

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **11**
Volume

Número **3**
Number

Septiembre-Diciembre **2002**
September-December

Artículo:

El plomo como posible factor de riesgo para el desarrollo de alergia

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



El plomo como posible factor de riesgo para el desarrollo de alergia

Dra. Raquel Goytia-Acevedo,* Dra. Rocío Meza-Velázquez,* Dr. Manuel Rosales-Gonzales*

RESUMEN

Existen evidencias de que la incidencia de las enfermedades alérgicas está aumentando en todo el mundo. Uno de los principales factores de riesgo que se proponen es la atopia, sin embargo, el incremento de alergia en ciudades desarrolladas sugiere que factores ambientales, como la contaminación ambiental también puedan ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedades alérgicas. Recientes estudios demuestran que algunos metales pueden modular el sistema inmune. En este artículo, se propone el posible papel del plomo como factor de riesgo para la aparición de enfermedades alérgicas.

Palabras clave: Plomo, alergia.

ABSTRACT

Evidence exist for increased prevalence of allergic diseases in the world. The Atopy is proposed as risk factor for allergy, however the increase of allergy in country development suggest that environmental factors as air pollution has been a risk factor by development allergy diseases. Recent studies have shown evidences of the involvement of metals in the modulation the immune system. In this paper, our proposed that environmental exposure to metals and in specific lead exposure might be a risk factor in the allergy diseases.

Key words: Allergy, lead.

INTRODUCCIÓN

Se estima que aproximadamente un 10 a 15% de la población padece de algún tipo de enfermedad alérgica, y existe evidencia de que la incidencia de estas enfermedades está aumentando en todo el mundo.^{1,2}

Se considera que la atopia es el principal factor de riesgo para el desarrollo de alergia.³ La atopia se define como la susceptibilidad o predisposición genética para producir inmunoglobulina E (IgE) frente a alérgenos comunes en el ambiente. La atopia puede afectar de un 30 a un 50% de la población y puede existir independientemente de sufrir reacciones alérgicas. Así, en los familiares de pacientes alérgicos se pueden encontrar concentraciones elevadas de IgE en sangre, sin sufrir enfermedad.⁴⁻⁶

La prevalencia incrementada de alergia en ciudades desarrolladas sugiere que factores ambientales, que actúan antes y/o después del nacimiento, también contribuyen a regular el desarrollo y/o función de células Th2 (células relacionadas directamente con la respuesta inmune alérgica).^{7,8} Existe una percepción general de que contaminantes presentes en el ambiente natural pueden actuar en conjunto con factores genéticos en el huésped y precipitar la sensibilización alérgica primaria.⁹

En Europa y USA la prevalencia de ciertas formas de enfermedades alérgicas se está incrementando. Esto se ha explicado por una predisposición genética aunada a que desencadenan enfermedades alérgicas y asma. Las influencias ambientales que se han implicado en la modificación del desarrollo de alergia respiratoria y asma son las condiciones de exposición a alérgenos, calidad del

* Facultad de Medicina de Gómez Palacio, Universidad Juárez del Estado de Durango.



aire, el hábito de fumar, dieta y enfermedades infecciosas. Estos factores actúan solos o en conjunto para el desarrollo de enfermedades alérgicas.¹⁰

Por otro lado, la exposición ambiental de niños a diferentes xenobióticos, también induce hiperestimulación de la respuesta inmune mediada por Th2, haciéndolos susceptibles a infecciones y otros estados de enfermedad. Se ha observado que niños expuestos a plaguicidas presentan evidencia de hiperestimulación del sistema inmune humoral como lo indican las elevadas concentraciones de IL-5 en sangre y el desarrollo de alergia clínica.¹¹ Estudios epidemiológicos también han mostrado que el benceno, así como otros compuestos volátiles orgánicos pueden estar influenciando el desencadenamiento de padecimientos alérgicos en niños atópicos. En uno de los estudios, 25 compuestos orgánicos volátiles, entre ellos el benceno, fueron medidos en niños de 6 semanas a 1 año de edad, encontrándose una correlación entre la exposición y un elevado riesgo a infecciones pulmonares.¹²

METALES

Existen antecedentes de que los metales pueden modular el sistema inmune y la exposición ocupacional es asociada frecuentemente con reacciones de hipersensibilidad a través de sus acciones en el balance Th1/Th2.^{13,14} La deficiencia nutricional de zinc provoca un desequilibrio entre las funciones Th1 y Th2, causando una disminución en la producción de respuestas Th1, mediadas por la producción de IL-2 e interferón-gamma; y un incremento en la respuesta Th2, mediada por la producción de IL-4, IL-6 e IL-10.^{15,17}

Por otro lado, se conoce que el mercurio induce autoinmunidad renal caracterizada por una respuesta predominante de células Th2.¹⁶ El mercurio induce activación de células Th2, con incremento en la expresión de IL-4, activación policlonal de células B y altos niveles de IgE circulante.¹⁸⁻²⁰

El magnesio ha sido utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel. Se ha demostrado que el magnesio produce una disminución en la capacidad presentadora de células de Langerhans.²¹ Por otro lado se ha planteado que las deficiencias de magnesio están relacionadas con el desarrollo de asma bronquial.²²

El berilio se ha asociado con granulomatosis pulmonar humana caracterizada por una acumulación de células CD4(+) en el pulmón y una respuesta proliferativa de linfocitos específicos a berilio con liberación de INF-gamma y disminución en la producción de IL-4. El berilio tiene efectos adyuvantes en animales y se ha demostrado que contribuye en el control de infecciones con *Leishmania* en ratón.²³

La exposición a níquel es causa importante de dermatitis por contacto, considerada como una respuesta

inflamatoria inducida por células T antígenos específicas. Existen resultados contradictorios respecto a sus efectos sobre Th1 y Th2. Se plantea que citocinas producidas por células Th1 y Th2 están involucradas.^{24,25}

En el caso del cadmio, sus efectos sobre el sistema inmune incluyen inhibición de respuestas de células T antígeno específicas e incremento en la respuesta de células B independiente de células T, con un incremento en los niveles de IgA, células B circulantes y por lo tanto, con una respuesta humoral incrementada.^{26,27}

PLOMO

El plomo se encuentra de forma natural, en suelo, aire, sedimentos, agua y sistemas biológicos,²⁸ sin embargo, mucho del plomo dispersado a través del ambiente proviene de actividades humanas. El plomo puede llegar al ser humano por tres vías, la primera es a través del tracto digestivo, al ingerir alimentos o beber agua contaminada con el metal; la segunda, a través del tracto respiratorio, al inhalar aire contaminado, y la tercera por vía cutánea, cuando se trata del plomo orgánico, el cual tiene mucha afinidad por los lípidos. Desde el punto de vista de la salud, la presencia de plomo en el ambiente tiene diferentes efectos en función de la concentración presente y del tiempo en el que se esté expuesto.²⁹ Se dice que existe intoxicación con plomo cuando los niveles en sangre alcanzan valores iguales o mayores a los 10 mg/dL.

La intoxicación con plomo ha sido durante siglos un importante problema de salud pública. La exposición al plomo aun leve, puede ser perjudicial. La mayoría de las investigaciones clínicas realizadas sobre los efectos del plomo, coinciden que los niños y las mujeres son las poblaciones más susceptibles al envenenamiento por plomo. El riesgo en los niños es importante ya que absorben plomo tanto por la vía digestiva como por la respiratoria, y sus efectos se manifiestan principalmente en el sistema nervioso central, causando comúnmente un daño neuroconductual,²⁸ que se refleja en el decremento en la atención, bajos puntajes en pruebas psicométricas y problemas de conducta como la hiperactividad. Algunos de sus principales efectos clínicos, en exposiciones agudas, son la interferencia en la síntesis de la hemoglobina, anemia, problemas en el funcionamiento del riñón, bazo e hígado, afectación del sistema nervioso, así como efectos sobre el sistema inmunológico.

EFFECTOS DEL PLOMO SOBRE EL SISTEMA INMUNE

Estudios realizados en humanos y en animales han demostrado que el plomo modula varias funciones del sistema inmune. Existen diferentes estudios que muestran que el plomo inhibe la respuesta inmune celular:

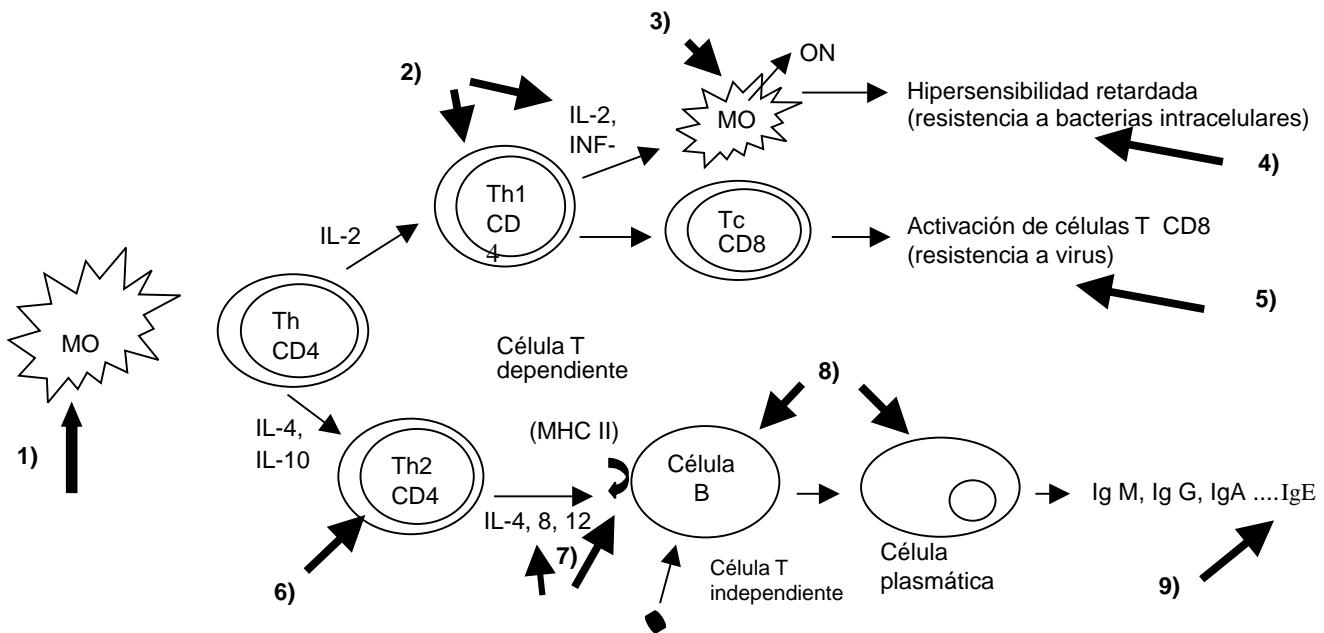


Figura 1. Efectos de la exposición *in vivo* e *in vitro* al plomo sobre la respuesta inmune humoral y celular. Cada número representa un efecto, el cual es explicado en el texto.

- 1) Interfiere con las interacciones antígeno específicas entre macrófagos y células T, al inhibir el desarrollo y activación de macrófagos.³⁰
- 2) La exposición a plomo inhibe la proliferación de clones Th1 (clona HDK-1 y RGG-específica) e inhibe la producción de INF-gamma por estas células.^{16,31-34}
- 3) La exposición *in vitro* de macrófagos murinos inhibe la producción de óxido nítrico ante estímulos como concanavalina A e INF-gamma.³⁵
- 4) En animales se ha observado que la exposición aguda y crónica a plomo provoca una disminución en la resistencia a patógenos bacterianos como *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, y *Listeria monocytogenes*;
- 5) También se ha demostrado un incremento en la susceptibilidad a infecciones virales.^{31,36,37}

Por otro lado, el plomo tiene la habilidad de incrementar la respuesta inmune humoral:

- 6) La exposición a plomo incrementa la proliferación de clones Th2 (D10.G4.1 y CDC35).³⁸
- 7) El plomo estimula la producción de IL-4, IL-8 e IL-12 por células Th2 y causa un incremento en la expresión de MHC clase II en células B, tanto murinas (Ia e Ie) como humanas (HLA-DR).^{33,38}
- 8) La exposición a plomo incrementa la diferenciación y activación de células B dependiente e independiente de células T *in vitro*, llevando a un incre-

mento en el número de células productoras de anticuerpos antígeno-específicos.^{33,35,39,40-42}

- 9) Existen antecedentes de que la exposición a plomo induce un incremento en los niveles de IgE total e IgE alérgeno-específica⁴³ (Figura 1). Por otro lado, se ha demostrado, en ratas Fisher 344 expuestas a plomo, que el tratamiento con DMSA (un quelante de plomo utilizado en el tratamiento de envenenamiento por plomo) revierte muchos de estos efectos.³¹

Plomo en México

La exposición ambiental a plomo es un problema particularmente severo en México. Se ha establecido que la exposición a plomo en poblaciones mexicanas alcanzan niveles que pueden ser riesgosos para la salud, en particular para la salud neurofisiológica de niños.⁴⁴ Estudios realizados en la Cd. de México señalaron diferentes fuentes responsables de la carga de plomo en el cuerpo de los niños, como la gasolina con plomo, los pigmentos, el esmalte y el vidriado de la cerámica; la soldadura de las latas de alimentos, fundidoras, refinadoras y otras industrias que emiten plomo.^{44,45}

Posible relación entre la exposición a plomo en niños y el desarrollo de atopia

Pocos estudios han sido desarrollados para responder preguntas relacionadas con la posible correlación entre



niveles altos de plomo en sangre en niños y la susceptibilidad al desarrollo de enfermedades alérgicas. Sin embargo, los pocos estudios existentes en adultos, niños y algunos con animales, sugieren que el plomo puede incrementar la incidencia de atopía en poblaciones expuestas. Boscolo y col., en 1999,⁴⁶ analizaron el papel de algunos metales (Zn, Ni, Cr y Pb) en el sistema inmune de adultos no alérgicos y atópicos. Se determinaron los niveles en suero de IL(s) 2, 4, 5 y 13 e INF-gamma, IgE, clases de células T y concentraciones de Pb y Zn en suero y concentraciones de Cr y Ni en orina, en 17 hombres sanos y 17 hombres atópicos asintomáticos viviendo en áreas urbanas. La concentración de Pb fue de 11mg/dL en ambos grupos con similares niveles de Zn en sangre, y Ni y Cr en la orina. El Zn en suero fue más bajo en pacientes atópicos. Los niveles de IgE fueron más altos en atópicos, mientras la IL-2, 5 y 13 fueron más bajas. Encontrándose una correlación entre activación de células B, niveles de IgE y plomo en sangre en los hombres atópicos.⁴⁶

Snyder y col.⁴⁷ midieron, como un índice de atopía, niveles de IgE en plasma en ratones neonatos de 2 semanas de edad, expuestos a plomo antes y después del nacimiento, encontrando que los ratones neonatos expuestos al plomo presentaban niveles de IgE significativamente altos con respecto a los controles no expuestos.⁴⁷

Existe un estudio realizado en niños de 9 meses a 6 años de edad, en una población urbana de Missouri. Se observaron niveles de plomo en sangre en un rango de 1 a 45 mg/dL. Se cuantificaron niveles de IgE específica, sCD25 (la forma soluble del receptor de IL-2), sCD27 (la forma soluble de receptor del factor de necrosis tumoral en linfocitos) e IL-4. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre IgE y el nivel de plomo en sangre. Conforme el nivel de plomo incrementa, también incrementan los niveles de IgE.⁴³

Es evidente que los modelos animales proveen rutas viables para estudios mecanísticos y varios laboratorios están activamente trabajando en esto. Sin embargo, pocos estudios han sido desarrollados para responder preguntas relacionadas a la magnitud de estos efectos ambientales en enfermedades alérgicas humanas.

Todos estos antecedentes señalan que la exposición ambiental a plomo y específicamente, la exposición ambiental a plomo en niños, podría ser un factor de riesgo importante en el desarrollo de atopía y alergia, por estimulación de la respuesta inmune mediada por Th2 y la producción de IgE en los niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Griem P, Wulferink M, Sanchs B, Gonzales JB, Gleichmann. Allergic and autoimmune reactions to xenobiotics: how do they arise? *Immunol Today* 1998; 19: 133-41.
- Luster MI, Germolec DR, Rosenthal GJ. Immunotoxicology: review of current status. *Ann Allergy*; 1990; 64(5): 427-32.
- Peden DB. Development of atopy and asthma: candidate environmental influences and important periods of exposure. *Environ health Perspect*; 2000; 108 Suppl 3: 475-82.
- Warner-Lambert Company (2000). <http://www.laalergia.com>
- Gainer JH. Lead aggravates viral disease and represses the antiviral activity of interferon inducers. *Environ Health Perspect* 1974; 144: 4110-4120.
- Behrman, (2000). *Part XIV-Allergy Disorders*; 645-649 in Nelson Textbook of pediatrics, Sixteenth Edition, Copyright 2000. W.B. Saunders Company
- Koenig JQ. Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol*; 1999; 104: 717-22.
- Parronchi P, Brugnolo F, Sampognaro S, Maggi E. Genetic and environmental factors contributing to the onset of allergic disorders. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 2.
- Holt PG. Environmental pollutants as co-factors en IgE production. *Curr Opin Immunol* 1989; 1: 643-6.
- Kimber I. Allergy, asthma and the environment: an introduction. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 301-6.
- Phillips TM. Assessing environmental exposure in children: immunotoxicology screening. *J Expo Anal Environ Epidemiol*; 2000; 10: 769-75.
- Diez U, Kroessner T, Rehwagen M, Richter M, Wetzig H, Schulz R, Borte M, Metzner G, Krumbiegel P, Herbarth O. Effects of indoor painting and smoking on airway symptoms in atopy risk children in the first year of life results of the LARS study. Leipzig Allergy Hig-Risk Children Study. *Int J Hyg Environ Health* 2000; 203: 23-8.
- Lombardi G, Germain C, Uren J, Fiorillo MT, du Bois RM, Jones-Williams W, Saltini C, Sorrentino R, Lechler R. HLA-DP allele -specific T cell responses to beryllium account for DP-associated susceptibility to chronic beryllium disease. *J Immunol* 2001; 166: 3549-3555.
- Krocova Z, Macela A, Kroca M, Hernychova L. The immunomodulatory effect(s) of lead and cadmium on the cells of immune system *in vitro*. *Toxicol In Vitro*; 2000; 14: 33-40.
- Sprietsma JE. Zinc-controlled Th1/Th2 switch significantly determines development of diseases. *Med Hypotheses* 1997; 49: 1-14.
- Heo Y, Lee WT, Lawrence DA. *In vivo* the environmental pollutants lead and mercury induce oligoclonal T cell responses skewed toward type-2 reactivities. *Cell Immunol* 1997; 179: 185-95.
- Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis* 2000; 182 Suppl 1: S62-8.
- Gorrie MJ, Qasim FJ, Whittle CJ, Gillespie KM, Szeto C-C, Nicoletti F, Bolton EM, Bradley JA, Mathieson PW. Exogenous type-1 cytokines modulate mercury-induced hyper-IgE in the rat. *Clinical and Experimental Immunology* 2000; 121: 17-22.
- Bagenstose LM, Salgame P, Monestier M. Murine mercury-induced autoimmunity: a model of chemically related autoimmunity in humans. *Immunol Res* 1999; 20: 67-78.
- Hu H, Moller G, Abedi-Valugeri D. Mechanism of mercury-induced autoimmunity: both T helper 1- and T helper 2- type responses are involved. *Immunology* 1999; 96: 348-57.
- Schempp CM, Dittmar HC, Hummler D, Simon-Haarhaus B, Schulte-Monting J, Schopf E, Simon JC. Magnesium ions inhibit the antigen-presenting function of human epidermal Langerhans cells *in vivo* and *in vitro*. Involvement of ATPase, HLA-DR, B7 molecules, and cytokines. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 680-6.



22. Hashimoto Y, Nishimura Y, Maeda H, Yokoyama M. Assessment of magnesium status in patients with bronchial asthma. *J Asthma* 2000; 37: 489-96.
23. Lee LY, Atochina O, King B, Taylor L, Elloso M, Scott P, Rossmann MD. Beryllium, an adjuvant that promotes gamma interferon production. *Infect Immun* 2000; 68: 4032-9.
24. Szepletowski JC, Mckennzie RC, Keohance SG, Aldridge RD, Hunter JA. Atopic and non-atopic individuals react to nickel challenge in a similar way. A study of the cytokine profile in nickel-induced contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 195-200.
25. Borg L, Christensen JM, Kristiansen J, Nielsen NH, Menne T, Poulsen LK. Nickel-induced cytokine production from mononuclear cells in nickel-sensitive individuals and controls. Cytokine profiles in nickel-sensitive individuals with nickel allergy-related hand eczema before and after challenge. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 285-91.
26. Sarasua SM, Vogt RF, Henderson LO, Jones PA, Lybarger JA. Serum immunoglobulins and lymphocyte subset distributions in children and adults living in communities assessed for lead and cadmium exposure. *J Toxicol Environ Health* 2000; 60: 1-15.
27. Hurtenbach U, Oberbarnscheidt J, Gleichmann E. Modulation of murine T and B cell reactivity after short-term cadmium exposure *in vivo*. *Arch Toxicol* 1988; 62: 22-8.
28. ATSDR (1998). Agency for Toxic Substances Disease Registry (1998). *Toxicological profile for lead* (update). Washington, DC: US Department of Health and Human Services.
29. Rosas J, Rodríguez MN (2000). Algunas razones para la eliminación del empleo de la gasolina con plomo. Pemex Refinación, Subdirección de Producción. www.franquiciapemex.com
30. Kowolenko M, Tracy L, Mudzinski S, Lawrence D. Effects of lead on macrophage function. *J Leukocyte Biol* 1988; 43: 357-364.
31. Chen S, Golemboski KA, Sanders FS, Dietert RR. Persistent effect of utero meso-2,3-dimercaptosuccinic acid (DMSA) on immune function and lead-induced immunotoxicity. *Toxicology* 1999; 132: 67-79.
32. Lee J, Chen S, Golemboski KA, Parsons PJ, Dietert RR. Developmental windows of differential lead-induced immunotoxicity in chickens. *Toxicology* 2001; 156: 161-170.
33. MacCabe MJ, Lawrence DA. The heavy metal lead exhibits B-cell-stimulatory factor activity by enhancing B cell Ia expression and differentiation. *J Immunol* 1990; 145: 671-677.
34. Pyatt DW, Zheng Jia-Hua, Stillman WS, Irons RD. Inorganic lead activates NF-kB in primary human CD4+ T lymphocytes. *Biochem Biophys Res Comm* 1996; 227: 380-385.
35. Lawrence DA. Heavy metal modulation of lymphocyte activities. I. *In vitro* effects of heavy metals on primary humoral response. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981 a; 57: 439-451.
36. Heo Y, Parsons PJ, Lawrence DA. Lead differentially modifies cytokine production *in vitro* and *in vivo*. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 1996; 138: 149-157.
37. Gainer JH. Lead aggravates viral disease and represses the antiviral activity of interferon inducers. *Environ Health Perspects* 1974; 144: 4110-4120.
38. MacCabe MJ, Dias JA, Lawrence DA. Lead influences translational or posttranslational regulation of Ia expression and increases invariant chain expression in mouse B cells. *J Biochem Toxicol* 1991; 6: 269-276.
39. Lawrence DA. Heavy metal modulation of lymphocyte activities. II. Lead, an *in vitro* mediator of B cell activation. *Int J Immunopharmacology* 1981 b ; 3:153-161.
40. Lawrence DA. *In vivo* and *in vitro* effects of lead on humoral and cell-mediated immunity. *Infect Immun* 1981 c; 31: 136-143.
41. Warner GL, Lawrence DA. Stimulation of murine lymphocyte response by cations. *Cell Immunol* 1986; 101: 425-439.
42. MacCabe MJ, Lawrence DA. Lead, a major environmental pollutant, is immunomodulatory by its differential effects on CD4+ T cell subsets. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 111: 13-23.
43. Lutz PM, Wilson TJ, Ireland J, Jones AL, Gorman JS, Gale NL, Johnson JC, Hewet JE. Elevated immunoglobulin E (IgE) levels in children with exposure to environmental lead. *Toxicology* 1999; 134: 63-78.
44. Albert LA, Badillo F. Environmental lead in Mexico. *Rev Environ Contam Toxicol* 1991; 117: 1-49.
45. Rothenberg SI, Schnaas-Arrieta L, Pérez-Guerrero IA, Hernández-Cervantes R, Martínez-Medina S, Perroni-Hernández E. Factores relacionados con el plomo en sangre en niños de 6 a 30 meses de edad en el estudio prospectivo de plomo en la Ciudad de México. *Rev Sal Púb* 1993; 35: 592-598.
46. Boscolo P, Di Gioacchino M, Sabbioni E, Benvenuti F, Conti P, Reale M, Bavazzano P, Giuliano G. Expression of lymphocyte subpopulations, cytokine serum levels, and blood and urinary trace elements in asymptomatic atopic men exposed to an urban environment. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 26-32.
47. Snyder JE, Filipov NM, Parsons PJ, Lawrence DA. The efficiency of maternal transfer of lead and its influence on plasma IgE and splenic cellularity of mice. *Toxicol Sci* 2000; 57: 87-94.

Dirección para correspondencia:
Dra. Raquel Goytia-Acevedo
Facultad de Medicina de
Gómez Palacio,
Universidad Juárez
del Estado de Durango.