



Linfocitos B y NK en alergia respiratoria

Daniel Aguilar Ángeles,* Ma. Isabel Rojo Gutiérrez,* Karina Elvira López Valladares,* Teresa Sandoval,* Mario Alberto Bermejo Guevara,* Misael González Ibarra*

RESUMEN

Antecedentes: los receptores de alta afinidad de la inmunoglobulina E (IgE) son capaces de activar a las células cebadas para que se desgranulen y los de baja afinidad a los linfocitos B para que actúen como células presentadoras de antígenos y como productoras de la misma inmunoglobulina. Puesto que los pacientes alérgicos producen gran cantidad de IgE, ello los hace muy susceptibles a la infección.

Objetivo: cuantificar el incremento de IgE en 28 enfermos con rinitis alérgica o asma o ambas, sin que previamente hubieran sido tratados.

Pacientes y métodos: se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica. Se hizo inmunofenotipificación de linfocitos B y células NK. Se utilizó citometría de flujo para la lectura de las células. Los datos se analizaron con estadística descriptiva, aplicando medidas de tendencia central.

Resultados: no se encontraron variaciones en los valores de alguna estirpe celular.

Conclusiones: la proliferación y activación de los linfocitos B debe considerarse en los padecimientos alérgicos, ya que su cuantificación sérica puede ser un parámetro de medición de la actividad alérgica.

Palabras clave: linfocitos, rinitis alérgica, asma, citometría de flujo, inmunoterapia celular.

ABSTRACT

Background: High affinity immunoglobulin E (IgE) receptors may activate the mast cell degradation; on the other hand, the ones of low affinity may activate B lymphocytes so they act as antigen-presenting cells and as producers of the same immunoglobulin. As allergic patients produce a great quantity of IgE they are prone to get an infection.

Objective: To quantify the IgE increase in 28 patients with allergic rhinitis or asthma, or both without having received a previous treatment.

Patients and methods: 38 patients with allergic rhinitis, bronchial asthma, allergic conjunctivitis or atopic dermatitis diagnosis were included. B lymphocytes and NK cells immunophenotypification was made. Flow cytometry was used for cells lecture. Data were analyzed with descriptive statistics applying central tendency measurements.

Results: No variations were found in the values of any cell lineage.

Conclusions: Proliferation and activation of B lymphocytes should be considered in allergic diseases as its quantification in serum may be a measurement parameter of allergic activity.

Key words: lymphocytes, allergic rhinitis, asthma, flow cytometry, cellular immunotherapy.

La concentración de anticuerpos de tipo IgE en el plasma es normalmente baja; sin embargo, en los pacientes con asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica casi siempre se

eleva, fenómeno que forma parte de las características de estas enfermedades.¹

Para que la IgE funcione ésta debe unirse por su fracción Fc a dos receptores, uno de alta afinidad y otro de baja afinidad. El primero (FcεRI) se expresa en las células cebadas y basófilos; al estar en contacto con su respectivo antígeno los activa liberando localmente mediadores inflamatorios muy potentes.

Los receptores de baja afinidad, identificados como FcεRII (CD23), activan diversos tipos celulares, como los linfocitos B. Por lo tanto, en la respuesta inmunitaria los linfocitos B tienen una función dual: una como

* Servicio de alergia e inmunología, Hospital Juárez de México.

Correspondencia: Dr. Daniel Aguilar Ángeles. Av. Lindavista núm. 251-501, Col. Lindavista, México, DF, CP 07300.
Recibido: mayo, 2005. Aceptado: agosto, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicas.com.mx

células presentadoras de antígenos y la otra transformándose en células plasmáticas para producir isotipos de inmunoglobulinas en forma monoclonal, entre ellas la inmunoglobulina IgE, la cual participa en la hipersensibilidad tipo I.²⁻⁹

La IgE que se une al receptor CD23 activa la función de los linfocitos B como procesadores de antígenos y como células presentadoras de los epítopes más importantes para los linfocitos T, con el fin de producir una respuesta inmunitaria.⁹⁻¹² Luego, con la estimulación de las citocinas se torna a célula plasmática productora de IgE.

Las células asesinas naturales (NK) se describieron con base en su capacidad natural de eliminar células tumorales *in vitro*; esta función no requiere sensibilización previa.¹³

Dichas células desempeñan un papel decisivo en la inmunidad innata y adquirida, en particular en la neutralización de virus y procesos infecciosos. A medida que han ido identificándose sus receptores de membrana se ha podido definir cuáles son sus funciones en la respuesta inmunitaria, como su participación en los procesos infecciosos tan frecuentes en las enfermedades de curso crónico.

El comportamiento de ambas células en los procesos alérgicos está modificado y convendría investigarlo para el mejor conocimiento de esta inmunopatología. El objetivo de este estudio fue cuantificar su concentración en los pacientes con alergia respiratoria crónica.

PACIENTES Y MÉTODO

Este estudio se realizó en la consulta externa y el laboratorio del servicio de alergia e inmunología del Hospital Juárez de México. Se seleccionaron 38 pacientes mestizos, con diagnóstico de rinitis alérgica, asma bronquial, conjuntivitis alérgica o dermatitis atópica. Los criterios de inclusión fueron: *a)* pacientes con edades comprendidas entre 1 y 51 años; *b)* nativos o con residencia mayor de cinco años en el Valle de México; *c)* sin tratamiento previo o actual de inmunoterapia; *d)* no haber recibido esteroides locales o sistémicos 30 días previos al estudio o estar utilizándolos en la actualidad; *e)* pruebas cutáneas de lectura inmediata a alérgenos intradomiciliarios

(ácaros). Los criterios de exclusión fueron: *a)* pacientes fuera de dichos rangos de edad; *b)* enfermos que radicaran fuera del DF o de la zona conurbada; *c)* con residencia menor a cinco años en el Valle de México; *d)* cursar con alguna enfermedad o estado que pudiera modificar las concentraciones de células inmunocompetentes, como: embarazo, administración de inmunosupresores, enfermedad infecciosa actual o convalecencia y alteraciones metabólicas o inmunológicas por enfermedades crónicas o trastornos nutricionales; *e)* pacientes sensibles a otros alérgenos intradomiciliarios; *f)* enfermos sensibles a alérgenos extradomiciliarios perennes o estacionales.

Una vez realizado el diagnóstico preciso se colectaron las muestras con el paciente en ayunas. Se hizo inmunofenotipificación de linfocitos B y células NK con anticuerpos monoclonales anti CD19 y anti CD16+56, respectivamente. Se utilizó citometría de flujo (FACSCount System) para la lectura y se tomaron como referencia las cifras numéricas de estas células reportadas como normales en los estándares internacionales. Los datos se analizaron con estadística descriptiva, aplicando medidas de tendencia central.

RESULTADOS

Se estudiaron 38 pacientes, con edades comprendidas entre 2 y 51 años (figura 1). La edad media fue de 21.9 años, con desviación estándar de 13.5. El 73.8% correspondió al género femenino y 19.2% al masculino.

El 64.3% manifestó rinitis alérgica y 25% rinitis alérgica y asma bronquial (figura 2). Para determinar la cantidad de linfocitos B y células NK se registró el total de células con base en la edad (cuadros 1 y 2). Las cifras totales se encontraron dentro de los límites normales para ambas líneas celulares (cuadro 3). Sólo hubo un caso con hiper celularidad de linfocitos B y células NK, pero no tuvo significado estadístico.

DISCUSIÓN

Es importante conocer los pasos que se presentan en un fenómeno de hipersensibilidad mediado por IgE, ya que ello tiene aplicación del 100% en el manejo del cuadro clínico.

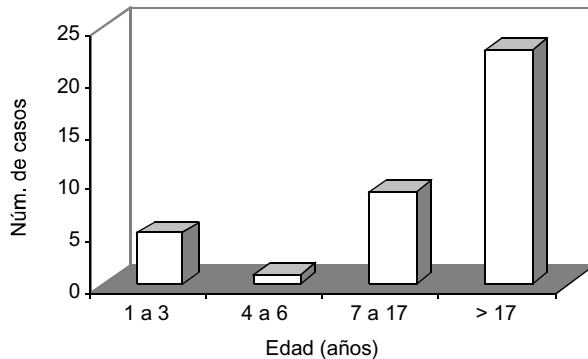


Figura 1. Distribución por edades

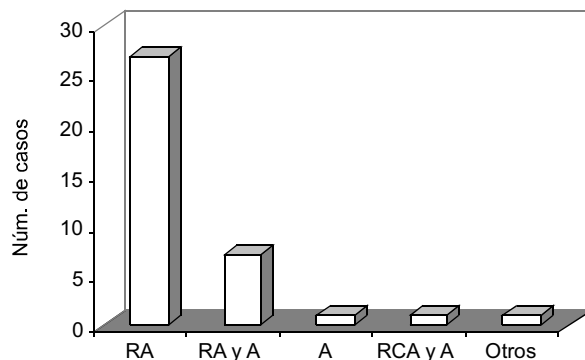


Figura 2. Distribución por padecimientos.

RA: rinitis alérgica; A: asma; RCA: rinoconjuntivitis.

Esta inmunoglobulina activa muchos mecanismos que intervienen en la respuesta inmunitaria, desde la reacción antígeno-anticuerpo hasta la liberación de mediadores inflamatorios.

Los linfocitos B, estimulados por el receptor de baja afinidad de la IgE, en condiciones normales o de hipersensibilidad y cumpliendo su función como células procesadoras de antígenos, activan a los linfocitos T cooperadores para generar una respuesta secuencial.¹⁴

Durante una reacción alérgica la IgE, junto con las interleucinas^{4,13,15-19} y la expresión del receptor para factor de necrosis tumoral (CD40), mediante su receptor FcεRII, activa a los linfocitos B para funcionar como células productoras de inmunoglobulinas alterando el isotipo del anticuerpo que producen y reteniendo la especificidad antigénica.²⁰⁻²³

La proliferación y activación de los linfocitos B debe considerarse en los padecimientos alérgicos, ya que su cuantificación sérica puede ser un parámetro de medición de la actividad alérgica.

Los pacientes con deficiencia de células NK tienen infecciones recurrentes, lo cual puede asociarse con diferentes enfermedades sin tener una inmunodeficiencia adquirida real.²⁴⁻²⁶ Los enfermos con padecimientos alérgicos en las vías respiratorias a menudo sufren de infecciones, lo que complica su manejo y pronóstico. Se ha reportado que algunos pueden tener deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclases de IgG o inmunidad celular deprimida.²⁷⁻³⁰ Es posible que los pacientes con rinitis alérgica o asma que sufren de infecciones recurrentes, y que tienen mala reacción a los antibióticos manifiesten un déficit de células NK. Las probabilidades de encontrar concentraciones alteradas de estas células en los pacientes alérgicos no pueden pasar inadvertidas. Se considera que aunque en este estudio no se reporta ninguna anomalía en las cifras de linfocitos B y células NK circulantes, tal vez en el futuro, a medida que se depuren las técnicas, haya mayor homogeneidad en los grupos estudiados, la toma de muestras sea a la misma hora y no haya tantas variaciones en la edad, pueda demostrarse alguna anomalía.

La variabilidad racial es tan sutil en la población que en este grupo de estudio no se consideró parámetro de medición significativo.

Cuadro 1. Inmunotipificación de linfocitos B y NK

Edad años	Tamaño de muestra	Sexo		Rango de células totales	
		Femenino	Masculino	Linfocitos B	Linfocitos NK
<1	0	0	0	0	0
1-3	5	3	2	40-1287	137-1119
4-6	1	1	0	882	137
7-17	9	5	4	201-852	178-729
>17	23	19	4	120-612	148-831

Cuadro 2. Inmunotipificación de linfocitos B y NK por paciente

Edad	Sexo	Linfocitos		Edad	Sexo	Linfocitos	
		B	NK			B	NK
2	Femenino	943	538	20	Femenino	304	236
3	Masculino	40	1119	21	Femenino	328	311
3	Masculino	1116	522	22	Masculino	538	169
3	Femenino	1287	401	22	Femenino	120	831
3	Femenino	882	137	23	Masculino	172	437
5	Femenino	528	221	27	Femenino	206	232
7	Femenino	852	382	28	Femenino	331	355
9	Femenino	441	646	30	Femenino	476	472
9	Masculino	278	188	31	Masculino	481	371
12	Masculino	201	729	34	Femenino	199	311
14	Masculino	460	369	35	Femenino	440	378
16	Femenino	590	178	37	Femenino	612	493
16	Femenino	366	534	37	Femenino	382	490
16	Femenino	490	316	38	Femenino	223	198
17	Masculino	388	301	38	Femenino	335	320
18	Femenino	519	292	40	Femenino	388	183
18	Masculino	525	292	42	Femenino	271	164
19	Femenino	369	319	48	Femenino	382	148
20	Femenino	273	505	51	Femenino	233	211

Cuadro 3. Valores de referencia por grupo de edad (referencia bibliográfica)

Linfocitos	Edad						
	Meses		Años				
	<1	1-12	1-3	4-6	7-17	>17	
Totales (células x 10 ³)	2.2-7	2.5-6.5	2.2-5.5	2-5	1.4-3.8	1.5-4	
CD 3	2.4-3.7	1.7-3.6	1.8-3	1.4-2	1.4-2	1.6-2.4	
CD 4: linfocitos cooperadores	1.5-2.4	1.7-2.8	1.0-1.8	1.0-1.8	0.7-1.1	0.5-1.4	
CD 8: linfocitos citotóxicos	1.2-2	0.8-1.2	0.8-1.5	0.8-1.5	0.6-0.9	0.2-0.7	
CD 16: linfocitos NK	0.8-1.5	0.3-0.7	0.2-0.6	0.2-0.6	0.2-0.3	0.2-0.4	
CD 19: linfocitos B	0.7-1.5	0.5-1.5	0.7-1.3	0.7-1.3	0.3-0.5	0.04-0.5	

REFERENCIAS

- Oeetgen HC, Geha RS. IgE regulation and roles in asthma pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:429-40.
- Gauchat JF, Lebmar DA, Coffman RL, Gascan H. Structure and expression of germine ϵ transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *J Exp Med* 1990;172:463-70.
- Pioli C, Gatta L, Ubaldi V, Doria G. Inhibition of IgG1 and IgE production by stimulation of the B cell CTLA-4 receptor. *J Immunol* 2000;165:5530-6.
- Hoshino T, Yagita H, Orlado JR, et al. *In vivo* administration of IL-18 can induce IgE production through Th2 cytokine induction and up-regulation of CD40 ligand (CD154) expression on CD4-T cells. *Eur J Immunol* 2000;30:1998-2006.
- Zhang K, Zhang L, Zhu D, Bae D, Nel A, Saxon A. CD40-mediated p38 mitogen-activated protein kinase activation is required for immunoglobulin class switch recombination to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:421-8.
- Jabara H, Laouini D, Tsitsikov E, et al. The binding site for TRAF2 and TRAF3 but not for TRAF6 is essential for CD-40 mediated immunoglobulin class switching. *Immunity* 2002;17:265-76.
- Basaki Y, Ikisawa K, Kajiwara K, Yanagihara Y. CD40-mediated tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 signaling upregulates IL4 induced germine C ϵ transcription in a human nB cell line. *Arch Biochem Biophys* 2002;405:199-204.
- Litinsky MB, et al. CD40 induce CD-40-independent immunoglobulin class switching through B LyS and APRIL. *Nat Immunol* 2002;3:822-9.
- Sugai M, Gonda H, Kusunoki T, et al. Essential rol of Id2 in negative regulation of IgE class switching. *Nat Immunol* 2003;4:25-30.
- Brodeur SR, et al. C4b-binding protein (C4BP) activates B cell through the CD40 receptor. *Immunity* 2003;18:837-48.
- Stein JV, Lopez-Fraga M, Elustondo FA, et al. APRIL modulates B and T cell immunity. *J Clin Invest* 2002;109:1587-98.
- Suto A, Nakajima H, Hirose K, et al. Interleukin 21 prevents antigen-induced IgE production by inhibiting germine C ϵ transcription of IL-4-stimulates B cells. *Blood* 2002;100:4565-73.

13. Parrish-Novak J, Foster DC, Holly RD. Interleukin-21 and the IL-21 receptor: novel effectors of NK and T cell responses. *J Leukoc Biol* 2002;72:856-63.
14. Becker-Herman S, Lantner F, Shachar I. Id2 negatively regulates B cell differentiation in the spleen. *J Immunol* 2002;168:5507-13.
15. Mayer RJ, et al. Inhibition of CD23 processing correlates with inhibition of IL-4 stimulated IgE production in human PBL and hu-PBL reconstituted SCID mice. *Clin Exp Allergy* 2000;30:719-27.
16. Shirakawa T, Deichman KA, Izuhara K, et al. Asthma, atopy and genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol Today* 2000;21(2):60-64.
17. Graves P, Kabesch M, Halonen M, et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:506-13.
18. Heinzmann A, Mao XQ, Akaiwa M, et al. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet* 2000;9:549-59.
19. Chiaramonte MG, Schopf LR, Neben T, et al. IL-13 is a key regulatory cytokine for TH2 cell-mediated pulmonary granuloma formation and IgE responses induced by *Schistosoma mansoni* eggs. *J Immunol* 1999;162:920-30.
20. Zhang Y, et al. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nat Genet* 2003;34:181-6.
21. Holla AD, Roy SR, Liu AH. Endotoxin, atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:141-5.
22. Kemp A, Bjorksten B. Immune deviation and the hygiene hypothesis: a review of the epidemiological evidence. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:74-80.
23. Manis JO, Tian M, Alt FW. Mechanism and control of class-switch recombination. *Trends Immunol* 2002;23:31-39.
24. Orange JS, Brodeur SR, Jain A, et al. Deficient natural killer cell cytotoxicity in patients with IKK- γ /NEMO mutations. *J Clin Invest* 2002;109:1501-9.
25. Buentke E, Heffer LC, Wilson JL, Tallin RP, Lofman C, et al. Natural killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin-Malassezia-influenced cell interaction. *J Invest Dermatol* 2002;119:850-7.
26. Hamerman JA, Ogasawara K, Lanier LL. NK cells in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2005;17:29-35.
27. Aguilar D, Serrano E. Valoración del sistema inmunológico en pacientes con asma bronquial. *Alergia* 1987;XXXIV:55-62.
28. Boris HL, Aarons A, Rumblyrt J, et al. Interleukin-10 regulation in normal subjects and patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1288-95.
29. Sánchez-Guerrero I, Vergara RP, Herrero M, García-Alonso AM, Luna A, Álvarez MR. Cytokine serum profiles in allergic and non allergic asthma: increased production of IL-10 by non-allergic asthmatic patients. *Allergol Immunopathol* 1997;25:98-103.
30. Gentile DA, Patel A, Chad O, et al. Diminished IL-10 production in subjects with allergy after infection with influenza A virus. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1045-8.