

Ausencia de anticuerpos antilactoglobulina en la hemosiderosis pulmonar idiopática

A. BLANCO; E. ARRANZ; P. SOLÍS; J. J. TELLERÍA y S. LAPEÑA

RESUMEN: La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) tiene una etiopatogenia desconocida. Sin embargo, se ha comunicado que algunos casos presentan precipitinas frente a leche de vaca y que podrían tener algún papel en el desencadenamiento de las crisis. Se han buscado anticuerpos séricos antilactoglobulina en 9 sueros, de 5 enfermos con HPI. Todos los sueros fueron recogidos durante el curso de crisis agudas. Se utilizó el método de enzimoimmunoensayo y se valoró también el tipo de anticuerpos (IgG, A, M y anticuerpos conteniendo pieza secretora). Sólo en 3 de las 34 determinaciones se hallaron niveles elevados de anticuerpos antilactoglobulina. Sin embargo un enfermo tenía anticuerpos elevados de 3 tipos diferentes. Los autores piensan que la elevación de los anticuerpos antilactoglobulina en la HPI es un hallazgo mucho más infrecuente de lo que algunas publicaciones sugirieron. Se discute la posible relación entre HPI y celíaca. **PALABRAS CLAVE:** HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA. ANTICUERPOS ANTILACTOGLOBULINA. ENFERMEDAD CELÍACA.

ABSENCE OF ANTILACTOGLOBULIN ANTIBODIES IN IDIOPATHIC PULMONAR HEMOSIDEROSIS (SUMMARY): The idiopathic pulmonar hemosiderosis (IPH) has an unknown etiopathogenesis. Nevertheless, it has been reported that some cases have precipitins against cow's milk, and they could play some role in the outbreak of the crisis. It has been investigated seric antilactoglobulin antibodies in 9 sera from 5 patients with IPH. All sera were taken during an acute crisis. The enzymeimmunoassay method was utilized and it was also evaluated the antibody type (IgG, A, M and antibodies containing secretory place). Only were found increased levels of antilactoglobulin antibodies in 3 out 34 determinations. Nevertheless, one patient had rised antibodies against gliadin of 3 different types. The authors think that the increased of lactoglobulin antibodies is much more unfrequent finding than it was suggested from some reports. The possible association between IPH and celiac disease is discussed. **KEY WORDS:** IDIOPATHIC PULMONAR HEMOSIDEROSIS. ANTILACTOGLOBULIN ANTIBODIES. CELIAC DISEASE.

INTRODUCCIÓN

La hemosiderosis pulmonar idiopática (HPI) es una alteración de pronóstico severo, caracterizada por depósitos de hemosiderosis secundarias a hemorragias alveola-

res, que se presenta especialmente en niños y adultos jóvenes. Su etiopatogenia es desconocida y se han propuesto diversas teorías, como alteraciones congénitas de las fibras elásticas, defectos de los neumocitos o anomalías estructurales de la mem-

brana basal (1). También se encontraron diversas alteraciones inmunológicas (2): hipocomplementemias, elevaciones de la IgA o de la IgE (3, 4), anticuerpos antirreticulina, antimembrana basal o inmunocomplejos circulantes (5), sin embargo nunca se pudieron relacionar definitivamente estas alteraciones con el mecanismo de la enfermedad (6). Heiner y cols. (7) comunicaron en 1962 la asociación de homosiderosis pulmonar idiopática con precipitinas a la leche de vaca, proponiendo desde entonces la eliminación de este alimento de la dieta. Sin embargo resultó claro que no todos los pacientes tenían precipitinas séricas, por lo que se decidió separar estos enfermos en un grupo especial de homosiderosis pulmonar asociada a intolerancia a la leche de vaca (o síndrome de Heiner).

La respuesta a la supresión de leche de vaca es muy desigual. Según Heiner (8) la mejoría es más frecuente cuanto más pequeño es el niño. Parece comprobado que no hay correlación entre los niveles de precipitinas y los resultados; incluso, se comprobó mejoría en algunos que no tenían precipitinas, mientras que en otros con ellas no se modificó la evolución (9). Heiner (8) sugiere la posibilidad de que pueda haber valores subprecipitantes de anticuerpos suficientes para desencadenar la enfermedad.

En 1962 la técnica de precipitación en gel, utilizada por Heiner, era un método habitual para la demostración de anticuerpos específicos. Sin embargo en la actualidad se dispone de una tecnología mucho más sensible y específica. A través del ensayo inmunoquímico se pueden demostrar niveles mínimos de anticuerpos y además conocer la naturaleza del anticuerpo. En el presente trabajo realizamos la determinación de anticuerpos antilactoglobulina, de clase IgG, IgA, IgM y con pieza secretora, en el suero de una serie de enfermos diagnosticados de homosiderosis pulmonar idiopática.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los criterios para la realización del diagnóstico de HPI fueron: 1. Un episodio, al menos, de hemorragia pulmonar manifestada por hemoptisis con patrones alveolares en la radiografía de tórax. 2. Anemia ferropénica. 3. Biopsia de pulmón con depósitos de hemosiderina, o en su defecto, presencia de siderófagos en esputo o jugo gástrico. 4. Ausencia de otras causas de homosiderosis pulmonar (miocardiopatía, nefropatía, colagenosis, otras neumopatías, vasculitis, etc.).

Los enfermos fueron 1 varón y 4 hembras, comprendidos entre los 2 años y 6 meses y los 9 años. El caso n.º 1 había sufrido previamente 4 crisis; el n.º 2, 6; el n.º 3, 2 episodios y los núms. 4 y 5 fueron estudiados en el curso de la 1.ª crisis. El caso n.º 4 asociaba un retraso mental de etiología no aclarada, probablemente connatal y el caso n.º 5 era portadora de una trisomía 21.

En todos los sueros se investigaron precipitinas en gel de agarosa frente a lactoglobulina, caseína y lactoalbúmina, con resultado negativo. También fueron negativos los tests de factor reumatoide. El C3 fue normal en todos los sueros. Hubo elevaciones de IgA en 1 caso, de IgM en 4 y de IgE en 1. Las únicas disminuciones observadas fueron de IgG en 3 de los sueros.

Todas las determinaciones se hicieron durante el curso de una crisis aguda y antes del comienzo del tratamiento con corticoides. Sin embargo alguno había recibido alguna transfusión sanguínea. Se buscaron anticuerpos séricos frente a beta lactoglobulina. Con el fin de poder comparar los resultados a otro alérgeno alimenticio y poner de manifiesto una elevación no específica, también se investigaron anticuerpos frente a gliadina.

Determinación de anticuerpos específicos. El estudio se hizo por la técnica de ELISA. En las placas de plástico se pegó el co-

rrispondiente antígeno (Laboratorio Sigma) a concentraciones de 50 µg/ml. Posteriormente se incubó, por triplicado, el suero del enfermo, diluido al 1/320 - 1/8, según el tipo de anticurpo a investigar. Después de los lavados se hizo una segunda incubación con anticuerpo anti IgG (1/3000), IgA (1/3000), IgM (1/1500) o anti pieza secretora (1/400) (DAKO) marcado con paroxidasa. Se reveló con OPD, 20-30 minutos y se frenó la reacción con ac. sulfúrico. La lectura se hizo en un espectrofotómetro automático para microplacas. Las correspondientes densidades ópticas se compararon a las de un suero patrón muy positivo, considerado valor 100 %, y se expresaron en porcentajes respecto a él.

Se consideró que la cifra de anticuerpos estaba aumentada cuando el valor obtenido superaba al de la media de 18 controles normales, más 2 desviaciones estándar.

El cálculo de la significación estadística de los resultados se hizo mediante el test de chi cuadrado.

RESULTADOS

Los anticuerpos antilactoglobulina de tipo IgG e IgA fueron normales en los 9 sueros; en 2 había elevación de anticuerpos séricos con pieza secretora y en 1 de los anticuerpos de tipo IgM. Estos resultados no fueron significativamente diferentes de los que se obtuvieron de los 18 sueros de controles normales (Tabla I). Las esporádicas elevaciones ocurrieron de forma aislada y no coincidieron nunca en el mismo suero.

Los anticuerpos antigliadina fueron normales en todos los sueros, salvo en el caso n.º 5 que tenía simultáneamente elevados los anticuerpos de tipo IgG, IgM y los que poseían piezas secretoras. Los datos del conjunto de pacientes no tuvieron significado, aunque pudiera tenerla la coincidencia en el mismo enfermo.

DISCUSIÓN

La relación entre HPI y presencia de anticuerpos precipitantes frente a leche de va-

TABLA I. ANTICUERPOS FRENTE A LACTOGLOBULINA Y GLIADINA EN EL SUERO DE ENFERMOS CON HEMOSIDEROSIS PULMONAR IDIOPATICA

CASO**	LACTOGLOBULINA				GLIADINA			
	IgG	IgM	IgA	PS	IgG	IgM	IgA	PS
1	55,0 %	59,0 %	21,0 %	86,0 % *	26,0 %	28,0 %	8,6 %	2,0 %
1	74,0 %	65,0 %	36,0 %	N.R.	38,0 %	23,0 %	17,0 %	2,7 %
2	31,0 %	73,0 %	7,9 %	13,0 %	16,0 %	28,0 %	3,8 %	4,8 %
2	37,0 %	122,0 %	21,0 %	13,0 %	16,0 %	59,0 %	10,0 %	2,0 %
3	61,0 %	57,0 %	6,7 %	11,0 %	26,0 %	52,0 %	3,7 %	1,3 %
3	43,0 %	69,0 %	6,0 %	18,0 %	18,0 %	43,0 %	1,4 %	1,3 %
4	35,0 %	71,0 %	28,0 %	3,7 %	25 %	29,0 %	7,6 %	N.R.
4	43,0 %	83,0 %	14,0 %	47,0 %	21 %	34,0 %	4,6 %	3,4 %
5	54,0 %	55,0 %	9,2 %	9,4 %	74 %	107,0 %	6,3 %	66,0 %
Límite normal	102,0 %	110,0 %	128,0 %	40,0 %	46,0 %	92,0 %	22,0 %	4,8 %

* Valores superiores a la media + 2DS de los resultados de 31 niños normales.

** Los casos repetidos corresponden a sueros en 2 crisis agudas distintas

ca no está clara. En un principio, se creyó que los anticuerpos estaban implicados en la patogenia de la enfermedad. Luego se demostró que no aparecían en todos los casos. Entonces algunos autores optaron por separar de la HPI un grupo especial, denominándolo «Hemosiderosis pulmonar asociada con hipersensibilidad a la leche de vaca». Sin embargo, actualmente se sigue ignorando si hay relación entre HPI y alergia a la leche, y qué tipo de relación es el que puede haber. Además no se debe olvidar que la existencia de anticuerpos contra proteínas alimentarias, especialmente leche de vaca, es un hallazgo frecuente en alteraciones gastrointestinales, incluso hay controles normales que las presentan. Por ello siempre se puso en duda su especificidad.

La supresión de la leche de vaca de la alimentación es seguida en algunos casos de mejoría clínica. No obstante esta mejoría es inconstante. Heiner la considera más frecuente en los niños pequeños que en los mayores (8). Nuestra experiencia fue negativa en siete casos consecutivos (5, 6). En ninguno observamos mejoría tras la eliminación, ni que empeorasen al reintroducirla. La respuesta tampoco está en relación con la presencia o ausencia de precipitinas, porque algunos que no las tienen mejoran y otros con ellas no se modifican. Una posible explicación es que los anticuerpos estén en niveles insuficientes para ser detectados por precipitación en gel, si bien suficientes para producir daño tisular (8). Para investigar esta posibilidad nos propusimos el presente estudio.

En 1962, cuando Heiner detectó los anticuerpos contra la leche de vaca, el sistema de precipitación en gel era una técnica inmunológica habitual. Ahora los nuevos métodos permiten detectar niveles mucho menores de anticuerpos y además conocer el tipo de inmunoglobulina.

El porcentaje de enfermos con HPI y precipitinas contra la leche de vaca no se

refiere exactamente en los trabajos publicados. La sistemática de trabajo de Heiner consistía en buscar precipitinas entre los casos conocidos de alergia a la leche. Cuando eran positivas, indagaba la existencia de una hemosiderosis pulmonar, diagnosticándose, a veces, con síntomas y radiología que habían pasado desapercibidos hasta ese momento. Su grupo de trabajo estima que menos de 5/1.000 alérgicos a la leche presentan una HPI, pero no ofrecen los datos inversos concretos para saber cuántos enfermos con HPI tienen precipitinas. Sólo comenta que aproximadamente los poseen el 50 % (8). Por este motivo no podemos asegurar que la negatividad en nuestros 5 casos sea una cifra baja comparada a la de Heiner, aunque muy probablemente lo sea.

Cuando las precipitinas son positivas, en niveles elevados, se dirigen frente a cualquiera de los componentes de la leche de vaca y no quedan limitadas a un único y determinado antígeno (Lee). Por ello, ante la negatividad de nuestros resultados frente a lactoglobulina no seguimos insistiendo con otras proteínas lácteas.

Stafford y cols. (10) estudiaron la naturaleza de las precipitinas contra la leche en enfermos con HPI y vieron que había anticuerpos de tipo IgG, A, M y E, pero con predominancia de los dos primeros tipos. También observaron que no existía simultáneamente una hipersensibilidad celular linfocitaria contra proteínas vacunas. Otro de sus hallazgos es que los anticuerpos no tienen capacidad de activar el complemento, lo que en principio sugiere que su potencial lesivo es dudoso.

Parece extraño que en los enfermos con HPI no se hayan buscado anticuerpos frente a otras proteínas alimentarias o al menos no se hayan comunicado los resultados. En principio, si se admite que las precipitinas contra la leche pueden participar en la patogenia de la enfermedad, no hay ningún

motivo para descartar que anticuerpos con otras especificidades también lo hagan. Además, es posible que situaciones concretas, como pueden ser las lesiones de la mucosa intestinal faciliten la absorción de macromoléculas proteicas en estado antigénico y entonces se formen anticuerpos contra más de una proteína alimentaria. Tampoco se intentó nunca explicar por qué causa, mecanismo o vía se producen las precipitinas contra la leche en la HPI. Cabe la posibilidad de que coexistan con otros anticuerpos y por ello investigamos simultáneamente la presencia de anticuerpos antigliadina.

El paciente número 5 a pesar de no tener anticuerpos antilactoglobulina, sorprendentemente mostró niveles elevados de anticuerpos contra gliadina, de tipo IgG, IgM y con pieza secretora asociada. Sólo los anticuerpos de tipo IgA estaban dentro de límites normales. Este tipo de alteraciones nunca lo encontramos previamente en controles normales. También fue bastante raro entre más de 30 pacientes gastrointestinales crónicos no celíacos, ya que la coincidencia de positividad en 3 de los 4 tipos de anticuerpo sólo se vio en 3 de 30 casos (11).

La positividad de los anticuerpos anti-gliadina se propuso como método de Screening para enfermos celíacos en amplios grupos de individuos, por ejemplo diabéticos o niños hipocrecidos (12, 13, 14). Aunque no es un hallazgo patognomónico su positividad sugiere la indicación de una biopsia intestinal y un porcentaje elevado de estos casos son confirmados posteriormente como celíacos. No podemos descartar la existencia de una enfermedad celíaca en nuestra paciente. El hecho de que fuera portadora de una trisomía 21 hace más difícil sospechar clínicamente una

celíaca. Alteraciones digestivas o de la talla, en otra paciente suficiente, en ésta son difícilmente interpretables.

Otra posibilidad a tener en cuenta es que la trisomía 21 condicione una anómala respuesta antigénica. Se ha publicado la asociación de síndrome de Down, HPI y aumento de los anticuerpos frente a leche de vaca de tipo IgD (15).

La asociación entre HPI y celíaca ya fue comunicada previamente. Wright y cols. (16) realizaron biopsias intestinales en 7 adultos con HPI y encontraron atrofia vellositaria en 3 de ellos y un cuarto enfermo tenía también alteraciones histológicas. A posteriori resultó que 3 casos tenían flatulencia y problemas postprandiales, que mejoraron con dieta exenta en gluten. Sin embargo los autores no refieren la evolución de su problema pulmonar. Los autores recogieron otros dos casos de HPI más celíaca que habían sido publicados con anterioridad. Los casos de HPI asociados a celíaca tienen parámetros de función respiratoria y características clínicas semejantes a los que no la asocian (17). Es posible que la hiposideremia que presentan no sólo se deba a las hemorragias pulmonares y que no se corrija hasta la supresión del gluten. Una explicación que se ha sugerido para la asociación de HPI y celíaca es que ambas enfermedades son más frecuentes en individuos portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA B8 (16).

En conclusión, no nos parece que las elevaciones de ninguno de los tipos de anticuerpos antilactoglobulina sea frecuente en la HPI. Sin embargo debe investigarse la posibilidad de una asociación con la enfermedad celíaca, aprovechando las facilidades que proporciona actualmente la técnica de ELISA.

BIBLIOGRAFIA

1. DONALD, K. J.; EDWARDS, R. L.; MCEVOY, J. D. S.: *Lesiones de la membrana basal del capilar alveolar en el síndrome de Goodpasture y en la hemosiderosis pulmonar idiopática*. Am. J. Med. (ed. esp.), 1978; 2: 509-516.
2. LEVY, M.; CAYROCHE, P.; WANG CHIA CHANG, A.; REINERT, P.: *L'hémosidérose pulmonaire chez l'enfant. Etude immunologique*. Arch. Franç. Pédi., 1978; 35: 382-384.
3. VALASI-ADAM, H.; ROUSKA, A.; KARPOUZAS, J.; MATSANIOTIS, N.: *Raised IgA in idiopathic pulmonary hemosiderosis*. Arch. Dis. Child., 1975; 50: 320.
4. LEE, S. K.; KNIKER, W. T.; COOK, C. D.; HEINER, D. C.: *Cow's milk-induced pulmonary disease in children*. Year Book, 1978; 25: 39-57.
5. BLANCO, A.; SOLÍS, P.; GÓMEZ, S.; LINARES, P.; SÁNCHEZ VILLARES, E.: *C1q binding immune complexes and other immunological studies in children with pulmonary hemosiderosis*. Allergol. Immunopathol., 1984; 12: 37-44.
6. LAPEÑA, S.; BLANCO, A.; SOLÍS, P.; LINARES, P.; GÓMEZ, S.; HENÁN SANZ, J. L.: *Factores de riesgo en la evolución de la hemosiderosis pulmonar idiopática*. An. Esp. Pediatr., 1985; 23: 5-11.
7. HEINER, D. C.; SEARS, J. W.; KNIKER, W. T.: *Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia and pulmonary hemosiderosis*. Am. J. Dis. Child, 1962; 103: 634-645.
8. HEINER, D. C.: *Pulmonary hemosiderosis*. En *Disorders of the Respiratory Tract in Children*, ed. E. L. Kending. Saunders. Filadelfia, 1972; págs. 538-552.
9. STERN, R. C.: *Pulmonary hemosiderosis*. En *Nelson Textbook of Pediatrics*, ed. R. E. Behrman y V. C. Vaughan. Saunders, Filadelfia, 1983; págs. 1.061-1.063.
10. STAFFORD, H. A.; POLMAR, S. H.; BOAT, T. F.: *Immunologic studies in cow's milk-induced pulmonary hemosiderosis*. Pediat. Res., 1977; 11: 898-903.
11. ARRANZ, E.: *Estudio seriado de la naturaleza de los anticuerpos antigliadina en el suero de enfermos celíacos*. Tesis Doctoral. Universidad de Valladolid, 1986.
12. RIBES, C.; GILIAMS, J. P.; POLANCO, I.; PEÑA A. S.: *IgA antigliadin antibodies in celiac and inflammatory bowel disease*. J. Pediat. Gastr. Nutr., 1984; 3: 678-682.
13. SAVILHATI, E.; VIANDER, M.; PERKKIO, M.; VAINIO, E.; KALIMO, K.; REUNALA, T.: *IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease*. Lancet, 1983; 1: 320-322.
14. SAVILHATI, E.; SIMEL, O.; KOSKIMIES, S.; RILVA, A.; AKERBLUM, H. K.: *Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus*. J. Pediat., 1986; 108: 690-693.
15. GALANT, S.; NUSSBAUM, E.; WITTNER, R.; DEWECK; HEINER, D. C.: *Increased IgD milk antibody responses in a patient with Down's syndrome, pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale*. Ann. Allergy, 1983; 51: 446-449.
16. WRIGHT, P. H.; MENZIES, I. S.; POUNDER, R. E.; KEELING, P. W. N.: *Adult idiopathic pulmonary hemosiderosis and celiac disease*. Q. J. Med., 1981; 197: 95-102.
17. WRIGHT, P. H.; BUXTON-THOMAS, M.; KEELING, R. W. N.; KREEL, L.: *Adult idiopathic pulmonary hemosiderosis: A comparison of lung function changes and the distribution of pulmonary disease in patients with and without coeliac disease*. Br. J. Dis. Chest., 1983; 77: 282-292.