

VALORACIÓN CLÍNICA. Y ESTUDIO INMUNOLÓGICO DE PACIENTES CON ALERGIA A DERMATOPHAGOIDES*

*Premio Fher Tesis Doctoral

A. Sánchez Armengol y J. Castillo Gómez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla.

Los objetivos de este trabajo han sido estudiar el comportamiento de las subclases de IgG con función de anticuerpos bloqueantes (IgG total, IgG1 e IgG4) frente a un extracto alergénico completo de Dermatophagoides (EC) y frente a los alérgenos Der pl y Der pll por separado. Se ha analizado si estos cambios inmunológicos guardan relación con el resultado clínico de un tratamiento hiposensibilizante (IT). Se han estudiado 57 pacientes alérgicos a Dermatophagoides, divididos en dos grupos: el primero (36 pacientes) recibió Inmunoterapia específica (IT) y tratamiento convencional, y el segundo (21 pacientes) recibió sólo tratamiento convencional. Durante un período de 12 meses se realizaron cuatro controles, valorándose: situación clínica del paciente; niveles de IgE específica y de IgG total y sus subclases, dirigidas contra EC, Der pl y Der pll; cuantificación de eosinófilos en sangre periférica; tests cutáneos específicos y tests de provocación bronquial inespecíficos. En el grupo que recibió IT los niveles de todas las subclases de IgG aumentaron significativamente, mientras que en el grupo sin IT estos niveles no se modificaron. No hubo cambios significativos, en ninguno de los grupos, en los niveles de IgE específica, en las cifras de eosinófilos, en el resultado de los tests cutáneos ni en el de las pruebas de broncoprovocación. Hubo una mejor evolución de los síntomas nasales en el grupo con IT, pero no hubo mejoría significativa de los síntomas pulmonares ni oculares en ningún grupo.

Palabras clave:

- Anticuerpos bloqueantes
- Inmunoterapia,
- Dermatophagoides.

The aim of this paper was to study the behavior of the IgG subclasses with block antibody function (IgG, IgG1 and IgG4) in the presence of either a complete allergenic extract of Dermatophagoides (EC) and in the presence of Der pl and Der pll allergens separately. We have analyzed if these immunologic changes have relation with the clinic result of the hyposensitization therapy. Fifty-seven patients allergic to Dermatophagoides were divided in two groups: the first group (36 patients) received specific immunotherapy and standard therapy, and the second group (21 patients) received only standard therapy. During a period of 12 months we accomplish four controls, regarding: clinical status of the patient; level of specific IgE, total IgG and their subclasses directed against EC, Der pl and Der pll; blood recount of eosinophils; specific skin tests and nonspecific bronchial provocation test. In the group of patients that received specific immunotherapy the level of all subclasses of IgG increased significantly, while in the group of patients without specific immunotherapy these levels did not modify. We did not find significant changes in any of the two groups in the level of specific IgE, in eosinophil recount, in skin test results and in the bronchial provocation test. The nasal symptoms had better evolution in the group with specific immunotherapy but did not have significant improvement of the pulmonary or ocular symptoms in any group.

Key Words:

- BlockAntibody.
- Immunotherapy.
- Dermatophagoides.

INTRODUCCION

La IgG y sus subclases IgG1 e IgG4 tienen una demostrada capacidad para bloquear la actividad reagínica de la IgE⁽¹⁾ en pacientes con patología alérgica, por lo que han sido denominadas Anticuerpos bloqueantes (AcB). Uno de los mecanismos de acción propuestos para la Inmunoterapia (IT) es, precisamente, la inducción de la síntesis de IgG que actúa como AcB y que modula la respuesta inflamatoria desencadenada por la IgE específica⁽²⁾. Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el comportamiento de estos AcB en pacientes alérgicos a *Dermatophagoides* sometidos a IT, a pesar de lo cual hay algunos aspectos que continúan sin estar totalmente definidos. En primer lugar, no hay acuerdo sobre la relación que se plantea entre los cambios de estas IgG y el resultado clínico del tratamiento hiposensibilizante⁽³⁻⁶⁾. En segundo lugar, todos estos estudios han sido llevados a cabo determinando los AcB específicamente dirigidos contra los determinantes antigénicos de los extractos completos de *Dermatophagoides* (EC), sin tener en cuenta que cada uno de sus componentes tiene una diferente actividad alérgica⁽⁷⁻⁸⁾. En relación con lo anterior, hemos estudiado a un grupo de pacientes alérgicos a *Dermatophagoides* sometidos a IT, para analizar cómo se comportan la IgE, la IgG total y las subclases IgG 1 e IgG4, dirigidas tanto al conjunto antigénico completo del extracto, como frente a los alérgenos mayoritarios Der p1 y Der p11 por separado. Asimismo, hemos analizado qué relación puede establecerse entre las modificaciones de estos AcB y los parámetros biológicos y funcionales utilizados habitualmente en la valoración de estos pacientes: recuento de eosinófilos en sangre periférica, tests cutáneos específicos y pruebas de broncoprovocación.

MATERIAL Y METODO

Se ha realizado un estudio prospectivo desde Marzo de 1991 hasta Junio de 1993, con 57 pacientes alérgicos a *Dermatophagoides* (32 varones y 25 mujeres). La edad media del grupo era de 18.15 años (SD:8.23). De los 57 pacientes, 7 (12.3%) presentaban sintomatología pura de asma bronquial, 8 (14%) presentaban sólo síntomas de rinitis, y 42 (73.7%) presentaban ambos tipos de síntomas asociados.

Se dividió aleatoriamente la serie total de pacientes en dos grupos: el primer grupo estaba formado por 36 pacientes (grupo IT) que recibieron tratamiento hipo sensibilizante específico además de tratamiento farmacológico convencional. De estos 36 pacientes, 4 (11%) eran riniticos y 32 (89%) asmáticos; de estos últimos, 28 (77.7%) tenían, además, sintomatología de rinitis.

El segundo grupo estaba formado por los restantes 21 pacientes de los cuales 4 (19%) eran riniticos y 17 (81%) eran asmáticos, de los cuales 14 (66.6%) tenían también síntomas de rinitis. Este segundo grupo (grupo NoIT) realizó solamente tratamiento convencional.

Los criterios de inclusión fueron: (1) historia clínica sugestiva de alergia a ácaros, (2) con tests cutáneos específicos positivos sólo a ácaros y (3) cifras elevadas de IgE específica. Se exigió además la ausencia de positividad a cualquier otro alérgeno.

El período de seguimiento en todos los casos fue de 12 meses, realizándose durante el mismo cuatro determinaciones: una basal antes del tratamiento y, posteriormente, a las 13 semanas, a los 6 y a los 12 meses de haber comenzado el mismo. En cada control se realizó:

(1) Valoración de la situación clínica del paciente, mediante entrevista personal y tabla de seguimiento clínico, cuantificando los síntomas nasales (taponamiento, rinorrea), oculares (picor, enrojecimiento) y/o bronquiales (disnea, sibilancias, tos) en una escala de 0 a 3 puntos según su intensidad (0=ausencia de síntomas, 1=leves, 2=moderados y 3=severos).

(2) Recuento de eosinófilos en sangre periférica, mediante un autoanalizador SYSMEX de cinco canales (NE-8000), que utiliza un método de refracción de rayo láser.

(3) Tests cutáneos específicos, mediante técnica de prick, utilizando una lanceta Hollister-Sher (Miles) de 1 mm. El extracto fue siempre glicerinado al 50% y estandarizado en Unidades Biológicas (UB)/ml, estableciéndose que 100 UB/ml equivalen a 40 $\mu\text{gr/ml}$ de Der pl y 20 $\mu\text{gr/M}_1$ de Der pll. Se utilizaron tres concentraciones diferentes del extracto: 100, 10 y 1 UB/ml, para cada una de las cuales se hicieron dos punciones simultáneas. Se calculó el área de cada habón como el producto del diámetro longitudinal mayor y el ortogonal en su punto medio. Se consideraron significativas las pápulas con un diámetro ≥ 3 mm que fueran mayores que las producidas por la histamina.

(4) Test de provocación bronquial inespecífica: (4.1) Test de metacolina: en mayores de 14 años, siguiendo las directrices de la Normativa SEPAR. Se utilizó un espirómetro de campana de 9 litros (Spirograph) y un nebulizador De Vilbiss 35B. Seguimos la técnica descrita por Rosenthal⁽¹⁰⁾, administrando cantidades crecientes de Unidades Inhaladas (UI) de metacolina. Se determina la curva dosis-respuesta sobre una escala semilogarítmica, de la que se obtiene el valor de la dosis de metacolina que provoca una caída en el FEV₁ del 20% (PD20). (4.2) Test de esfuerzo: en pacientes menores de 14 años. Sobre un tapiz rodante se llevó a cabo un esfuerzo de 8 minutos de duración, una pendiente del 8% y a una velocidad de 8 km/h.

(5) Determinación de IgE específica: mediante técnica de enzimoimmunoensayo (ELISA), utilizando anticuerpos monoclonales anti-IgE conjugados con peroxidasa. Los resultados se expresaron en Unidades RAST Hamlet/ml (HRU/ml)

(6) Determinación de IgG total e IgG1 específicas: también mediante técnica de ELISA. Los diferentes antígenos se adsorbieron a pocillos de poliestireno y se incubaron con los sueros problemas. Posteriormente se añadió a la solución una dilución de Ac monoclonales anti-IgG y anti-IgG1 conjugados con biotina. Los sustratos de la reacción fueron estreptoperoxidasa y fenilendiamina. Se determinó la absorbencia de la reacción a 492 nm, expresando los resultados en Unidades Arbitrarias/ml (UA/ml). Se ha establecido la relación entre 1 UA/ml y 1 $\mu\text{gr/ml}$ de las técnicas de radioimmunoensayo⁽¹¹⁾.

(7) Cuantificación de IgG4 específica: mediante técnica de ELISA. Se añadió a los pocillos Ac anti-IgG4 monoclonal conjugado con peroxidasa. El sustrato de la reacción enzimática fue la fenilendiamina. Se midió la absorbencia de la reacción a 492 nm, calculando la concentración de IgG4 de cada muestra por interpolación en una curva de referencia de sueros estándar, expresando los resultados en ng/ml.

La IgE y las distintas subclases de IgG específicas se determinaron tanto frente al extracto alergénico completo (EC) como frente a los alérgenos mayoritarios Der pl y Der pll por separado. El EC se obtuvo a partir de un lote estandarizado de ácaros (sometiendo al material a una diálisis a través de una membrana MWCO) y los alérgenos mayoritarios se purificaron del EC, mediante una técnica de cromatografía, utilizando Ac monoclonales específicos para Der pl y Der pll.

La Inmunoterapia (IT) se llevó a cabo con un extracto alergénico retardado, no piridínico. La vía y pauta de administración fueron las habituales. El alérgeno utilizado fue *D. pteronyssinus* al 100% estando los extractos estandarizados en Unidades de masa. Después de 12 meses de tratamiento, los pacientes habían recibido una dosis acumulada total de 41.46 μgr de Der pl y 20.7 μgr de Der pll.

Análisis estadístico: para comparar los resultados obtenidos dentro de un mismo grupo se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon. Para comparar resultados entre los dos grupos se utilizó el test no paramétrico U de MannWhitney. El estudio de las correlaciones entre distintos parámetros se llevó a cabo mediante el test de regresión lineal de Pearson. Estos test fueron aplicados mediante soporte informático SIGMA-STAT.

RESULTADOS

El grupo IT estaba formado por 36 pacientes (21 varones y 15 mujeres) con una edad media de 18 años (SD:8.9) y un tiempo medio de evolución de la sintomatología de 6.6 años (SD:6.5). El grupo NoIT estaba formado por 21 pacientes (11 varones y 10 mujeres) con una edad media de 18.3 años (SD:6.9) y un tiempo medio de evolución de los síntomas de 5.6 años (SD:5.2).

Los resultados que obtuvimos fueron los siguientes:

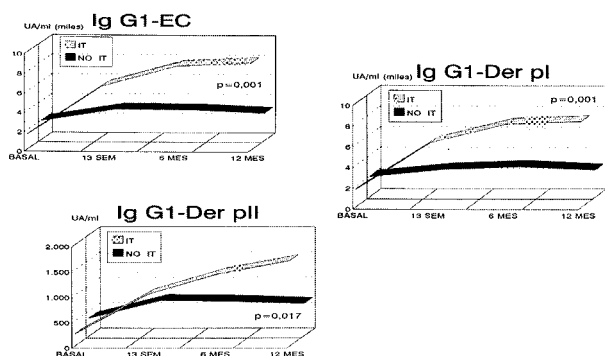


Fig 2. Cambios en los niveles de IgG1 específica frente al extracto alérgico completo (EC) y frente a los alérgenos Der pl y Der pll. IT= con Inmunoterapia. No IT= sin Inmunoterapia

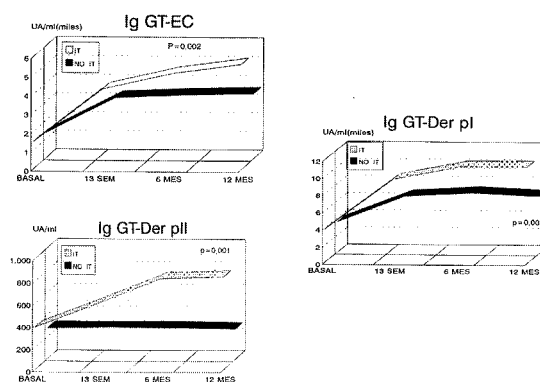


Fig 1. Cambios en los niveles de IgG total (IgGT) dirigida contra el extracto alérgico completo (EC), y contra Der pl y Der pll. IT= con Inmunoterapia. No IT= sin Inmunoterapia.

(1) IgG total frente al EC, Der pl y Der pll: en la Fig 1 se aprecia que en ambos grupos hay una tendencia creciente de sus cifras durante las primeras 13 semanas; a partir de este momento, en el grupo IT continúa el

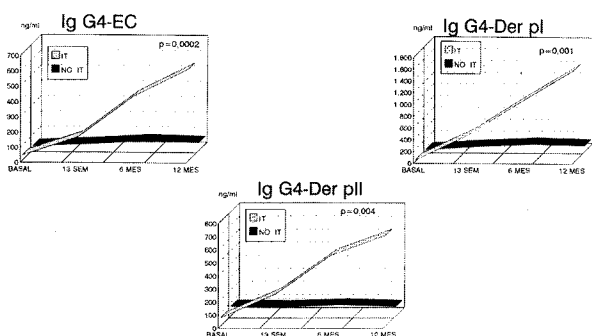


Fig 3. Cambios en los niveles de IgG4 específica frente al extracto alérgico completo (EC) y frente a los alérgenos Der pl y Der pll. IT= con Inmunoterapia. No IT= sin Inmunoterapia

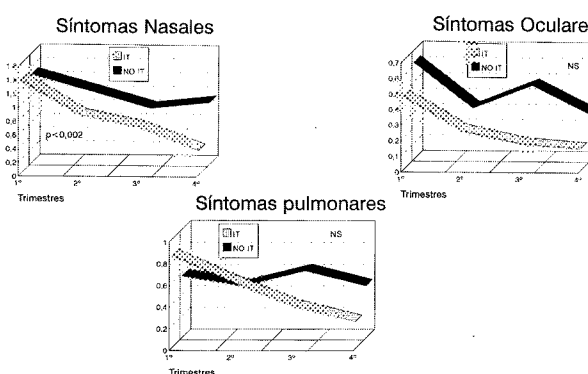


Fig 4. Intensidad de la sintomatología nasal, ocular y pulmonar (score con escala de 0 a 3 puntos). IT= con Inmunoterapia. No IT= sin Inmunoterapia

aumento de estos niveles, mientras que en el grupo NoIT las cifras tienden a normalizarse, resultando una diferencia significativa entre ambos grupos. (2) IgG1 específica frente al EC, Der pl y Der pll: como se observa en la Fig 2, los niveles ascienden durante los 12 meses de seguimiento en el grupo IT, mientras que en el grupo NoIT no se modifican, resultando también en una diferencia significativa. (3) IgG4 específica para EC, Der pl y Der pll: sus niveles

umentan continuamente en el grupo IT, manteniéndose una pendiente de crecimiento de 451 durante todo el período de seguimiento. En el grupo NoIT, las cifras de IgG4 no se modifican, dibujando una línea totalmente plana (Fig 3). ⁽⁴⁾ IgE específica: los niveles de IgE específicamente dirigida contra el EC, contra Der pl y contra Der pll no se modificaron durante los 12 meses de seguimiento en ningún grupo. ⁽⁵⁾ Situación clínica: en la Fig 4 se muestra la tendencia de los síntomas nasales a disminuir en ambos grupos, pero sólo lo hacen de manera significativa en el grupo IT. Los síntomas oculares y pulmonares, en cambio, no mejoraron significativamente en ninguno de los grupos.

TABLA 1

SINTOMAS PULMONARES	r	p
IgG T EC	0,24	< 0,003
IgG 4 EC	0,22	< 0,007
IgG 4 Dp I	0,22	< 0,007
IgG 1 EC	0,21	< 0,009

Correlaciones entre los valores del score de síntomas pulmonares y de las subclases de IgG obtenidos en las cuatro determinaciones realizadas: basal, a las 13 semanas, a los 6 y a los 12 meses
(EC= extracto alérgico completo; Dpl- alérgeno Der pl
r= Coeficiente de correlación de Pearson

TABLA 2

SINTOMAS NASALES	r	p
IgG 4 EC	0,27	< 0,001
IgG T EC	0,25	< 0,002
IgG 4 Dp II	0,21	< 0,01
IgG 4 Dp I	0,19	< 0,02
IgG 1 EC	0,17	< 0,03

Correlaciones entre los valores del score de síntomas nasales y de las subclases de IgG obtenidos en las cuatro determinaciones realizadas: basal, a las 13 semanas, a los 6 y a los 12 meses
(EC= extracto alérgico completo; Dpl- alérgeno Der pl; Dp II= alérgeno Der II)
r= Coeficiente de correlación de Pearson

⁽⁶⁾ En las Tablas 1 y 2 se observan las correlaciones que se establecen entre la sintomatología y las diferentes IgG específicas⁽⁷⁾. Eosinófilos en sangre periférica: se obtuvo una tendencia a la disminución de sus cifras en el grupo IT, que no llegó a ser significativa (Tabla 3).

En la Tabla 4 se observan las correlaciones más importantes que se establecen con los eosinófilos. ⁽⁸⁾ Tests cutáneos: en ninguno de los grupos hubo diferencias significativas en el área de las pápulas obtenidas con 100, 10 o 1 UB/ml (Tabla 5).

En la Tabla 6 se observan las correlaciones que se establecen entre los tests cutáneos y las distintas IgG.

TABLA 3

	GRUPO IT	GRUPO NO IT
BASAL	0,43 (SD= 0,25)	0,44 (SD= 0,26)
13 SEMANAS	0,44 (SD= 0,34)	0,41 (SD= 0,25)
6 MESES	0,36 (SD= 0,2)	0,45 (SD= 0,25)
12 MESES	0,17 (SD= 0,08)	0,43 (SD= 0,27)

Niveles de eosinófilos en sangre periférica (en miles/ microl en las determinaciones llevadas a cabo antes del comienzo del tratamiento (basal) y a las 13 semanas, a los 6 y a los 12 meses del mismo
Grupo IT = con inmunoterapia
Grupo no IT = sin inmunoterapia

TABLA 4

EOSINOFILOS	r	p
PD 20	0,25	< 0,00
IgG 1 EC	0,21	< 0,01
IgG 1 Pd I	0,52	< 0,002
IgG 1 Dp II	0,32	< 0,04

Correlaciones entre las cifras de eosinófilos en sangre periférica (miles/ microl) y los niveles de las subclases de IgG, obtenidos en las cuatro determinaciones realizadas: basal, a las 13 semanas, a los 6 y a los 12 meses.
(PD 20= dosis de metacolina que provoca una caída del 20% del FEV1 en el test de broncoprovocación; EC= Extracto alérgico completo; PdI= alérgeno Der pl; DpII=alérgeno DpII) r= Coeficiente de correlación de Pearson

TABLA 5

	100 UB	10 UB	1 UB
BASAL	96,7 (59,7)	39,4 (27,8)	18,6 (10,8)
13 SEM.	79,9 (73,9)	28,7 (27)	13,5 (13)
6 MESES	76,2 (57,7)	32,9 (22,9)	14,2 (14,1)
12 MESES	93,2 (80)	37,7 (22)	15,9 (10,2)
A.- Grupo IT			
	100 UB	10 UB	1 UB
BASAL	89,7 (49,7)	38,4 (25,4)	19,1 (12)
13 SEM.	95,7 (61,2)	51,5 (37,9)	17,8 (11,3)
6 MESES	87,5 (50,1)	38,9 (20)	15,3 (9,5)
12 MESES	134,9 (87,5)	58,5 (43,2)	22,1 (13,6)

B.- Grupo NO IT

Áreas de las pápulas (en mm²) obtenidas con los test cutáneos específicos utilizando tres concentraciones del extracto: 100, 10 y 1 Unidades biológicas (UB). Entre paréntesis, valor de la SD

TABLA 6

PRICK 100 UB	r	p
IgG T EC	0,22	< 0,008
IgG 4 Dp I	0,21	< 0,01
IgG 4 EC	0,19	< 0,03
IgG 1 Ec	0,18	< 0,02

Correlaciones entre los valores del área de las pápulas (mm²) de los test cutáneos específicos con una concentración de 100 Unidades Biológicas y los niveles de las subclases de IgG, obtenidos en las cuatro determinaciones realizadas: basal, a las 13 semanas, a los 6 y a los 12 meses.
(EC= extracto alergénico completo; DpI= alérgeno Der pI; DpII= alérgeno Der pII)
r= Coeficiente de correlación de Pearson

(9) Test de provocación bronquial: la PD20 mostró una ligera tendencia creciente en el grupo IT, que no llegó a tener significación estadística. Tampoco hubo diferencias significativas en el valor de la PD20 en el grupo NoIT.

Respecto al test de esfuerzo, los resultados obtenidos se mantuvieron sin cambios a lo largo del seguimiento en ambos grupos.

DISCUSION

En la fisiopatología del asma juega un papel dominante la inflamación, que se desarrolla en una fase inicial, debida a la acción de los mastocitos, y otra tardía, cuyo protagonista es el eosinófilo. Más que la cifra de eosinófilos circulantes, lo que se correlaciona con el desarrollo de la respuesta asmática tardía es el grado de activación de los mismos, que se traduce por la liberación de diversas sustancias inflamatorias, como la proteína catiónica del eosinófilo (ECP). Cuando la concentración de eosinófilos es tan alta que supera ciertos límites (>500* 1000000 cel/L), la cuantificación de las proteínas activas añade poca información, comparada con la cifra total de eosinófilos, sobre la capacidad inflamatoria de estas células⁽¹²⁾. Los pacientes de esta serie partían de niveles basales de eosinófilos de 435* 1000000 cel/L, por lo que el hecho de no haber cuantificado la ECP en suero no supone una diferencia importante en este caso. En el grupo que recibió IT las cifras de eosinófilos descienden en los últimos 6 meses de tratamiento con IT y, si bien no llegan a hacerlo de forma significativa, parece que la tendencia decreciente continúa al final del período de seguimiento (Tabla 3). Una de las correlaciones clínicamente más importantes es la que se establece entre estas células y la función pulmonar, habiéndose demostrado⁽¹³⁾ una correlación positiva entre el número de eosinófilos y el estado de «irritabilidad bronquial» (que se manifiesta porque, en los tests de broncoprovocación, a mayores cifras de eosinófilos, menor es la cantidad de metacolina capaz de producir un efecto de broncoconstricción). En nuestra serie, esta relación queda reflejada en la correlación significativa de signo negativo entre los niveles de eosinófilos y valor de la PD20 (Tabla 4). Los eosinófilos también se correlacionan significativamente con la IgG 1, sobre todo la dirigida específicamente frente a Der pI. Esta relación se debe a que el contacto inicial entre el sistema inmune y el antígeno se traduce en un aumento de IgG 1 como primera respuesta⁽³⁾ y, por otro lado, supone el punto de partida para una respuesta inflamatoria en la que participa activamente el eosinófilo, junto a otros elementos, como los mastocitos y la IgE. Los tests cutáneos son el método más sensible y sencillo para establecer la sensibilización atópica en un paciente con asma, y su positividad implica la existencia de IgE específica frente al alérgeno en cuestión. En ninguno de los grupos de nuestro estudio hubo cambios significativos en el tamaño de las pápulas durante los 12 meses de seguimiento (Tabla 5). Este resultado contrasta con los de otros estudios^(14,15), en los que, después de 24 meses de IT, el área de la pápula se hace significativamente menor, si bien la diferencia en el tiempo de seguimiento podría en parte explicar esta diferencia. El interés de la utilización de tres concentraciones del extracto ha sido apuntado por otros autores⁽¹⁶⁾, que realizan los tests incubando previamente el alérgeno con IgG específica. Las pápulas obtenidas con las menores concentraciones se reducen hasta en un 70% mientras que con las concentraciones más altas las pápulas no cambian de tamaño.

Este resultado no ha sido aclarado suficientemente, pero podría pensarse que la cantidad de IgG con que se hizo la incubación no fuera suficiente para bloquear la cantidad de antígeno contenida en los extractos de mayor concentración. En nuestro estudio no hemos encontrado un comportamiento distinto de las pápulas que dependiera de las diferentes concentraciones del extracto, lo que podría explicarse por el hecho de que las IgG de nuestros pacientes no son exógenas ni han actuado «in vitro», sino que están circulando por el suero y son las producidas como respuesta al estímulo antigénico de la IT. Se puede plantear que estas IgG existen en cantidades suficientes como para bloquear las diferentes cantidades de antígeno, incluso las contenidas en extractos de alta concentración. En este sentido, en la Tabla 6 se muestra que entre los tests cutáneos y la IgG total frente al EC se establece una correlación significativa de signo negativo, indicando que si existen mayores cantidades de IgG total (expresión del conjunto de los AcB) las pápulas obtenidas serán menores, ya que los mecanismos inflamatorios que las producen están bloqueados por estas IgG.

En los pacientes alérgicos a Dermatophagides, estas IgG con función de AcB se comportan de una manera bien conocida cuando se los somete a un programa de IT. En la Fig 2 se muestran los resultados obtenidos para la subclase IgG1 en nuestra serie: en ambos grupos de pacientes se partía de iguales niveles basales de IgG1 frente al EC pero, desde las 13 semanas, se produce un aumento significativo y continuo en el grupo IT, lo que concuerda con lo descrito en otros estudios^(3,5,17,18). En la misma Fig se observa que los niveles basales de IgG1 frente a Der pl y frente al EC son prácticamente iguales, y claramente superiores a los de IgG1 contra Der pll. Esta diferencia es coherente con el hecho de que, en situación basal, cuando el estímulo antigénico es el derivado de la exposición espontánea, la subclase de IgG que predomina es la que se produce como respuesta al alérgeno inmunológicamente más importante, el mayoritario Der pl.

La IT produce una exposición antigénica repetida a consecuencia de la cual la subclase de IgG que desempeña el papel principal como AcB, la IgG4, se modifica como se muestra en la Fig 3: partiendo de iguales niveles basales de los tres tipos de IgG4 (frente al EC, a Der pl y a Der pll), en el grupo NoIT estas cifras permanecen estables durante los 12 meses de seguimiento, mientras que en el grupo que recibió IT la IgG4 dibuja una línea recta con una clara pendiente desde el primer momento, llegando a ser esta pendiente de 45° a partir del tercer mes. De los tres tipos de IgG4, la que alcanza niveles más altos es la específicamente dirigida contra Der pl, que pasa de 50 ng/ml a 1.300 ng/ml en los 12 meses de tratamiento. Dado que antes del comienzo de la IT no había diferencias entre los niveles de los tres tipos de IgG4, se puede deducir que esta diferencia se debe a que Der pl es el alérgeno inmunitariamente más importante, no sólo por su mayor prevalencia en la población alérgica, sino por mayor capacidad para inducir la síntesis de AcB.

En numerosos estudios se ha analizado el comportamiento de la IgG total durante la IT y mientras en algunos de ellos se encuentra que la IgG total no aumenta significativamente durante el curso de la IT (aunque sí lo hagan sus subclases por separado)⁽¹⁹⁾, en otros sí se describe un aumento importante de sus cifras, paralelo al de IgG 1 e IgG4^(6,20). En la Fig 1 se observa que en nuestra serie, la IgG total frente al EC aumenta en ambos grupos, pero sólo significativamente en el grupo con IT. En este grupo, la IgG total dirigida contra Der pl alcanza unos niveles finales que son 14 veces mayores que los que alcanza la IgG total frente al Der pll (10.000 vs 700 UA/ml). Los niveles basales de IgG total contra Der pl eran 10 veces superiores que los de la misma subclase dirigida contra Der pll (4.000 vs 400 UA/ml), de lo que se puede deducir que en esta población de pacientes alérgicos, la exposición antigénica espontánea a Der pl induce una respuesta 10 veces mayor que la producida por el alérgeno Der pll.

Respecto a la valoración de la situación clínica de los pacientes, en la Fig 4 puede verse que la intensidad de los síntomas oculares y pulmonares muestra una tendencia a disminuir en ambos grupos de pacientes, pero no llega a resultar en una diferencia significativa. Sí hubo diferencias, en cambio, en el caso de los síntomas derivados de la

rinitis, ya que el grupo que recibió IT evolucionó significativamente mejor que el grupo que no lo hizo. Teniendo en cuenta que 50 de los 57 pacientes de esta serie presentaban síntomas nasales (8 de ellos sólo rinitis y 42 rinitis y asma asociados), se ha obtenido una mejoría, total o parcial, en la situación clínica del 87.7% de esta población.

La sintomatología pulmonar establece una correlación igualmente estrecha con la IgG total, la IgG1 y la IgG4 específicas para el EC, y con la IgG4 dirigida contra Der pl (Tabla 1), de lo que se podría deducir que Der pl no es sólo más importante que el alérgeno Der pll desde el punto de vista inmunitario, sino que también tiene una mayor traducción en la situación clínica de los pacientes.

Respecto a los síntomas nasales (Tabla 2), el grado de correlación entre la sintomatología y las IgG4 dirigidas contra Der pl y Der pll es prácticamente igual, pero menor que el que se establece entre estos síntomas y la IgG4 frente al EC, de lo que se deriva que el resultado clínico de la IT depende, fundamentalmente, de la respuesta inmune de cada paciente al conjunto de todos los alérgenos, mayoritarios o no, que se asemejan más al tipo de estímulo antigénico al que se somete el paciente por la exposición espontánea a los ácaros en condiciones naturales.

De los resultados obtenidos en este estudio se desprende que los cambios inmunológicos producidos en el grupo de pacientes que recibieron IT no se han acompañado de una mejor evolución clínica de los síntomas que más trascendencia clínica pueden tener, es decir, de los derivados del asma bronquial. Esto coincide con los resultados de otros estudios^(15,19,21,22) y es contrario a los obtenidos por otros autores, que encuentran una relación positiva entre el aumento de IgG (sobre todo IgG4) y una mejor evolución clínica^(3,23,24).

Los resultados negativos obtenidos en nuestra serie podrían estar matizados por el hecho de que los 12 meses podrían ser insuficientes para valorar los cambios clínicos e inmunológicos derivados de la IT, como lo sugieren las claras tendencias decrecientes obtenidas como resultado.

En resumen, en este estudio hemos encontrado que en los pacientes sometidos a IT se produce un aumento significativo de todas las subclases de IgG, tanto las dirigidas al extracto alérgico completo como a los dos alérgenos mayoritarios por separado. De éstos, Der pl parece ser el más activo como inductor de la síntesis de AcB y, además, es el que tiene una mayor trascendencia clínica. Los cambios inmunológicos encontrados no se han traducido en un mejor resultado clínico global del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooke RA, Barnard JH, Hebal S, Stull A. Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J Exp Med* 1935; 62:733.
2. Moller C, Dreborg S, Einarsson R. Immunotherapy to deciduous tree pollens: specific IgE and IgG antibody patterns. *Clin Allergy* 1987; 17:551-562.
3. Nakagawa T. The role of IgG subclass antibodies in the clinical response to immunotherapy in the allergic disease. *Clinical and Experimental Allergy* 1991; 21: 289-296.
4. Tsai LC, Tang RB, Hung MW et al. Changes in the levels of house dust mite specific IgG4 during immunotherapy in asthmatic children. *Clinical and Experimental Allergy* 1990; 21:367-372.
5. Birkner T, Rumpold H, Jarolim E et al. Evaluation of immunotherapy-induced changes in specific IgE, IgG and IgG subclasses in birch pollen allergic patients by means of immunoblotting. *Allergy* 1990; 45:418-426.
6. Djurup R, Osterballe O. IgG subclass antibody response in grass pollen-allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Allergy* 1985; 40:433-441.
7. Lin KL, Wang SY, Hsieh KH. Analysis of house dust mite specific IgE, IgG4 and IgG antibodies during immunotherapy in asthmatics children. *Ann Allergy* 1990; 67:63-69.

8. Nakagawa T, Takaishi T, Sakamoto Y et al. IgG4 antibodies in patients with house dust mite sensitive bronchial asthma: relationship with antigen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 71:122-125.
9. Valencia A, Casán P, Diaz M, Perpiñá M, Sebastián M'D. Normativa para los tests de provocación bronquial inespecífica. *SEPAR. Arch Bronconeumol* 1991; 8:353361.
10. Rosenthal RR. Pruebas de provocación con metacolina: de la investigación a la práctica. *Allergy proceedings* 1990; IV ⁽²⁾:8.
11. Adkinson NE, Sobotka AK, Lichtenstein LM. Evaluation of the quantity and affinity of human IgG <blocking> antibodies. *J Immunol* 1979; 122:965.
12. Venge P, Dahl R. Are blood eosinophil number and activity important for the development of the late asthmatic reaction after allergen challenge?. *Eur Respir J* 1989; 2 Suppl 6:430434.
13. Taylor KJ, Luksza AR. Peripheral blood eosinophil counts and bronchial responsiveness. *Thorax* 1987; 42:452456.
14. Mosbech H. Who will benefit from hyposensitization? Predictive parameters in house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 1990; 45 ⁽³⁾209-212.
15. Walin U, Schweter C, Lind P, Lowenstein H. Prospective study on immunologic changes induced by two different *D. pteronyssinus* extracts prepared from whole mite culture and mite bodies. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:360370.
16. Leynadier F, Murrieta M, Michelen J et al. Role des anticorps bloquants sur les tests cutanes aux acariens. *La Presse Medicale* 1987; 16:1436.
17. Norman PS. Immunotherapy of IgE-mediated disease. *Hospital Practice* 1990; 15:81-92.
18. World Health Organization / International Union of Immunological Societies. Working Group Report. *Lancet* 1989; 4:259.
19. Scordamaglia A, Pizzorno G, Caria M et al. Immunologic and clinical evaluation of a 12-month course of specific immunotherapy. *Annals of Allergy* 1989; 63:31-36.
20. Pastorello EA, Ortolani C, Incorvaia C et al. A double-blind study of Hyposensitization with an alginate-conjugated extract of *D. pteronyssinus* in patients with perennial rhinitis. *Allergy* 1990; 45 ⁽⁷⁾:505-514.
21. García BE, Sanz M^aL, Wong E et al. Effect of immunotherapy on antigen-specific IgG4 in asthmatics sensitive to *D. pteronyssinus*. *Allergol Immunopathol* 1988; 16:379-383.
22. Rowntree S, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ et al. A subclass IgG4-specific antigen-binding radioimmunoassay (RIA): Comparison between IgG and IgG4 antibodies to food and inhaled antigens in adult atopic dermatitis after desensitization treatment and during development of antibody responses in children. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:622-630.
23. Nakagawa T, Miyamoto T. The role of IgG4 as blocking antibodies in asthmatics and bee keepers. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 77:204-205.
24. Nakagawa T, Kozeki H, Katagiri J et al. Changes of house dust mite-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies during immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Int Arch Appl Immunol* 1987; 82:95-99.