



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
IMSS



NIVELES SÉRICOS ELEVADOS DE IGE Y SU ASOCIACIÓN CON POLIMORFISMOS EN EL GEN FCER1A EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE PEDIATRA

PRESENTA

DR. ARTURO OSORIO SÁNCHEZ

Email: dr_arturosanchez@me.com

TUTOR

DR. VICENTE BACA RUIZ

JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL HP CMN SIGLO XXI

Email: vicbaca@prodigy.net.mx

ASESOR METODOLÓGICO

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER

UNIDAD DE INVESTIGACION EN EPIDEMIOLOGÍA DEL HP CMN SIGLO XXI

Email: miguel.villasis@hotmail.com

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

RESUMEN	3
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	7
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....	8
OBJETIVOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
TAMAÑO DE MUESTRA:	9
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	10
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	11
RESULTADOS	12
ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS ELEVADOS DE IgE Y EL POLIMORFISMO rs2251746 EN EL GEN FCER1A EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LES.....	13
DISCUSIÓN:.....	16
CONCLUSIÓN:.....	18
REFERENCIAS.....	19

RESUMEN

NIVELES SÉRICOS ELEVADOS DE IGE Y SU ASOCIACIÓN CON POLIMORFISMOS EN EL GEN FCER1A EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El LES es una enfermedad compleja que tiene una forma de presentación y un curso más grave en pacientes pediátricos. Diversos estudios han encontrado correlación entre niveles elevados de IgE y la presencia de polimorfismos en diversos genes, entre los que destacan los que codifican para el receptor de alta afinidad para IgE (FCER1A), también se ha encontrado asociación entre estos niveles elevados de IgE y la severidad de la enfermedad, sin que se comprenda del todo esta relación. Hasta el momento son pocos los estudios que se han realizado en población pediátrica y ninguno se ha llevado a cabo en México.

Objetivo: Determinar si existe asociación entre los niveles séricos elevados de IgE y el polimorfismo rs2251746 en el gen FCER1A en pacientes pediátricos con LES.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio observacional, comparativo, transversal, retrolectivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI que asisten a la consulta del Servicio de Reumatología y que contaban con al menos dos determinaciones de IgE durante el periodo de seguimiento y el estudio de polimorfismo rs2251746 en el gen FCER1A.

Resultados: 55 pacientes fueron incluidos en el estudio, 22 (40 %) se asignaron al grupo 1 ya que tenían niveles elevados de IgE (> 100 UI/ml) con una mediana de 366.5UI/ml y 33 (60%) fueron asignados al grupo 2 debido a que presentaban niveles dentro de rangos normales (<100 UI/ml) con una mediana de 43UI/ml. Del total de pacientes asignados al grupo 1 solo 7 (31.8%) tuvieron la presencia del SNP rs2251746 siendo de llamar la atención que estos últimos tenían niveles de IgE superiores (mediana 801UI/ml vs 267UI/ml) comparado con los pacientes del mismo grupo que no manifestaban el polimorfismo, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$). En cuanto al grupo 2, 11 (33%) tenían la presencia del SNP rs2251746 a pesar de contar con IgE dentro de rangos normales, sin embargo, en este caso no se repitió lo observado en el grupo 1 en cuanto a niveles medios más elevados en los pacientes con el polimorfismo (mediana 24.2U/ml vs 66.4UI/ml) al compararlos con los que no lo expresaban, aun así, esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0.076$).

Al analizar la expresión del SNP como factor de riesgo para tener niveles elevados de IgE (> 100 UI/ml), encontramos por una parte que del total de los 55 (100%) pacientes solo 7 (38.89%) expresaban el polimorfismo y niveles elevados de IgE, esto contrastando con 15 (61.11%) pacientes sin la expresión de este y que a pesar de ello tenían niveles de la inmunoglobulina. Por el otro lado encontramos 11 (40.54%) pacientes que a pesar de expresar el polimorfismo tenían niveles de IgE dentro de rangos normales, comportamiento que fue observado también en 22 (59.46%) pacientes sin la expresión del polimorfismo, por lo que no fue posible establecer asociación del SNP rs2251746 con los niveles séricos elevados de IgE (OR=0.93 [95% IC 0.29-2.96]).

Conclusiones: No se encontró asociación entre niveles elevados de IgE con la presencia del SNP rs2251746 en pacientes pediátricos con diagnóstico de LES. Las limitaciones metodológicas como la pequeña cantidad de pacientes y la naturaleza retrospectiva del estudio pudieron influir en que no fuera posible establecer esta asociación.

ANTECEDENTES

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes y se presenta con una prevalencia que varía entre 20 a 150 casos por 100,000, siendo más común en poblaciones con ancestría africana, asiática e hispana¹. Se estima que entre el 15 al 20% de los casos de LES inicia en la edad pediátrica y en la mayoría de los estudios se define cuando este inicia antes de 16 años.

El LES es una enfermedad compleja que resulta de la interacción de factores ambientales con múltiples loci de susceptibilidad. Al día de hoy se han identificado diversos loci de susceptibilidad para desarrollar LES y alrededor de 25 genes han sido replicados en al menos dos poblaciones². Estos genes se agrupan principalmente en 3 vías de señalización que son: la depuración de complejos inmunes, la señalización en células T y B y la vía del interferón (IFN) tipo 1 a través de la señalización de los receptores Toll-Like (TLRs) e². Sin embargo, se ha estimado que estos loci explican sólo el 15% de la heredabilidad de esta enfermedad³.

El LES se caracteriza por la pérdida de la tolerancia inmune, lo que conduce a una hiperactividad en la respuesta Th2, el depósito de complejos inmunes y daño tisular⁴. La activación policlonal de linfocitos B en pacientes con LES resulta en la producción de autoanticuerpos principalmente del isotipo IgG e IgM y rara vez del isotipo IgE^{5,6}. La IgE juega un papel central en la inmunidad del huésped en contra de infecciones por parásitos y por décadas se ha considerado que los niveles elevados de IgE son un marcador de exposición a parásitos y helmintos⁷. Los individuos atópicos tienen concentraciones anormalmente elevadas de IgE contra uno o más alérgenos específicos y, frecuentemente, cursan con concentraciones elevadas de IgE total plasmática⁸. Recientemente se ha establecido que los anticuerpos IgE juegan un papel importante en la defensa contra tumores⁹ y que son mediadores cruciales de procesos autoinmunes¹⁰.

Los trastornos alérgicos y el LES comparten ciertas alteraciones inmunológicas, por ejemplo, el incremento en la producción de interleucinas 4, 5 y 10, que es característico de una respuesta Th2, se observa en pacientes con LES y es muy similar al perfil de citocinas que se observa en pacientes con padecimientos alérgicos¹¹. Estudios iniciales reportaron un incremento de los padecimientos alérgicos mediados por IgE en los pacientes con LES, tales como reacciones alérgicas a drogas, dermatitis atópica, asma, rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica¹²⁻¹⁴. Sin embargo, en estudios más recientes se observó que la prevalencia de estos padecimientos

en los pacientes con LES fue similar a la del grupo control sin la enfermedad ¹⁵⁻¹⁹. Los escasos estudios que han evaluado los niveles de IgE en pacientes adultos con LES han mostrado resultados controversiales. En 1976 Goldman JA et al ¹², en un estudio que incluyó a 27 pacientes con diagnóstico de LES, los niveles de IgE no fueron mayores que en el de los controles sanos; sin embargo, se observó una incidencia significativamente mayor de alergias medicamentosas y rinitis alérgica en los pacientes con LES cuando se compararon con el grupo control. Posteriormente Rebhun J et al.,²⁰ y Mikecz K et al.,²¹ en 1983 y 1985 respectivamente, realizaron determinaciones de IgE en pacientes con LES, encontrando que aquellos con enfermedad activa tenían un nivel sérico de IgE media hasta tres veces mayor que los pacientes con LES en remisión. Por su parte Wozniacka et al.,²² publicaron en 2003 un estudio en donde reportan que las enfermedades alérgicas no fueron más frecuentes en los pacientes con LES comparados con la población general y que la concentración total de IgE fue significativamente mayor durante la fase activa de la enfermedad (media de 152 UI/ml en pacientes con enfermedad activa vs 32 UI/ml en pacientes en remisión). En un estudio realizado por Dema B., et al³⁶ que incluyó pacientes con LES de Francia (n=79) y Estados Unidos (n=117), se encontró que el 65% tenían autoanticuerpos del isotipo IgE con especificidad para 7 autoantígenos, de los cuales, cuatro de ellos (dsDNA, Sm, Ro/SSA y La/SSB) se han relacionado previamente con la enfermedad. La prevalencia de IgE autoreactiva se incrementó casi al 83% cuando sólo se consideraron los pacientes con enfermedad activa y se encontró una fuerte asociación de estos autoanticuerpos con la presencia de nefritis activa e hipocomplementemia. Por otra parte, Liphaut BL et al.,²⁵ en un estudio en 69 pacientes consecutivos con LES pediátrico encontraron que 31 de ellos (45%) cursaban con niveles séricos elevados de IgE (> 100 IU/ml) y que este incremento no estuvo relacionado con enfermedades parasitarias o alérgicas. Interesantemente, los niveles de IgE correlacionaron inversamente con los niveles de C4 y directamente con el índice de daño, siendo así este el primer estudio en donde se demuestra la presencia de niveles elevados de IgE en niños con diagnóstico de LES juvenil. Por otra parte, Sasai K et al., ²⁶ observaron un incremento en los niveles de IgE y atopias en 36 niños de madres con LES en comparación con controles sanos (dermatitis atópica y asma 64 y 28% respectivamente vs 19 y 9% en controles sanos, p=0.01), lo que sugiere un fondo genético común entre esta enfermedad autoinmune y los padecimientos alérgicos. Todos estos estudios sugieren que la IgE juega un papel en la patogénesis del lupus, especialmente en la actividad de la enfermedad.

Polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs) asociados con niveles altos de IgE

Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) es una variación de una base en un lugar específico del genoma y, por definición, se encuentra en más del 1% de la población³⁴. Son la forma más común de variación genética, con cerca de 12.8 millones reportados en las bases de datos públicas³⁵. Cada una de las formas alternativa de un gen o marcador se denomina alelo y estos diferentes alelos producen variaciones en las características hereditarias. En general, los polimorfismos tienen una baja penetrancia y en principio no alteran el fenotipo de un individuo, sin embargo, las interacciones de un conjunto de ellos con el medio ambiente pueden alterar funciones biológicas específicas o incrementar el riesgo a padecer ciertas enfermedades.

Estudios basados en familias mediante el análisis de pedigrís y gemelos, han mostrado que los niveles totales de IgE están fuertemente influenciados por factores genéticos²⁷⁻²⁸. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS), han mostrado que la susceptibilidad genética de la respuesta de IgE está determinada por polimorfismos en múltiples genes que regulan la respuesta inmune, sin embargo, solamente algunos como *FCER1B*, *FCER1A*, *IL-4*, *IL-13* y *STAT6*, han sido ampliamente replicados en varias poblaciones. En el primer estudio de asociación del genoma completo (GWAS), realizado en 2008 por Stephan W et al.,²⁹ se reportaron los resultados obtenidos en una cohorte alemana de 1,530 individuos, con replicación de los resultados en cuatro poblaciones independientes que incluyeron un total de 9769 sujetos. Este estudio mostró que variantes funcionales (*rs2251746* y *rs2427837*) en el gen que codifica para la cadena alfa del receptor de alta afinidad para la IgE (*FCER1A*) se asociaron fuertemente con los niveles de IgE total. Recientemente Mark G., et al.³⁰ mediante un estudio de GWAS en la cohorte de Framingham confirmaron la asociación de polimorfismos en *FCER1A*, *STAT6*, e *IL-13* con el incremento de los niveles totales de IgE sérica. Así mismo, también se ha documentado la asociación de estos polimorfismos en *FCER1A* con enfermedades como el asma ($p = 0,021$), rinitis alérgica ($p = 0,015$) y con la sensibilización alérgica definida por pruebas cutáneas ($P = 0,03$)³³. En este sentido, en un estudio reciente realizado por nuestro grupo (proyecto aprobado por la CNIC del IMSS No. de registro: 2006-785-099) se identificó la asociación del polimorfismo *rs2251746* localizado en el gen *FCER1A* con LES pediátrico, mediante un análisis de asociación utilizando la plataforma de GoldenGate de ILLUMINA

que contenía 1360 polimorfismos de genes involucrados en la respuesta inmune y 96 polimorfismos de ancestría (manuscrito en preparación).

Por otra parte, a lo largo de los años, dentro de la evaluación y seguimiento de nuestra población de pacientes con LES pediátrico, hemos observado que algunos de ellos cursan con niveles elevados de IgE. Por lo tanto, con base en lo descrito previamente, es necesario determinar la proporción de pacientes con LES pediátrico que cursan con niveles elevados de IgE y evaluar su posible asociación con el polimorfismo rs2251746 del gen *FCER1A*, con las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad, así como su relación con los índices de actividad³¹ y de daño de la enfermedad.³²

JUSTIFICACIÓN

El LES tiene un considerable impacto sobre la sociedad en general y los sistemas de salud, debido a la complejidad de las manifestaciones clínicas y del tratamiento de la enfermedad, sobre todo en la edad pediátrica, en la cual se presenta con un curso clínico más grave que en los pacientes adultos. En diversos estudios reportados en la literatura mundial se ha encontrado correlación entre niveles elevados de IgE y la presencia de polimorfismos en diversos genes, entre los que destacan aquellos localizados en *FCER1A*. Así mismo, se ha encontrado asociación entre niveles elevados de IgE y la gravedad con la que se presenta la enfermedad, sin que hasta la fecha se logre comprender del todo esta relación. Hasta el momento son muy pocos estudios los que se han realizado en población pediátrica y ninguno se ha llevado a cabo en México. Se considera importante determinar la prevalencia de niveles elevados de IgE en pacientes pediátricos mexicanos con LES y establecer si la asociación que previamente encontramos con el polimorfismo rs2251746 en el gen *FCER1A* con la enfermedad también se asocia con los niveles elevados de IgE, con la finalidad de aportar conocimiento científico para la realización de futuras investigaciones encaminadas a dilucidar los mecanismos fisiopatogenicos de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Existen estudios en los cuales se ha descrito la presencia de niveles elevados de IgE en población pediátrica con diagnóstico de lupus sin que estén relacionados a padecimientos atópicos o parasitosis. Recientemente se ha documentado que los niveles séricos de IgE se encuentran influenciados por polimorfismos en genes que regulan la respuesta inmune, principalmente genes que codifican para el receptor de alta afinidad para IgE (*FCER1A*), interleucinas de respuesta Th2 como IL-4 e IL-13 y moléculas de señalización como STAT6, sin embargo, aún no está clara su participación en la etiopatogenia de la enfermedad. Así mismo, se ha observado que niveles séricos elevados de IgE en pacientes con LES se asocian con la presencia de nefritis, los índices de actividad y el daño de la enfermedad, sin embargo, la información en niños con lupus es escasa por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

1. ¿Existe asociación de niveles séricos elevados de IgE en pacientes pediátricos con LES con la presencia de polimorfismos en el gen *FCER1A*?

Hipótesis:

- Los niveles séricos elevados de IgE en pacientes pediátricos con LES se asocia con la presencia del polimorfismo rs2251746 localizado en el gen *FCER1A*.

OBJETIVOS

Objetivo

- Determinar si existe asociación entre los niveles séricos elevados de IgE y el polimorfismo rs2251746 en el gen *FCER1A* en pacientes pediátricos con LES.

Objetivo específico

- Determinar la proporción de pacientes con LES pediátrico y presencia del polimorfismo rs2251746 que muestran niveles elevados de IgE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Observacional, comparativo, transversal, retrolectivo.

Universo: Pacientes con diagnóstico de LES atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI que asisten a la consulta del Servicio de Reumatología.

Criterios de selección:

- Criterios de Inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de LES menores de 16 años de edad.
 - Hombres y Mujeres.
 - Con un año de seguimiento.
 - Con al menos dos determinaciones de niveles séricos de IgE.
 - Contar con la genotipificación del SNP rs 2251746
- Criterios de Exclusión:
 - Pacientes con expediente incompleto.

TAMAÑO DE MUESTRA: Utilizando el cálculo de muestra para casos y controles se obtuvo un tamaño de muestra estimado de 402 casos y 402 controles, estableciendo un nivel de confianza de 95% y una potencia del 80%, sin embargo, debido a que ese número de pacientes excede por mucho nuestra población total, se decidió utilizar al total de los sujetos que cuentan con estudio genómico y determinación de IgE por lo que elegimos la muestra mediante el método no aleatorio de selección por conveniencia.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Sexo	Demográfica	Femenino o masculino de acuerdo con el fenotipo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad al Diagnóstico	Demográfica	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa continua	Años y meses
Polimorfismo en el gen <i>FCER1A</i>	Independiente	Variación en la secuencia de un lugar determinado en el gen <i>FCER1A</i> .	Cualitativo nominal	Presente Ausente
Antecedentes de Atopia en familiares de primer grado.	Confusión	Padre, Madre, Abuelos o Hermanos con alguna enfermedad atópica	Cualitativo nominal	Presente Ausente
Antecedentes personales de Atopia	Confusión	Antecedentes personales de enfermedades alérgicas	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Nivel de Inmunoglobulina E.	Dependiente	Determinación de niveles séricos de IgE.	Cuantitativa continua	Altos (>100UI/ml) Normales (0-100UI/ml)

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Posterior a la aprobación del protocolo por el comité de investigación local, se realizó una revisión de 207 expedientes de los pacientes que han acudido a la consulta externa de Reumatología con el diagnóstico de LES en el periodo comprendido entre el 1ero de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2015, ya sea que continuaran vigentes o estén dados de alta. Se realizó el reclutamiento de los pacientes con base en los criterios de inclusión y exclusión, con la intención de seleccionar la muestra para el estudio y se llenaron las hojas de captación de datos. Se elaboró una tabla de trabajo en el programa Excel con los pacientes

seleccionados para el estudio en la que se registraron las siguientes características: nombre del paciente, número de seguridad social, fecha en la que se establece el diagnóstico de LES y la presencia de antecedentes de atopia en los pacientes y en familiares de primer grado. Se excluyeron un total de 152 pacientes que no cumplían los criterios de selección ya sea por no contar con al menos dos determinaciones de IgE en un periodo de un año o con la genotipificación del SNP rs 2251746. Los 55 pacientes restantes se dividieron en dos grupos: a) El grupo 1 constituido por los pacientes pediátricos con LES que tenían un seguimiento mínimo de un año y al menos dos determinaciones de IgE con niveles séricos persistentemente elevados ($>$ a 100 UI/ml) en el mismo periodo de tiempo, y el grupo 2 constituido por pacientes pediátricos con LES con un periodo mínimo de seguimiento de un año y también al menos dos determinaciones de IgE y niveles séricos persistentemente dentro de rangos normales (\leq a 100 UI/ml) durante ese mismo periodo de tiempo. En el caso de ambos grupos para fines del estudio se seleccionó la determinación de IgE más elevada, con la primera determinación de IgE en el periodo comprendido entre el diagnóstico y el primer año de evolución y la segunda durante el seguimiento con un mínimo de tiempo entre la primera y segunda muestra de 3 meses y un máximo de 6 meses.

Se recopiló la información obtenida de los expedientes y se agregó en la tabla de trabajo previamente elaborada, que contiene: los niveles séricos de IgE y la presencia o ausencia del polimorfismo en el gen *FCER1A*. Se realizó el análisis estadístico de la información obtenida y el reporte de resultados

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

1.- Descriptivo: Para el contraste de variables cuantitativas se obtuvieron mínimos, máximos y medianas. Para el contraste de las variables cualitativas se utilizaron porcentajes.

1.-Inferencial: Dado que los resultados presentaban una distribución no paramétrica, para la comparación de las variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney y para determinar la asociación del SNP rs2251746 con los niveles séricos elevados de IgE se utilizó el Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 207 expedientes de los cuales se excluyeron 152 por no cumplir con los criterios de selección. Los valores séricos de IgE tuvieron una variación desde 1 hasta 3484 UI/ml, con una mediana de 80.2UI/ml. De los 55 pacientes incluidos en el estudio, 22 (40 %) se asignaron al grupo 1 ya que tenían niveles elevados de IgE (> 100UI/ml) con una mediana de 366.5UI/ml y 33 (60%) fueron asignados al grupo 2 debido a que presentaban niveles dentro de rangos normales (<100UI/ml) con una mediana de 43UI/ml.

La edad media al momento del diagnóstico fue de 13.7 años (10.4 para el grupo 1 y 13.25 para el grupo 2), 42 (87.5%) eran pertenecientes al sexo femenino y 20 contaban con antecedentes de alergia ya sea personal o en familiares de primer grado (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de la población

Población	Total	Grupo 1	Grupo 2
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]
Pacientes	55(100)	22(100)	33(100)
Mujeres	49(89.1)	20(90.9)	29(87.87)
Hombres	6(10.9)	2(9.1)	4(12.12)
Edad al diagnóstico (mediana [años])	13.7	10.4	13.25
Min-Max	6.1-15.9	6.1-14.75	10.6-15.9
Niveles de IgE (mediana [UI/ml])	80.2	366.5	43
Min-Max	1-3484	116-3484	1-96.6
Atopia en familiares de 1er grado	16(29)	7(31.8)	9(27.2)
Antecedentes personales de atopia	4(7.2)	0	4(12.1)

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS ELEVADOS DE IgE Y EL POLIMORFISMO rs2251746 EN EL GEN FCER1A EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LES.

Del total de pacientes asignados al grupo 1 solo 7 (31.8%) tuvieron la presencia del SNP rs2251746 siendo de llamar la atención que estos últimos tenían niveles de IgE superiores (mediana 801UI/ml vs 267UI/ml) comparado con los pacientes del mismo grupo que no manifestaban el polimorfismo (tabla 2), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$).

Tabla 2. Comparación de niveles medios de IgE entre pacientes del grupo 1 con y sin presencia de SNP rs2251746

	Total	SNP +	SNP –	p
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	
Pacientes	22(100)	7(31.8)	15(68.2)	
Niveles de IgE (mediana [UI/ml])	366.5UI/ml	801UI/ml	267UI/ml	0.09

En cuanto al grupo 2, 11 (33%) tenían la presencia del SNP rs2251746 a pesar de contar con IgE dentro de rangos normales, sin embargo, en este caso no se repitió lo observado en el grupo 1 en cuanto a niveles medios más elevados en los pacientes con el polimorfismo (mediana 24.2U/ml vs 66.4UI/ml) al compararlos con los que no lo expresaban, aun así, esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa ($p=0.076$) (tabla 3).

Tabla 3. Comparación de niveles medios de IgE entre pacientes del grupo 2 con y sin presencia del SNP rs2251746

	Total	SNP +	SNP –	P
	[n (%)]	[n (%)]	[n (%)]	
Pacientes	33(100)	11(33.3)	22(66.6)	
Niveles de IgE (mediana [UI/ml])	43UI/ml	24.2UI/ml	66.4UI/ml	0.076

Al seleccionar el total de pacientes con presencia de polimorfismo independientemente de sus niveles de IgE, y compararlos con los que no lo presentaban (fig. 1) encontramos que los niveles de IgE fueron mayores en estos últimos (mediana 50.3UI/ml vs 89 UI/ml), aun así, esta diferencia no alcanzo significancia estadística (p=0.62).

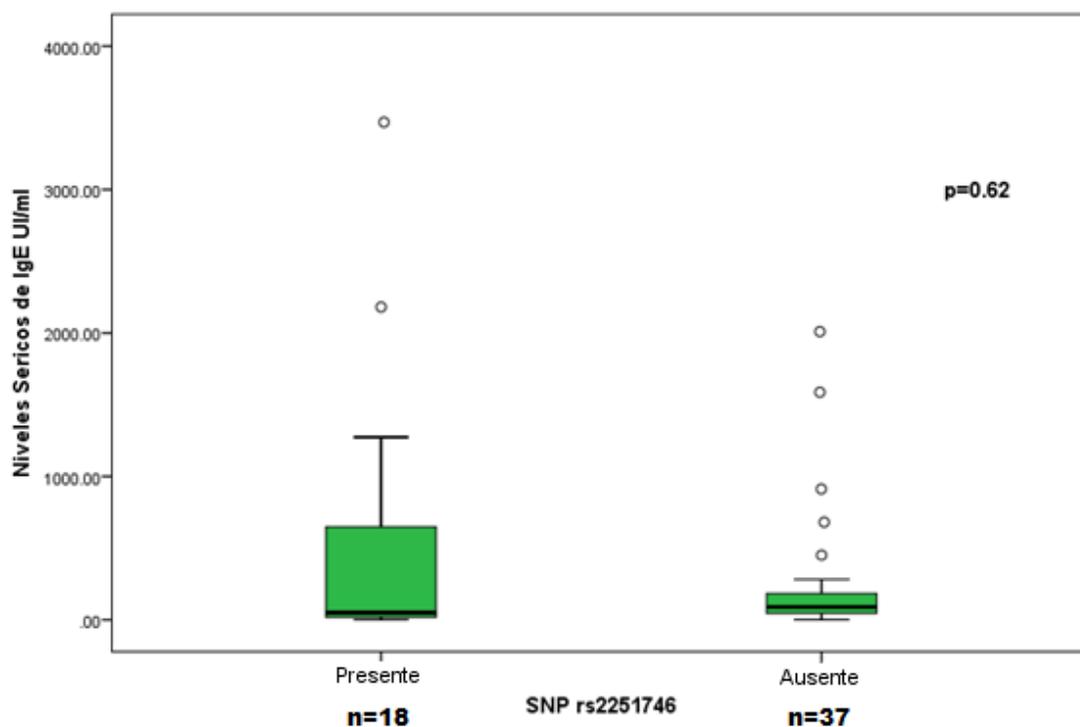


Figura 1. Comparación de los niveles séricos de IgE entre pacientes con y sin presencia del polimorfismo rs2251746.

Al analizar la expresión del SNP como factor de riesgo para tener niveles elevados de IgE (> 100UI/ml), encontramos por una parte que del total de los 55 (100%) pacientes solo 7 (38.89%) expresaban el polimorfismo y niveles elevados de IgE, esto contrastando con 15 (61.11%) pacientes sin la expresión de este y que a pesar de ello tenían niveles de la inmunoglobulina. Por el otro lado encontramos 11 (40.54%) pacientes que a pesar de expresar el polimorfismo tenían niveles de IgE dentro de rangos normales, comportamiento que fue observado también en 22 (59.46%) pacientes sin la expresión del polimorfismo, por lo que no fue posible establecer asociación del SNP rs2251746 con los niveles séricos elevados de IgE (OR=0.93 [95% IC 0.29-2.96]).

DISCUSIÓN:

La función biológica de la IgE y el papel que juega en el organismo como parte de la respuesta en contra de infecciones de origen parasitario y en las reacciones alérgicas está extensamente documentado.

Existen estudios previos en los cuales se han intentado establecer los niveles normales de IgE en población sana, dentro de los que destaca el de Kjellman y Cols³⁸ en 1976, que incluyó a 207 niños suecos de 0 a 14 años en los cuales se encontró el nivel medio más alto entre 20 a 23UI/ml.

De manera interesante los pacientes de nuestros grupos presentan niveles de esta inmunoglobulina superiores a lo observado en la población sana del estudio previamente comentado, siendo la mediana de estos de 366.5UI/ml y 43UI/ml para el grupo 1 y 2 respectivamente y sin que esto aparentemente se pueda atribuir a factores agregados como parasitosis o intrínsecos como procesos alérgicos, siendo además de llamar la atención que en los pacientes que presentaban niveles de IgE por arriba de 100UI/ml, estos permanecían persistentemente elevados durante todo su seguimiento (min 1 año, máximo 10 años)

La relación del polimorfismo rs2251746 en el gen FCER1A específicamente en su forma de homocigoto común (TT) fue identificada por Chen y colaboradores como una fuerte influencia para presentar niveles persistentemente elevados de IgE por arriba del percentil 75th (109UI/ml) en muestras de sangre de pacientes sanos en cuatro periodos de tiempo distintos (nacimiento, 2, 3 y 6 años)³⁹.

En cuanto al LES, algunos estudios han mostrado que niveles elevados de IgE correlacionan con una mayor gravedad de la enfermedad^{20,21}. Recientemente se demostró que los autoanticuerpos del isotipo IgE con especificidad para ADN de doble cadena activan células dendríticas plasmocitoides e incrementan la producción de IFN α en pacientes con LES³⁷.

En el presente estudio se buscó determinar la asociación entre los niveles séricos elevados de IgE y el polimorfismo sr2251746 en el gen FCER1A sin que fuera posible comprobar una relación directa ya que, aunque los niveles de IgE fueron mayores en los pacientes con el polimorfismo la proporción no alcanzo una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.62$).

De manera secundaria se hizo una comparación entre pacientes de un mismo grupo con y sin la presencia del SNP encontrando que en el grupo 1 los que lo expresaban tenían niveles medios más altos en comparación con los que no, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$) lo cual consideramos que puede ser atribuido al número pequeño de muestra.

Al realizar la misma comparación entre los pacientes del grupo 2, encontramos que el comportamiento fue a la inversa ya que los pacientes que expresaban el polimorfismo tuvieron niveles más bajos de IgE que los que no lo expresaban sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa ($p=0.076$), considerando que este comportamiento puede ser atribuido a la menor variabilidad en los niveles de la inmunoglobulina en este grupo (rango 1-96.6UI/ml).

Dentro de las limitaciones del estudio tenemos en primer lugar el tamaño reducido de la muestra, y en segundo lugar la naturaleza retrospectiva del estudio, ya que no se puede tener total certeza de que no exista algún factor no documentado en los expedientes al cual se puedan atribuir las variaciones en los niveles séricos de IgE (parasitosis o procesos alérgicos agregados).

CONCLUSIÓN:

- 1.- No fue posible establecer una asociación entre niveles elevados de IgE con la presencia del SNP rs2251746 en pacientes pediátricos con diagnóstico de LES.
- 2.- Las limitaciones metodológicas como la pequeña cantidad de pacientes y la naturaleza retrospectiva del estudio pudieron influir en que no fuera posible establecer esta asociación.
- 3.- Los niveles de IgE de nuestra población se encuentran por arriba de los reportados en otros estudios internacionales.

REFERENCIAS

- 1.- Jinoos Yazdany & Maria Dall'Era. (2012). Definition and Classification of Lupus and Lupus-Related Disorders. En Dubois' Lupus Erythematosus And Related Syndromes, Eighth Edition(1). USA: ELSEVIER.
- 2.- Harley IT & Kaufman KM. (2009) Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. Nature reviews. Genetics 10, 285-290.
- 3.- Harley G & Alarcon-Riquelme, JB (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXXK, KIAA1542 and other loci. Nature genetics 40, 204-210.
- 4.- Mok CC & Lau CS. (2003) Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol; 56:481-90.
- 5.- Gruber BL, Kaufman LD, Marcheses MJ, et al. (1988) Anti-IgE autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence and biologic activity. Arthritis Rheum. 31: 1000-6.
- 6.- Atta AM, Santiago MB, Guerra FG, et al. (2010) Autoimmune response of IgE antibodies to cellular self-antigens in Systemic Lupus Erythematosus. Int Arch Allergy Immunol; 152: 401-6.
- 7.- Cooper PJ, Ayre G, Martin C, et al. (2008) Geohelminth infections: a review of the role of IgE and assessment of potential risks of anti-IgE treatment. Allergy 63: 409-417.
- 8.- Gould HJ & Sutton BJ (2008) IgE in allergy and asthma today. Nature reviews Immunol 8:205-217.
- 9.- Gould HJ, Mackay GA, Karagiannis SN, et al. (1999) Comparison of IgE and IgG antibody-dependent cytotoxicity in vitro and in a SCID mouse xenograft model of ovarian carcinoma. Eur J Immunol 29: 3527-3537.
- 10.- Dimson OG, Guidice GJ, Van den Bergh F, et al. (2003) Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organspecific autoimmune disease bullous pemphigoid. J Invest Dermatol 120: 784-788.
- 11.- Shahar E & Lorber M. (1997) Allergy and SLE: common and variable. Isr J Med Sci. 33: 147-9.
- 12.- Goldman JA, Klimek GA, Ali R, et al. (1976) Allergy in systemic lupus erythematosus. IgE level and reaginic phenomenon. Arthritis Rheum; 19: 669-76.
- 13.- Petri M & Allbritton J. (1992). Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case control study. J Rheumatol ; 19: 265-9.
- 14.- Sequeira JF & Cestic D. (1993) Allergic disorders in systemic lupus erythematosus. Lupus;2 : 187-91.

- 15.- Tuma SN, Llach F, Sostrin S, et al.(1981)Glomerular IgE deposits in patients with Lupus nephritis. Am J Nephrol; 1:31-6.
- 16.- Sekigawa I, Yoshiike T, Iida N, et al. (2003) Allergic diseases in systemic lupus erythematosus: prevalence and immunological considerations. Clin Exp Rheumatol. ;21:117-21.
- 17.- Elkayam O, Tamir R, Pick AI, et al. (1995) Serum IgE concentrations, disease activity, and atopic disorders in systemic lupus erythematosus. Allergy; 50: 94-6.
- 18.- Morton S, Palmer B, Muir K, et al.(1998) IgE and non-IgE mediated allergic disorders in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis;57:660-3.
- 19.- Sekigawa I, Yoshiike T, Lida N, et al. (2002) Allergic disorders in systemic lupus erythematosus prevalence and family history. Lupus;11:426-9.
- 20.- Rebhun J, Quismorio F, Dubois E, et al.(1983) Systemic lupus erythematosus activity and IgE. Ann Allergy;50:34-6.
- 21.- Mikecz K, Sonkoly I, Meszaros C, et al. (1985) Serum IgE in systemic lupus erythematosus. Acta Med Hung;42:59-65.
- 22.- Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Robak E, et al.(2003) Allergic diseases, drug adverse reactions and total immunoglobulin E levels in lupus erythematosus patients. Mediators Inflamm;12:95-9.
- 23.- Sekigawa I, TokanoY, Yoshike T, et al. (2003) Relationship between serum IgE and autoantibodies levels in SLE patients. Clin Exp Rheumatol;21:683.
- 24.- McPhaul Jr JJ, Newcomb Rw, Mullins Jd, et al. (1974) Participation of Immunoglobulin E (IgE) in immunemediated glomerulonephritis. Kidney Int;5:292-9.
- 25.- Bernadete L, Liphau, Adriana A, et al. (2012) Increased IgE serum levels are unrelated to allergic and parasitic diseases in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. Clinics (Sao Paulo); 67:1275-1280.
- 26.- Sasai K, Furukawa S, Hashimoto H, et al. (1995) Increased levels of serum IgE in children of mothers with systemic lupus erythematosus. Allergy;50:370-3.
- 27.- Jacobsen HP, Herskind AM, Nielsen BW,et al . (2001) IgE in unselected likesexed monozygotic and dizygotic twins at birth and at 6 to 9 years of age: high but dissimilar genetic influence on IgE levels. J Allergy Clin Immunol 107:659-663.
- 28.- Strachan Dp, Wong HJ, Spector Td, et al. (2001) Concordance and interrelationship of atopic diseases and markers of allergic sensitization among adult female twins. J Allergy Clin Immunol 108: 901-907.

- 29.- Stephan W, Christian G, Elke R, Hansjörg B, et al.(2008) Genome-Wide Scan on Total Serum IgE levels Identifies FCER1A as Novel Susceptibility Locus. *Plos Genetics*; 4: 1-9.
- 30.- Mark G, Jemma B, Marina T, et al. (2012) A genoma Wide Association Study of Plasma Total IgE Concentration in the Framingham Heart Study. *J Allergy Clin Immunol*; 129: 840-845.
- 31.- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. (1992) Committee on Prognosis Studies in SLE. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheum*;35:630-640.
- 32.- Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH,et al. (1997) The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*;40 :809-13.
- 33.- Potaczek DP, Michel S, Sharma V et al. (2013) Different FCER1A polymorphisms influence IgE levels in asthmatics and non-asthmatics. *Pediatr Allergy Immunol*; 24:441–9.
- 34.- Brookes AJ. (1999) The essence of SNPs. *Gene*: 8;234:177-86.
- 35.- SNP FAQ Archive [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2014-. dbSNP Data Statistics.
- 36.- Dema B, Pellefigues C, Hasni S, et al. (2014) Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS One* 2014; 9:e90424.
- 37.- Henault J, M. Riggs J, L. KArnell J, et al. (2016) Self-Reactive IgE exacerbates interferón responses associated with autoimmunity. *Nat Immunol*; 17 (2): 196-203.
- 38.- Kjellman M, Johansson SG, Roth A, et al (1976) Serum IgE levels in healthy Children quantified by a sandwich technique (PRIST*). *Clinical Allergy*; 6: 51-59
- 39.- Chen C, Weidinger S, Klopp N, et al. (2009) Common Variants in FCER1A influence total serum IgE levels from cord blood up to six years of life. *Allergy*; 64: 1327-1332.