar de alergia son deficientes en su capacidad para producir IFN- γ citoquina de respuesta Th-1, comparados con neonatos provenientes de familias no atópicas⁽⁹⁾.

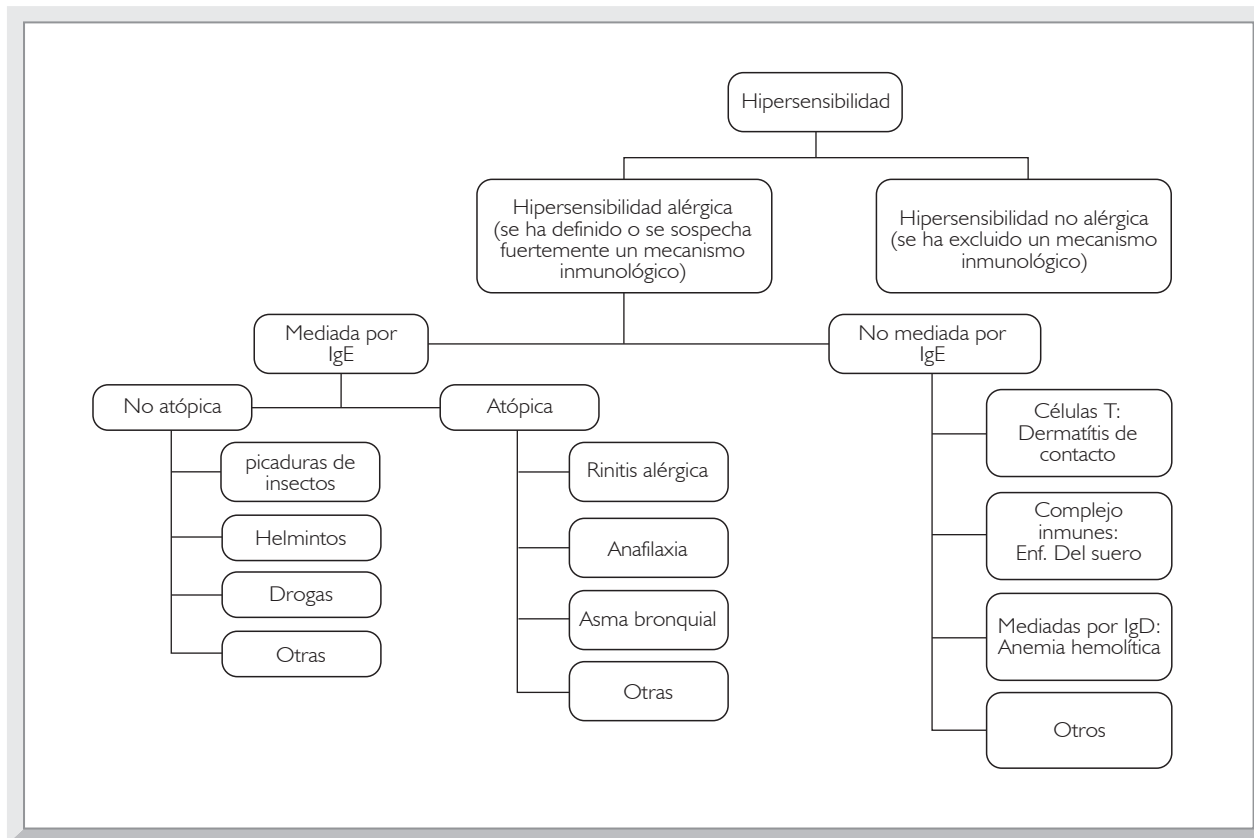
La ruta de exposición a alergen en la vida fetal puede ser a través de la piel, los pulmones y el intestino. Esta última, parece ser la principal vía de sensibilización ya que en el liquido amniótico se han encontrado diversos alergen del polvo de habitación y de la ovalbumina en tanto que el intestino tiene una cantidad importante de células inmunes activas⁽¹¹⁾. Se ha demostrado la presencia de IgE intacta en el liquido amniótico, la que se puede unir a células CD23+ dentro del folículo linfóide del tracto gastrointestinal fetal⁽¹²⁾. Otro estudio efectuado en un modelo de placenta humana confirmó el paso placentario del alérgeno mayor de abedul, Bet v I y de beta-lactoglobulina⁽¹³⁾.

El desarrollo de enfermedades alérgicas mediadas por IgE, se ha relacionado con el antecedente de atopía materna comparada con la paterna⁽¹⁴⁾ y también con distintos factores ambientales durante el embarazo, como el hábito del tabaquismo, el que se ha podido asociar al aumento de los niveles

Tabla 2.- Fenotipo de enfermedades alérgicas mediadas por IgE en la infancia

1. Alergia a alimentos
2. Dermatitis atópica
3. Rinoconjuntivitis estacional
4. Hiperreactividad bronquial
5. Sibilancias recurrentes
6. Urticaria
7. Eosinofilia sangre
8. Ige específica elevada
9. Exámenes cutáneos de hipersensibilidad inmediata (prick test) a alergen específicos
10. Ige total elevada

Figura 1.- Clasificación y nomenclatura actual de alergia



de IgE en la sangre de cordón umbilical y hasta los 3 años de vida y también un incremento de la prevalencia de eczema a esa edad⁽¹⁵⁾. La tabla N° 1 muestra los factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades alérgicas mediadas por IgE.

ENFERMEDADES ALÉRGICAS MEDIADAS POR IgE EN LA INFANCIA

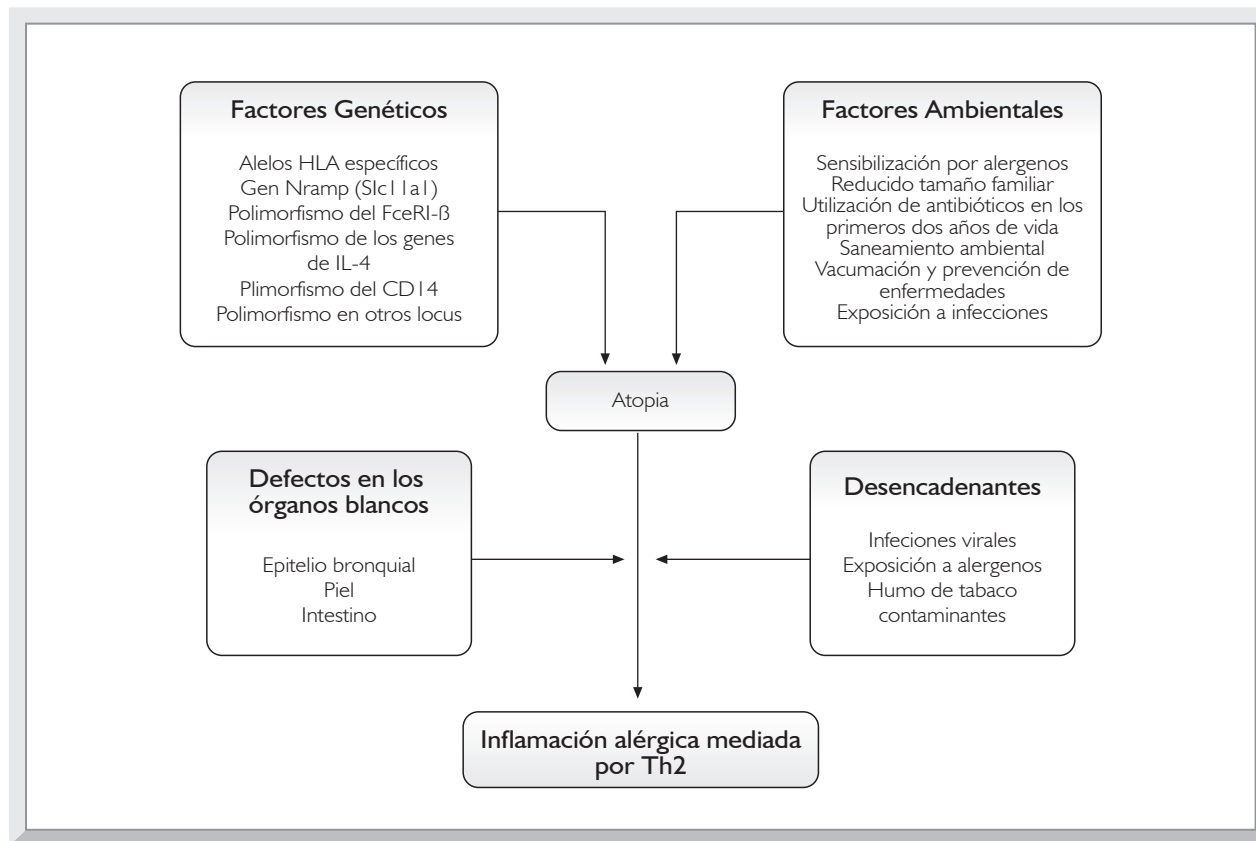
En las enfermedades alérgicas en la infancia mediadas por IgE se ha descrito un mecanismo de daño inmune mediado por esta inmunoglobulina, sin embargo la patogenia de estas enfermedades se conoce solo en forma parcial y por lo tanto no se dispone de tratamiento curativo para estas afecciones⁽¹⁶⁾. Esto ya fue sugerido por Moses Ben Maimon, médico español, judío del siglo 12, el que se refiere al tratamiento del asma bronquial: "Yo no tengo una cura mágica que comunicar. El asma tiene muchos aspectos etiológicos y debe ser tratada de acuerdo a las diversas causas que la originan"^(16,17). En los siguientes párrafos se exponen algunas evidencias clínicas de estas enfermedades en la infancia:

Las enfermedades alérgicas mediadas por IgE se inician con frecuencia en la infancia. Habitualmente no se observan síntomas clínicos en el período de recién nacido, sin embargo durante los primeros meses de vida se puede encontrar anticuerpos IgE específicos a proteínas de alimentos, particu-

larmente a la leche de vaca y a la clara de huevo en tanto que la sensibilización a alérgenos inhalantes es más tardía y se observa durante la primera década de la vida⁽¹⁸⁾. Se ha considerado un mínimo de exposición de dos estaciones, a los alérgenos del polen, para el desarrollo de la clásica rinoconjuntivitis alérgica. Se ha denominado marcha alérgica a la secuencia de sensibilización y síntomas clínicos de inicio temprano, los que pueden persistir por años y aún décadas, pero se debe considerar también la posibilidad de remisión espontánea de estos cuadros clínicos. La secuencia temporal más habitual es: alergia a alimentos, dermatitis atópica, rinoconjuntivitis alérgica y asma bronquial⁽¹⁹⁾.

La sensibilización progresiva a alérgenos se ha demostrado como un factor de riesgo relevante para el desarrollo del asma bronquial. La exposición durante los 3 primeros años de vida, a aero-alérgenos, como el ácaro del polvo de habitación y la caspa de gato se han relacionado con el desarrollo de sensibilización en ese período de la vida⁽²⁰⁾. Los niños con una historia de atopía familiar y que se sensibilizan en etapas tempranas de la vida a aero-alérgenos tienen una capacidad disminuida de secreción de citoquinas de tipo Th1, como es interferón- γ y esto puede marcar una predisposición a enfermedades alérgicas por IgE⁽²¹⁾. La tabla 2 muestra los fenotipos de enfermedades alérgicas mediadas por IgE en la infancia.

Figura 2.- Interacción de factores ambientales y genético en la patogenia de las enfermedades alérgicas



CONCLUSIONES

Se dispone por lo tanto, de sólidas evidencias acerca de la existencia de enfermedades alérgicas mediadas por IgE en la infancia, cuyo desarrollo puede estar influenciado tanto por factores genéticos como ambientales, operando desde la vida fetal y durante distintas etapas de la vida.

REFERENCIAS

- Johansson SGD, Houribane JO'B, Bousquet J, Brujinzeel-Koomen C et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-24.
- Johansson SGD, Bieber T, Dahl R, Friedman PS et al. Revised Nomenclature for global allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-35.
- Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*, 2nd edn Oxford: Blackwell, 1968 pag: 575-596.
- Borish L, Tilles SA. Immune mechanism of drug allergy. *Immunol Allergy Clinics NA*. 1998;18:717-30.
- Jones CA, Holloway JA, Warner JO. Does atopic disease start in foetal life *Allergy* 2000;55:2-10.
- Miller DL, Hirvonen T, Gitlin D. Synthesis of IgE by the human conceptus. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:182-88.
- Dimmette JE. Studies of human pregnancy. Immunoglobulins attached to the trophoblast. *Obstete Gynecol* 1976.
- Edenharter G, Burgmann RL, Burgmann KE. Cord blood IgE as risk factor and predictor of atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1998;28:671-78.
- Jones AC, Miles EA, Warner JA, Colwell BM, Bryant TM, Warner JA. Fetal peripheral blood mononuclear cell proliferative response to mitogenic and allergenic stimulæ. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:109-16.
- van Duren-Schmidt K, Pichler J, Ebner C. Prenatal contact with inhalant allergens. *Pediatr Res* 1997;41:128-31.
- Jones CA, Vance GHS, Power LL, et al. Costimulatory molecules in developing human gastrointestinal tract a pathway for fetal allergen priming. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:235-41.
- Thomton CA, Holloway JA, Popplewell EJ, Shute JK et al. Fetal exposure to intact immunoglobulin E occurs via the gastrointestinal tract. *Clin Exp Allergy* 2003;33:306-11.
- Szépfolusi Z, Loibichler C, Pichler J, Reisenberg K et al. Direct evidence for transplacental allergen transfer. *Ped Pediatr Res* 2000;48: 404-07.
- Ruiz RGG, Richards D, Kemeny DM, Price JF, et al. Neonatal IgE a poor predictor for atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1991;21:467-72.
- Magnusson CGM. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:898-904.
- Warner JO. The early life origins of asthma and related allergic diseases. *Arch Dis Child* 2004;89:97-102.
- Maimonides M. *Treatise of asthma*, translated by Munter M: Philadelphia Lippincott, 1963.
- Kulig M, Bergmann R, Klenke U, Wahn V et al. Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1173-79.
- Wahn U, von Mutts E. Childhood risk factors for atopy and the importance of early intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:567-74.
- Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M. et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-69.
- Martínez FD. Maturation of immune responses at the beginning of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:355-61.