



Serología del Antígeno Alimentario en Síndrome del Intestino Irritable

Jay Weiss, Ph.D. y Gary Kitos, Ph.D. H.C.L.D

Introducción

Síndrome del Intestino Irritable (SII) es reportado en 1 de cada 5 adultos en los EE.UU. Es una enfermedad incómoda que se caracteriza por síntomas como estreñimiento, diarrea, estreñimiento y diarrea alternados, designados C-, D-, y A-IBS, respectivamente. Estos síntomas pueden ser controlados con dieta y medicamentos adecuados en la mayoría de las personas, pero pueden ser incapacitantes para algunos. Aunque la causa de esta enfermedad no se conoce, la sensibilidad del colon a ciertos alimentos, el estrés y respuesta inmunológica pueden todos jugar un papel.

Mastocitos en el SII

Investigaciones para ayudar a entender lo que el sistema inmune hace en el SII han demostrado que los mastocitos, los cuales son actores principales en las reacciones alérgicas son más densos en la parte baja duodenal(1) yeyunal(2), ileal(3), colonica(4), y biopsias rectales de pacientes con SII que controles normales de salud. Es más la triptasa(1), que se libera tras la activación de mastocitos, se encontró que en un promedio resultó ser 5 veces mas concentrada en el líquido yeyunal. La triptasa también está implicada como una proteasa que puede activar el PAR-2 del receptor, encontrado en las células de todo el tracto gastrointestinal, e induce síntomas D-IBS(5) de diarrea predominante. Los mastocitos pueden ser activados por neurotransmisores tales como la sustancia P(6) y son una parte integrante del eje cerebro-intestino (sigla en ingles BGA) que se activa por el estrés. La activación de los mastocitos a través del BGA también puede sesgar las respuestas inmunes al tipo Th(2) que favorece la formación de la IgE y la IgG4 (7,8,9). Los mismos mastocitos pueden ser activados por el entrecruzamiento de IgE y pueden ser activados por los complejos antígeno IgG4.

Mastocitos en las Respuestas Alérgicas

Los mastocitos han sido durante mucho tiempo conocidos por tener receptores de IgE de alta afinidad los cuales cuando se entrecruzan, provocan la liberación de una serie de mediadores inflamatorios preformados y activan la síntesis de novo de los demás. Los receptores de IgE de alta afinidad son inestables y sólo persisten si la IgE está ligada a ellos(10). Los mastocitos nacen en la médula ósea (en ingles BMMC) como células multipotenciales y maduran en los tejidos locales a los que emigran(11). Los mastocitos maduran de manera diferente en distintos tejidos. Los mastocitos de la piel, del pulmón y del intestino son todos muy similares, pero tienen diferencias que pueden ser importantes para cada entorno diferente. Es evidente que los mastocitos inmaduros tienen IgG receptores que inhiben la activación de los mastocitos en el torrente sanguíneo. También se sabe que algunos mastocitos maduros tienen receptores IgG de afinidad baja que pueden ser activados por complejos inmunes IgG4. La baja afinidad de estos receptores impide la fijación IgG y formación de complejos inmunes en las células, pero complejos antígenos IgG grandes preformados pueden activar la célula debido a la avidéz de los complejos por receptores de baja afinidad. Aunque estos mismos receptores unen IgG1, IgG2, IgG3, y los complejos inmunes IgG4, los complejos IgG4 no activan el complemento, y sería más probable encontrar a los mastocitos como complejos inmunes

"desnudos" libres de productos que activan el complemento que opsonina los complejos con otros 3 subtipos. Además, la IgG4 tiene la peculiaridad de ser capaz de cambiar de medio moléculas entre sí y formar anticuerpos completos con 2 diferentes especificidades(12,13). Esto hace más probable la formación de complejos inmunes porque más de un epítipo antigénico puede estar vinculado en el complejo.

El tejido mucoso se estima que contiene 2.3 veces más células plasmáticas que aquellas encontradas en la médula ósea, bazo y ganglios linfáticos combinados(14). El noventa por ciento (90%) de las células plasmáticas en el intestino grueso son de tipo IgA, 6% de tipo IgM y 4% de tipo IgG.(14,15). Las inmunoglobulinas en la mucosa se excretan principalmente por las mucosas, pero alrededor del 10% entra en la circulación. Pequeñas dosis de antígenos alimentarios utilizados en la inmunoterapia sublingual inducen significativamente la IgE y aumentan la IgG4 en suero (16). Es probable que dosis más grandes como las que se ingieren en las comidas induzcan anticuerpos en los individuos susceptibles.

IgE e IgG4 Serología

La medición de alérgeno-específica circulante, IgE y IgG4 se utiliza para ayudar en el diagnóstico de alergia a los alimentos y ambos han sido utilizados para identificar los alimentos que deben evitarse (17). La IgE circulante tiene una vida media de 1-5 días, y de por lo menos 2 semanas cuando está conectada a un mastocito. La vida media de la IgG4 es de 21 a 24 días, pero su vida media en un receptor de mastocitos son horas(18). La concentración de la IgG4 total circulante es 5 000 veces el doble de la IgE. La afinidad de la IgE se ha demostrado que en el rango de 10^{10} a 10^{11} M de epítopos conformacionales de alimentos que es aproximadamente 10 000 veces más fuerte que la medida en la IgG (19). Epítopos conformacionales han sido implicados en la iniciación de las alergias alimentarias mediadas por la IgE y se ha demostrado que rompen la tolerancia en los pacientes que habían sido tolerantes.

Ventaja del Alérgeno Líquido de Allermetrix

Los ensayos de Allermetrix de IgE, IgG, y IgG4 específica incorporan alérgenos en fase líquida, los cuales han demostrado ser menos desnaturalizados que aquellos comúnmente usados de tecnología de alérgeno en fase sólida(21) y preservan los determinantes conformacionales (22). Alérgenos en fase sólida son en su mayoría desnaturalizados con muchos epítopos lineales expuestos que normalmente no son visibles por el sistema inmune durante la exposición normal. Por lo tanto, muchas de las respuestas de anticuerpos detectados a alérgenos de fase sólida pueden ser irrelevantes para el diagnóstico. Las pruebas de alérgenos en fase sólida utilizadas para las pruebas de anticuerpos IgG a los alimentos a menudo tienen reacciones positivas de muchos alimentos diferentes, y si se utilizan como guía de evitación puede restringir innecesariamente la dieta de los pacientes. El sistema de alérgeno en fase líquida de Allermetrix por lo general detecta menos reacciones a los alimentos debido a que la prueba detecta más determinantes conformacionales y no reacciones con alérgenos

desnaturalizados los cuales hacen la dieta de evitación más fácil de seguir.

SII y Alergia

Se ha llevado a cabo una serie de investigaciones para examinar la asociación de SII y la alergia. Al evaluar las dos pruebas de alergia tanto la prueba de punción cutánea (sigla en inglés SPT) y la IgE específica (sIgE) han sido utilizadas para clasificar a los pacientes como alérgicos. En algunos estudios la IgG específica (sIgG) y IgG4 específica (sIgG4) se han utilizado para análisis adicionales. Tanto las respuestas IgE y IgG4 son de tipo Th2, 2 de linfocitos T receptors, mediados y IgG la cual es predominantemente IgG(1), es mediada por Th1. Se ha demostrado en una serie de estudios que los pacientes con SII son significativamente más propensos a tener resultados positivos con SPT que los controles sanos (23, 24,25). En un estudio con SPT los inhalantes no fueron significativamente diferentes que los controles sanos, pero los resultados de la SPT de alimentos fueron significativamente más positivos en pacientes con SII (25) En otros estudios, no hubo diferencia significativa entre el SII y los controles cuando se evaluó la SPT o sIgE(26,27). En los mismos estudios sIgG y SigG4 fueron significativamente más altos en los pacientes con SII a ciertos alimentos. Es sentido común evitar los alimentos en los que se puede demostrar la sIgE cuando el historial médico y síntomas sugieren que el paciente es alérgico a alimentos reactivos. Sin embargo, no ha sido usual evitar alimentos a los cuales la IgG puede demostrarse. De hecho las respuestas IgG1 se pueden ver comúnmente en alimentos donde los pacientes tienen úlceras aftosas o permeabilidad intestinal en peligro(28). Las respuestas IgG4 no han sido tan bien estudiadas, pero en general, las respuestas IgG4 resultan de la exposición a largo plazo y se asocian con una respuesta Th2 (29).

Uso de Serología en Pacientes con SII

Ambas sIgG y sIgG4 se han utilizado para elaborar las dietas de evitación de los pacientes con SII(30,31,32). En estos tres estudios, la eliminación de los alimentos a los que los pacientes con SII han tenido respuestas elevadas ya sea sIgG o sIgG4 resultaron en mejoría clínica, medida a través de un cuestionario. En un estudio, que utilizó sIgG4 (31) se midió el rectal compliance (elasticidad rectal) y se encontró significativamente mejor en pacientes con alimentos excluidos.

La conexión entre el SII y la alergia alimentaria está emergiendo en al menos un subgrupo de pacientes con SII, y parece que las reacciones alérgicas en el intestino pueden ser la causa de algunos de los síntomas del SII. El hecho de que la activación neuronal puede aumentar la respuesta alérgica también se suma a la posibilidad de exacerbación alérgica de la enfermedad. Identificación de las respuestas de IgE específica en los alimentos es claramente importante en estos pacientes y puede indicar la presencia subyacente de la enfermedad alérgica.

La alergia alimentaria es un diagnóstico difícil en la práctica de la alergia y ciertamente no es fácil en pacientes con SII. Sin embargo la SigG que mide todas las subclases de IgG, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, no es útil para el

diagnóstico, porque las 4 subclases tienen efectos diferentes. Sólo la IgG4 se ha implicado en la activación de mastocitos, y no une un complemento. En estudios serológicos utilizando ambas, la IgE e IgG4, el diagnóstico de sensibilidad de los dos ensayos juntos es 91%, más alto que cualquier otra combinación de SPT o prueba de serología en el mismo grupo de pacientes. El uso de IgG4 específica en conjunto con la IgE específica para alimentos identificará alimentos a los que los pacientes con SII pueden tener reacciones alérgicas. La eliminación de estos alimentos puede reducir los síntomas y mejorar el bienestar del paciente.

Referencias

- ¹Walker MM et al., Aliment Pharmacol Ther. 2009 abril 1;29(7):765-73
- ²Guilarte M, et al. Gut. 2007 febrero;56(2):203-9.
- ³Wang SH et al, World J Gastroenterol. 2007 diciembre 7;13(45):6041-7
- ⁴Piche T et al. Gut. 2008 abril;57(4):468-73.
- ⁵Cenac N, et al. J. Physiol 2004; 558: 913-925
- ⁶He SH, et al World J Gastroenterol 2004; 10: 327-331
- ⁷Bellantì, JA et al. Annals of Allergy Asthma & Immunology, 2004;93; S26.
- ⁸Anton PA, Semin Gastrointest Dis 1999; 10: 14-19
- ⁹Lenenstein S, Am J Gastroenterol, 2000; 95: 1213-1220
- ¹⁰Kubota T, et al. J Immunol. 2006 junio 1;176(11):7008-14
- ¹¹Saito H, J Pharmacol Sci 106, 341-346 (2008)
- ¹²Aalberse RC, et al. Immunology, 2002; 105:9-19
- ¹³Kolfschoten MvdN, Science, 2007; 317: 1554-1557
- ¹⁴Brandtzaeg P, et al. Immunol Rev 1999;171:45-87
- ¹⁵Brandtzaeg P, and Farstad IN, The human mucosal B-Cell system, Mucosal Immunology, 2nd ed. Ogra PL et al eds. San Diego, Academic Press, 1999:439-468.
- ¹⁶Fernández-Rivas M, et al. Allergy. 2009 enero 20. [Epub ahead of print]
- ¹⁷El Rafei, A, et al. Annals of Allergy, 1989; 62: 94-99
- ¹⁸McDonnell JM, et al. Nat Struct Biol. 2001 mayo;8(5):437-41.
- ¹⁹Hantusch, B et al. Immunol Lett, 2005; 97: 81-89.
- ²⁰Untersmayr E and Jensen-Jarolim E, Pharmacology & Therapeutics, 2006; 112: 787-798.
- ²¹Kilshaw, PJ, et al. Clin Exp Immunol, 1986; 66: 481-489
- ²²Aalberse RC, et al. Journal of Immunological Methods, 1986; 87: 51-57.
- ²³Uz E, et al., J Clin Gastroenterol. 2007 abril;41(4):380-3
- ²⁴Jun DW, et al. World J Gastroenterol. 2006 abril 21;12(15):2382-7
- ²⁵Soares RL, et al., World J Gastroenterol. 2008 mayo 21;14(19):3044-8.
- ²⁶Zuo XL, et al., Clin Exp Allergy. 2007 junio;37(6):823-30
- ²⁷Zar S, et al. Am J Gastroenterol. 2005 julio;100(7):1550-7
- ²⁸Thomas HC, et al. J Clin Path, 1973;(26):371-374
- ²⁹Vercelli D. Am J Respir Crit Care Med 2000;(162): S86-90
- ³⁰Atkinson W et al. Gut 2004;(53): 1459-1464
- ³¹Zar S, Scandinavia Journal of Gastroenterology 2005; 40: 800-807
- ³²Drisko J, J of American College of Nutrition 2006; (25):514-522



www.allermetrix.com
Phone: +1-615-599-4100