

Determinación de sensibilización alérgica a dermatofagoides en niños de 5 años y menores por fluoroinmuno ensayo-UniCAP

ANDREA MEYER K.*, TEODORO BARRERA T.** y HUGO HIDALGO T.***

Dust mite allergic sensitization in children aged 1 month to 5 years-old using specific IgE determination by unicap fluoroimmunoassay

Dust mite sensitization is considered a major risk factor for pediatric asthma; however, there are few data about early sensitization in Chilean children available. This study aimed to investigate allergic sensitization to mites in infancy and early childhood. The patient population, 224 children aged 0 to 5 years with suspected respiratory allergy, was divided into 3 groups of age: 1 to 12 months-old, 13 to 35 months-old, and 3 to 5 years-old. Sensitization status was ascertained by assessing the specific IgE to mite by UniCAP fluoroimmunoassay (Pharmacia). Sixty eight (30.6%) patients were sensitized to mites. The frequency and level of sensitization increased with the age of the children. Our data support that avoidance measures in the domestic environment aimed at the primary prevention of mite-driven sensitization should be introduced at the earliest possible stage.

Key words: dust mites, dermatofagoides, early sensitization.

Resumen

*La sensibilización a dermatofagoides es un factor de riesgo para el desarrollo de asma. Hay escasa información sobre la sensibilización temprana en niños chilenos. **Objetivo:** Investigar la sensibilización a dermatofagoides en niños de 5 años y menores. **Método:** Revisión de resultados de IgE específica por ensayo UniCAP (Pharmacia) contra dermatofagoides de niños de hasta 5 años con sospecha de alergia respiratoria, divididos en 3 grupos de edad: 1-12 meses, 13-35 meses y 3-5 años. **Resultados:** Se estudió un total de 224 niños, entre 1 mes y 5 años de edad (\bar{x} 2,65 años \pm 1,48 DS), 57,1% de sexo masculino. Su distribución según grupo etario fue: 66 en el grupo 1; 45 en el grupo 2 y 113 en el grupo 3. El 30,6% presentó sensibilización a dermatofagoides (18,2% grupo 1; 33,3% grupo 2 y 36,3% grupo 3). El grupo 3 presentó concentraciones de IgE específica significativamente más elevadas que los otros grupos. **Conclusiones:** La sensibilización a dermatofagoides es detectable en menores de un año, con frecuencia y nivel que aumentan en forma paralela a la edad.*

Palabras clave: ácaros, dermatofagoides, sensibilización temprana.

Introducción

El asma bronquial es una de las patologías crónicas más frecuentes en la población general; afecta a más de 300 millones de personas

en el mundo, con impactos negativos importantes en la calidad de vida, productividad y costos asociados a la salud¹. En Chile, según cifras del estudio ISAAC, hasta el 16,5% de los niños menores de 7 años sufre de asma bronquial^{2,3}.

* Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción.

** Laboratorio Inmunomédica Ltda., Concepción.

*** Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción. Hospital Naval, Talcahuano.

Los riesgos para el desarrollo del asma no han sido identificados con certeza, pero dependerían de una interacción compleja entre factores hereditarios y ambientales¹. Cambios en el estilo de vida y un aumento en la exposición a alérgenos intradomiciliarios causada por mayores temperaturas y humedad dentro de las viviendas podrían ser determinantes importantes, aunque la evidencia para ambas hipótesis no es concluyente¹.

La sección pediátrica de la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) publicó recientemente un *position paper* dirigido a estimular el estudio de alergias en población pediátrica⁴. El estudio de las sensibilizaciones alérgicas en niños es un requisito importante tanto para la identificación precoz de los infantes con mayor riesgo de desarrollo posterior de patologías alérgicas, como para implementar medidas de prevención y tratamiento apropiadas⁴.

Los alérgenos intradomiciliarios de tipo inhalado son factores de riesgo importante en el desarrollo de alergias respiratorias en niños y adultos¹. Este tipo de alérgenos adquiere mayor relevancia en la sensibilización alérgica de niños en edad preescolar y escolar⁴⁻⁶, ya que durante los 2 a 3 primeros años de vida la hipersensibilidad a alérgenos de origen alimentario es predominante^{4,7,8}.

La exposición precoz a ácaros de polvo de habitación es un factor clave para el desarrollo de sensibilización alérgica^{6,9} y asma bronquial¹⁰⁻¹⁵ en población pediátrica, debido a respuestas de hipersensibilidad dirigidas contra sus alérgenos y a la actividad proteasa de los mismos¹⁶. Los ácaros de polvo de habitación son ubicuos en ambientes húmedos y cálidos, y dentro de las especies encontradas con mayor frecuencia destaca el género *Dermatophagoides*.

En nuestra población se ha demostrado la importancia del dermatofagoides en la sensibilización alérgica. Sin embargo, se dispone de escasa información en relación a la sensibilización en edades tempranas¹⁷⁻¹⁹.

Este estudio tiene por objetivo demostrar sensibilización alérgica precoz a alérgenos de dermatofagoides en niños con sospecha de alergia respiratoria.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de resultados de laboratorio de todos los niños de 5 años y menores estudiados en el

Laboratorio Inmunomédica Ltda., de Concepción entre abril de 2004 y julio de 2006, derivados por médicos pediatras por síntomas nasales o bronquiales sospechosos de alergia respiratoria. Los niños se clasificaron en tres grupos de edad: entre 1 y 12 meses (G1), entre 13 y 35 meses (G2) y entre 3 y 5 años (G3).

Para estudiar la sensibilización a alérgenos de ácaros de polvo de habitación se revisaron resultados de determinaciones de IgE específica contra *Dermatophagoides pteronyssinus* (D1) y *Dermatophagoides farinae* (D2) por método UniCAP (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suecia). Se consideró como positivos resultados de IgE específicas mayores a 0,35 kU/L, punto de corte recomendado por el fabricante²⁰, 1 kU equivale a 2,4 ng de IgE (estándar OMS 75/502).

Para el estudio de la frecuencia de sensibilización a D1 y D2 se utilizó comparación de proporciones en muestras independientes, considerando como significativos valores de $p < 0,05$. Como no hay normalidad de poblaciones y las varianzas poblacionales son distintas, no se puede aplicar el test "t" para comparar medias. Por lo tanto, para el análisis cuantitativo de la concentración de IgE específica contra D1 y D2 por grupo etario se utilizó el test de Mann-Whitney, comparando medianas. Se utilizó el paquete computacional STATISTICA V.6 en ambos casos.

Resultados

Se estudió una muestra no seleccionada de 224 niños, con edades comprendidas entre 1 mes y 5 años de edad (\bar{x} 2,65 años \pm 1,48 DS), 128 (57,1%) de sexo masculino y 96 (42,9%) de sexo femenino. En el primer grupo etario se cuentan 66 niños, 45 en el segundo y 113 en el tercer grupo.

Se demostró sensibilización a por lo menos una especie de dermatofagoides en el 30,6% (68/224) de ellos. Todos los niños con resultados positivos presentan IgE específica contra *D. pteronyssinus*, y 23,7% (53/224) contra *D. farinae*.

Al analizar los resultados según grupos etarios, se demostró sensibilización a por lo menos una especie de dermatofagoides en: G1 = 18,2% (12/66), G2 = 33,3% (15/45) y G3 = 36,3% (41/113). Se observaron diferencias significativas entre los grupos G1 y G2 ($p = 0,045$), y entre G1 y G3 ($p = 0,007$). No hubo diferencias significativas entre las frecuencias de sensibilización de los grupos G2 y G3 ($p = 0,35$).

Dentro de G1, es destacable el hallazgo de sensibilización a partir de los 6 meses de edad (1 paciente). Se observó una mayor frecuencia de sensibilización a *D. pteronyssinus* que a *D. farinae* en todos los grupos, pero sin significación estadística ($p > 0,05$). Los resultados de sensibilización a *D. pteronyssinus* y *D. farinae* según grupo etario se presentan en la Tabla 1.

Al analizar cuantitativamente las concentraciones de IgE específica contra D1 y D2 en los niños sensibilizados, se observaron diferencias significativas en las medianas entre los grupos G1 y G3 ($p \leq 0,011$), y entre G2 y G3 ($p \leq 0,027$). No hay diferencias significativas entre las medianas de los grupos G1 y G2. En Tablas 2 y 3 se presentan los resultados de IgE específicas cuantitativas en los niños sensibilizados, por grupo etario, para *D. pteronyssinus* y *D. farinae*.

Tabla 1. Sensibilización a *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* según grupo etario

Alergeno	Grupo Etario		
	1 - 12 meses (n = 66)	13 - 35 meses (n = 45)	3 - 5 años (n = 113)
<i>D. pteronyssinus</i> (n - %)	12 (18,2)	15 (33,3)	41 (36,3)
<i>D. farinae</i> (n - %)	7 (10,6)	12 (26,7)	34 (30,1)

Tabla 2. Nivel de IgE específica contra *Dermatophagoides pteronyssinus* en pacientes sensibilizados según grupo etario

Grupo etario	n	Media (kU/L)	Mediana (kU/L)	Desviación estándar (kU/L)
1 - 12 meses	12	1,34	0,46	2,11
13 - 35 meses	15	3,29	0,55	5,63
3 - 5 años	41	26,48	5,01	33,99

Tabla 3. Nivel de IgE específica contra *Dermatophagoides farinae* en pacientes sensibilizados según grupo etario

Grupo etario	n	Media (kU/L)	Mediana (kU/L)	Desviación estándar (kU/L)
1 - 12 meses	7	0,84	0,48	0,83
13 - 35 meses	12	1,87	0,41	3,92
3 - 5 años	34	18,62	5,22	22,33

Discusión

El presente estudio, de determinación de sensibilización a dermatofagoides mediante medición de IgE específica por técnica UniCAP en una muestra no seleccionada de niños derivados para estudio de alergia respiratoria, es una de las pocas experiencias nacionales en niños menores de 5 años¹⁷⁻¹⁹. La elección del ensayo UniCAP (Pharmacia), método validado para la determinación de sensibilización alérgica²¹, se basó en su buen rendimiento y concordancia con test cutáneos, evidenciados en estudios previos realizados en población pediátrica²²⁻²⁴. La sensibilidad y especificidad de ambos métodos fluctúan entre 74-90% y 62-96%, respectivamente^{22,23}.

La sensibilización alérgica a dermatofagoides, factor de riesgo para el desarrollo de asma bronquial en niños y adultos^{1,10-15}, se relaciona a la exposición a estos alérgenos durante los prime-

ros años de vida^{8,9}, posiblemente con una relación dosis-respuesta entre la exposición a ácaros de polvo de habitación y el desarrollo y severidad del asma²⁵. Se evidenció sensibilización a por lo menos una especie de dermatofagoides en el 30,6% de los niños estudiados, resultado similar a otros estudios nacionales¹⁷⁻¹⁹, los que han demostrado la gran importancia del dermatofagoides como alérgeno sensibilizante en niños. Al analizar nuestros resultados según grupo etario, observamos un aumento significativo de la frecuencia de sensibilización a dermatofagoides paralelo a la edad en la población estudiada, concordante con otras publicaciones^{4,5,18,19}: niños mayores de 12 meses de edad tienen una frecuencia de sensibilización superior a los de edades inferiores, que llega hasta un 38%. Es destacable la detección de sensibilización a dermatofagoides en niños a partir de los 6 meses de edad en el presente trabajo, ya que generalmente ésta aparece en niños mayores de 1 a 2 años^{4-8,19}.

Varios estudios han demostrado que la sensibilización mediada por IgE no es un fenómeno dicotómico (sensibilizado *versus* no sensibilizado), ya que la probabilidad de asma y su severidad aumentan en forma paralela a los niveles de IgE específica^{6,26-29}. Hay evidencias que indican que la concentración de IgE específica contra dermatofagoides se correlaciona con la exposición y sensibilización a estos alérgenos²⁶. Individuos con concentraciones de IgE específica contra dermatofagoides mayores de 2 kU/L tienen mayores probabilidades de haber estado expuestos a altos niveles de dermatofagoides que los sujetos con IgE específicas menores de 2 kU/L³⁰. Esta información sería importante porque podría permitir no sólo la identificación de los pacientes con sensibilización a dermatofagoides, sino cuáles de ellos tienen una mayor necesidad de implementar medidas de control ambiental. Además, también se ha demostrado que las concentraciones de IgE específicas de alérgenos pueden declinar luego de la implementación de medidas que eviten la exposición a éstos²⁷.

Por lo tanto, la medición cuantitativa de IgE específicas como herramienta más precisa para estudio de alergias está actualmente bajo investigación. Para usar información cuantitativa en forma confiable es esencial contar con una medida repetible y reproducible, por lo que en este sentido la determinación de IgE específica mediante un método validado sería superior a los tests cutáneos, dependientes del operador y de los extractos utilizados²⁷. Podrían determinarse puntos de corte en las concentraciones de IgE específica contra dermatofagoides para distinguir, entre pacientes con tests cutáneos positivos, los con alergia sintomática de los asintomáticos, de manera similar a la situación descrita para alérgenos de origen alimentario^{7,25}.

El presente estudio permite observar que los niños de 3 a 5 años de edad tienen concentraciones de IgE específica significativamente superiores a los menores de 3 años, estos resultados son concordantes con evidencias que indican que el nivel de sensibilización aumenta en forma paralela a la edad²¹. Es difícil obtener conclusiones basándose sólo en datos de sensibilización, ya que en ausencia de antecedentes clínicos no es posible determinar puntos de referencia, en orden a establecer puntos de corte que permitan distinguir la sensibilización sintomática.

Una de las más importantes limitaciones del presente estudio es la falta de caracterización clínica de la población estudiada, lo que determina un sesgo en los resultados obtenidos. Ade-

más la muestra de niños no es representativa de la zona de Concepción, por lo que los resultados no son extrapolables a la población local.

En conclusión, este estudio sugiere que la sensibilización a dermatofagoides puede desarrollarse en edades tempranas de la vida. El estudio de las sensibilizaciones alérgicas tempranas es recomendable tanto para la identificación precoz de los niños con mayor riesgo de desarrollo de patologías alérgicas como para implementar medidas de prevención y tratamiento apropiadas^{4,25}.

Agradecimientos

Agradecemos a la Sra. Lilian Kirsten, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de la Santísima Concepción, por su valiosa cooperación en el diseño estadístico e interpretación de los resultados obtenidos.

Bibliografía

- 1.- The National Institute of Health: Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NIH Publication No. 02-3659, 2004.
- 2.- Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-35
- 3.- MALLOL J, CORTEZ E, AMARALES L, SÁNCHEZ I, CALVO M, SOTO S, et al. Prevalencia del asma en escolares chilenos. Estudio descriptivo de 24.470 niños. ISAAC-Chile. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 279-85.
- 4.- HOST A, ANDRAE S, CHARKIN S, DÍAZ-VÁZQUEZ C, DREBORG S, EIGENMANN P, et al. Allergy testing in children: Why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58: 559-69.
- 5.- MIRAGLIA DEL GIUDICE M, PEDULLA M, PIACENTINI G L, CAPRISTO C, BRUNESE F P, DECIMO F, et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. *Allergy* 2002; 57: 169-72.
- 6.- WAHN U, LAU S, BERGMANN R, KULIG M, FORSTER J, BERGMANN K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 763-9.
- 7.- HOST A, HALKEN S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2002; 55: 600-8.
- 8.- HALKEN S, HOST A. The lessons of noninterventional and interventional prospective studies on the development of atopic disease during childhood. *Allergy* 2000; 55: 793-802.
- 9.- HUSS K, ADKINSON N F, EGGLESTON P A, DAWSON C, VAN NATTA M L, HAMILTON R G. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 48-54.

- 10.- BRUSSEE J E, SMIT H A, VAN STRIEN R T, CORVER K, KERKHOF M, WIJGA A H, et al. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 946-52.
- 11.- LAU S, ILLI S, SOMMERFELD C, NIGGEMANN B, BERGMANN R, VON MUTIUS E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet* 2000; 356: 1392-7.
- 12.- DELACOURT C, LABBE D, VASSAULT A, BRUNET-LANGOT D, DE BLIC J, SCHEINMANN P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994; 49: 843-7.
- 13.- TEPAS E C, LITONJUA A A, CELEDÓN J C, SREDL D, GOLD D R. Sensitization to aeroallergens and airway hyperresponsiveness at 7 years of age. *Chest* 2006; 129: 1500-8.
- 14.- ARSHAD S H, TARIQ S M, MATTHEWS S, HAKIM E. Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth control study. *Pediatrics* 2001; 108: E33.
- 15.- KOTANIEMI-SYRJANEN A, REIJONEN T M, ROMPPANEN J, KORHONEN K, SAVOLAINEN K, KORPPI M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003; 111: e255-61.
- 16.- GRUNSTEIN M M, VELER H, SHAN X, LARSON J, GRUNSTEIN J, CHUANG S. Proasthmatic effects and mechanisms of action of the dust mite allergen, Der p1, in airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 94-101.
- 17.- CALVO M, FERNÁNDEZ-CALDAS E, ARELLANO P, MARÍN F, CARNÉS J, HORMAECHEA A. Mite allergen exposure, sensitization and clinical symptoms in Valdivia, Chile. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 189-96.
- 18.- MARTÍNEZ J, MÉNDEZ C, TALESNIK E, CAMPOS E, VIVIANI P, SÁNCHEZ I. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata en una población pediátrica seleccionada. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 195-201.
- 19.- HIDALGO H, CORTÉS G, BARRERA T. Detección de IgE específica en menores de 5 años por método UNICAP. *Rev Chil Enf Respir* 2003; 19: 281.
- 20.- UniCAP Specific IgE Fluoroenzymeimmunoassay. Directions for Use 52-5255-02/04. www.phadia.us
- 21.- WILLIAMS P B, BARNES J H, SZEINBACH S L, SULLIVAN T J. Analytic precision and accuracy of commercial immunoassays for specific IgE: establishing a standard. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1221-30.
- 22.- RICCI G, CAPELLI M, MINIERO R, MENNA G, ZANNARINI L, DILLON P, et al. A comparison of different allergometric tests, skin prick test, Pharmacia UniCAP and ADVIA Centaur, for diagnosis of allergic diseases in children. *Allergy* 2003; 58: 38-45.
- 23.- GLEESON M, CRIPPS A W, HENSLEY M J, WLODARCZYK J H, HENRY R L, CLANCY R L. A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergens. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 697-702.
- 24.- NOGUEIRA J M, DE ALMEIDA M M, SANTA MARTA C, PINTO P L, BASTOS G, BOAVIDA M R, et al. Quantitative skin prick test and specific IgE (CAP System) for D. pteronyssinus – correlation of results in a paediatric population. *Allerg Immunol (Paris)* 1994; 26: 102-6.
- 25.- PASTORELLO E, INCORVAIA C, ORTOLANI C, BONINI S, CANONICA G W, ROMAGNANI S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 580-7.
- 26.- YUNGINGER J W, AHLSTEDT S, EGGLESTON P A, HOMBURGER H A, NELSON H S, OWNBY D R, et al. Quantitative IgE antibody assays in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 1077-84.
- 27.- SIMPSON A, SODERSTROM L, AHLSTEDT S, MURRAY C S, WOODCOCK A, CUSTOVIC A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 744-9.
- 28.- WICKMAN M, AHLSTEDT S, LILJA G, VAN HAGE-HAMSTEN M. Quantification of IgE antibodies simplifies the classification of allergic diseases in 4-year-old children. A report from the prospective cohort study – BAMSE. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 441-7.
- 29.- WICKMAN M, LILJA G, SODERSTROM L, VAN HAGE-HAMSTEN M, AHLSTEDT S. Quantitative analysis of IgE antibodies to food and inhalant allergens in 4-year-old children reflects their likelihood of allergic disease. *Allergy* 2005; 60: 650-7.
- 30.- DE LOVINFOSSE S, CHARPIN D, DORNELAS A, BIRNBAUM J, VERVLOET D. Can mite-specific IgE be used as a surrogate marker for mite exposure? *Allergy* 1994; 49: 64-6.

Correspondencia a:
Dra. Andrea Meyer K.
Alonso de Ribera 2850, Concepción.
Fax 56-41-2735101.
E-mail: ameyer@ucsc.cl