

Original

Estudio de los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en pacientes con reacciones cutáneas y anafilactoides inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos

J. Quiralte^{a, b}, T. Carrillo^b, M. J. Torres^c, C. Blanco^b, R. Castillo^b, N. Ortega^b,
P. Pérez-Aciego^d, F. Rodríguez de Castro^b, F. Florido^a, B. Sáenz de San Pedro^a y
F. Sánchez-García^d

^aSección de Alergia. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén, ^bSección de Alergia, ^cUnidad de Investigación y ^dUnidad de Inmunología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria

Fundamento: Diversos alelos del sistema HLA se han asociado al asma inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). La existencia de marcadores HLA asociada a otras reacciones idiosincrásicas a AINEs, tales como las reacciones cutáneas y anafilactoides, aún no se ha establecido.

Métodos: Se han analizado los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en 223 pacientes con historia sugestiva de reacciones idiosincrásicas a AINEs, que se sometieron a un protocolo de provocación oral controlada. El tipaje de los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 se realizó por medio del método de la reacción en cadena de la polimerasa por cebadores específicos de secuencia (PCR-SSP, Polimerase chain reaction, sequence-specific primer method).

Resultados: Los pacientes con reacciones a AINEs presentaron una frecuencia significativamente mayor (35,3% frente 15,9%; $p < 0,01$; odds ratio=2,8; intervalo de confianza al 95% 1,5-5,3) de alelos HLA-DR11 que los pacientes controles tolerantes. En los pacientes con reacción anafilactoide los alelos HLA-DR11 estuvieron presentes en 10 de los 17 pacientes (58,8% frente 15,9%; $p < 0,02$; OR=7,3; 95% IC 2,8-19,0). No se observó ninguna diferencia significativa entre los alelos HLA-DR11 estudiados. Los pacientes con angioedema periorbitario no mostraron diferencias significativas en los alelos HLA-DR y HLA-DQ con respecto a la población control.

Conclusión: Existe una asociación significativa entre los alelos HLA-DR11 y la ocurrencia de reacción anafilactoide inducida por AINEs, mientras que esta asociación no se ha demostrado en los pacientes con angioedema periorbitario.

PALABRAS CLAVE: HLA / Reacciones a AINEs / Reacción anafilactoide.

HLA-DRB1 and HLA-QB1 alleles in patients with NSAIDs-induced cutaneous and anaphylactoid reaction

Background: Although HLA-DQw2 phenotype has been associated with NSAID-induced asthma, this finding has not been confirmed in other studies. The existence of HLA markers linked to other NSAIDs-induced reactions, such as urticaria/angioedema and anaphylactoid reactions has not been established.

Methods: We analyzed the HLA DRB1 and -DQB1 alleles in 223 patients with histories of NSAIDs sensitivity who underwent controlled oral challenges with NSAIDs. HLA-DRB1 and HLA-DQB1 alleles were determined by the polymerase chain reaction-sequence specific primers (PCR-SSP) method with genomic DNA.

Results: HLA-DR11 alleles were significantly increased in patients with NSAIDs sensitivity when compared with the tolerant patients (35,3% vs 15,9%, $p < 0,01$, relative risk=2,8, 95% confidence interval 1,5-5,3). The excess of DR11 alleles was particularly associated with patients who exhibited anaphylactoid reaction, with HLA-DR11 group alleles present in ten out of 17 patients (58,8% vs 15,9%, $p < 0,02$, RR=7,3, 95% confidence interval 2,8-19,0). No differences were observed among several DR11 alleles studied. Patients with isolated periorbital angioedema had HLA frequencies that did not differ significantly from NSAIDs tolerant control subjects.

Conclusions: HLA-DR11 alleles showed significant association with NSAIDs-induced anaphylactoid reactions whereas no such association was found among patients with periorbital angioedema.

KEY WORDS: HLA / NSAIDs / Sensitivity / Anaphylactoid reaction.

Las reacciones idiosincrásicas a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un grupo heterogéneo de síndromes que pueden ser reconocidos durante la exposición accidental o durante la provocación oral controlada (POC) con el AINE¹⁻³. Estas reacciones pueden englobarse en, al menos, tres grupos diferenciados: reacciones de tipo respiratorio (rinoconjuntivitis y/o asma bronquial), de tipo cutáneo (urticaria y angioedema) y de tipo sistémico (reacción anafilactoide). La mayoría de los pacientes con reacciones de tipo cutáneo y respiratorio presentan enfermedades concomitantes bien diferenciadas, como son la urticaria crónica⁴ y el asma bronquial¹, respectivamente, mientras que los sujetos con reacción anafilactoide suelen ser individuos aparentemente sanos²; es más: en este último grupo casi nunca se puede demostrar la reactividad cruzada entre los diferentes AINEs, que clásicamente se ha asociado con el resto de las reacciones³.

El mecanismo de estas reacciones es desconocido, aunque una sobre-producción de leucotrienos sulfidopeptídicos^{5, 6}, probablemente debida a la inhibición de la actividad de la prostaglandin-sintetasa 1, parece ser la causa de la mayoría de ellas¹. Sin embargo, esta hipótesis no puede explicar de forma completa las reacciones anafilactoides y algunas de tipo cutáneo. En ellas, la semejanza clínica a otras reacciones anafilácticas mediadas por IgE y el patrón de reactividad de tipo selectivo sugieren la posible existencia de un mecanismo mediado por IgE⁷.

Otra característica diferencial de estos síndromes es su asociación con atopía. Desde el estudio clásico de Samter y Beers⁸, se ha descrito que la enfermedad atópica no constituye un rasgo fundamental en los pacientes con asma inducida por AINEs. Sin embargo, en estos últimos 30 años se han aportado datos conflictivos sobre la incidencia de la atopía en estos pacientes^{2, 3, 9}. Recientemente, Bochenek et al¹⁰ han demostrado la asociación de atopía en pacientes con reacciones de tipo sistémico y respiratorio. Nuestro grupo² ha descrito una asociación sistemática con atopía en pacientes con angioedema periorbitario, mientras que la incidencia de este rasgo no es superior al de la población general en pacientes con reacción anafilactoide. Sin duda alguna, el candidato más probable para controlar las respuestas específicas mediadas por IgE es el sistema principal de histo-

compatibilidad. Esta región, localizada en el cromosoma 6p, contiene genes que codifican las moléculas HLA de clase I (HLA-A, -B y -Cw) y de clase II (HLA-DR, -DP, -DQ), que tienen un papel esencial en el reconocimiento y en la presentación de antígenos^{11, 12}.

En su estudio clásico, Mullarkey et al¹³ demostraron la asociación del fenotipo HLA-DQw2 a la existencia de asma inducida por aspirina, aunque otros autores¹⁴ han sido incapaces de demostrar posteriormente este hallazgo. En otro intento de determinar la importancia de estos grupos de genes, Krishnamoorthy¹⁵ estudió dos grupos de pacientes asmáticos (atópicos y no atópicos) con reacciones a AINEs. Sus datos sugieren que ciertos alelos DQB1 y DPB1 se asocian con el asma inducida por AINEs, pero exclusivamente en un contexto atópico. Dekker et al¹⁶ han demostrado una asociación positiva entre el alelo HLA-DPB1*0301 y asma inducida por aspirina, independiente del rasgo atópico y que podría en sí mismo conferir susceptibilidad para sufrir asma inducida por AINEs.

Este estudio se ha diseñado para investigar la asociación genética entre las reacciones a AINEs y el sistema HLA. Previamente se ha demostrado la existencia de determinados fenotipos de moléculas de clase I (HLA-Cw7) que pueden actuar como marcadores específicos de las reacciones anafilactoides desencadenadas por AINEs¹⁷.

La diferencia con los estudios previos es que otros tipos de manifestaciones clínicas inducidas por AINEs (reacciones cutáneas y anafilactoides) son el foco fundamental del trabajo. La provocación oral controlada con AINEs ha sido el único método utilizado para clasificar los diferentes fenotipos clínicos en nuestros pacientes con historias de reacciones idiosincrásicas a AINEs².

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes. Se han incluido en el estudio 223 sujetos con historia clínica sugetiva de reacciones idiosincrásicas a AINEs. Estos episodios incluían la existencia de rinoconjuntivitis y/o asma bronquial, edema de piel y/o mucosas, exantemas cutáneos de cualquier morfología y episodios documentados de reacción anafilactoide. Todos los pacientes se incluyeron en un protocolo previa-

mente publicado de provocación oral controlada simple o doble ciego con AINEs². En el caso específico de los pacientes con reacción anafilactoide, los criterios de selección y la inclusión en protocolos de provocación se han descrito previamente³.

La distribución de los pacientes se muestra en la tabla I. En 70 pacientes se apreció una respuesta positiva durante la prueba oral controlada: cuarenta y siete presentaron angioedema periorbitario, 12 exantemas cutáneos de diferente morfología, 9 rinoconjuntivitis y/o asma bronquial y 2 reacción anafilactoide. En 15 pacientes restantes con reacción anafilactoide documentada, se ha demostrado tolerancia a otros grupos de AINEs no estructuralmente relacionados, excepto a aquellos responsables de la reacción adversa. Los 138 pacientes restantes, a pesar de una historia sugestiva, presentaron una respuesta negativa durante la prueba oral controlada y se utilizó como grupo control. Ochenta fueron atópicos y 58 no atópicos. En todos los pacientes, tras el consentimiento informado, se extrajo una muestra de sangre venosa (20 ml).

Extracción de DNA genómico. Para extraer el DNA genómico de cada sujeto, se procedió a su aislamiento de la muestra de sangre total por medio del método fenol-cloroformo y posterior precipitación en etanol de acuerdo con el procedimiento de Blin y Stafford¹⁸.

Análisis de los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQB1. El tipaje de los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 se realizó por medio del método de la reacción en cadena de la polimerasa por cebadores específicos de secuencia (PCR-SSP, *Polimerase chain reaction, sequence-specific primer method*)¹⁹⁻²¹. Para la determinación del polimorfismo alélico por esta técnica, los cebadores de oligonucleótidos se han usado según la técnica descrita por Olerup y Zetterquist¹⁹⁻²¹. Estos cebadores (Dynal AS, Oslo, Noruega) se han diseñado para obtener la amplificación de alelos HLA específicos (alta resolución) o bien grupos de alelos (es decir, como grupo según sus diferentes especificidades serológicas, baja resolución). De forma breve, se realizaron 52 reacciones de amplificación por PCR por cada muestra de DNA, para determinar los alelos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 en baja resolución. Posteriormente se realizó el estudio en alta resolución. En él, se probaron 114 alelos HLA-DRB1 y 26 alelos HLA-DQB1, que corres-

Tabla I. Clasificación de los pacientes con reacciones a antiinflamatorios no esteroideos

Tipo de reacción	N.º de casos (%)	Atopia ^a	Patrón de reactividad cruzada ^a	
			Múltiple	Selectivo
Angioedema	47 (51,7)	100	97,8	22,2
Urticaria	5 (6,0)	20	60	40
Exantema	7 (8,6)	28,5	100	
RC y/o AB	9 (10,5)	88,8	100	
Reacción anafilactoide	17 (23,2)	17,6	11,8	88,2

RC=rinoconjuntivitis; AB=asma bronquial.

^a Resultados expresados en tanto por ciento

pondían a 13 y 7 especificidades serológicas, respectivamente. En cada reacción de PCR, se incluyó un par de *primers* que amplificaban la hormona de crecimiento humana, que se utilizó como control positivo de la amplificación. La asignación de los alelos se basó en la ausencia o la presencia de los productos que se pretendían amplificar, que se visualizaron en geles de agarosa teñidos con bromuro de etidio y se fotografiaron bajo luz ultravioleta.

Análisis estadístico. Las frecuencias de cada alelo entre los grupos de pacientes y los controles se compararon utilizando el test de *fi* al cuadrado o el de Fischer, dependiendo del tamaño muestral. Un valor *p* inferior a 0,05, tras la corrección de Bonferroni²² ha considerado como significativo la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% se ha calculado usando el método de Woolf-Haldane^{23, 24}. Los pacientes con angioedema periorbitario se compararon exclusivamente con los sujetos controles atópicos, debido a la sistemática asociación con atopía que presentaban los individuos con reacciones idiosincrásicas².

RESULTADOS

Alelos HLA-DRB1. La distribución de las frecuencias de los alelos HLA-DR entre los pacientes con angioedema periorbitario, con reacción anafilactoide y los controles se resumen en la tabla II. El exceso de los alelos HLA-DR11 se asoció con pacientes que exhibían reacción anafilactoide (58,8% frente al 15,9%; $p < 0,02$; OR=7,3; intervalo de confianza al 95% 2,8-19,0). Los pacientes

Tabla II. Frecuencia (en porcentaje) de los alelos HLA-DR en pacientes con angioedema periorbitario y reacción anafilactoide

DR	Grupo AEP (n=47)			Grupo (control) (n=80)			P _c	Grupo RA (n=17)			Grupo (control) (n=138)			P _c	OR (95% IC)
	AEP	(control)	P _c	RA	(control)	P _c		RA	(control)	P _c					
01	14,9	32,5	ns	17,6	27,5	ns									
03	27,7	12,5	ns	1,8	15,9	ns									
04	17,0	26,3	ns	23,5	26,8	ns									
07	27,8	26,3	ns	29,5	24,6	ns									
08	8,5	3,8	ns	0	5,1	ns									
09	2,1	0	ns	0	0,7	ns									
10	0	0	ns	17,6	0,7	ns									
11	27,7	16,3	ns	58,8	15,9	0,02	7,3	(2,8-19,0)							
12	0	5,0	ns	0	5,1	ns									
13	34,0	32,5	ns	11,8	34,8	ns									
14	0	10,0	ns	0	5,8	ns									
15	6,4	15,0	ns	17,6	18,8	ns									
16	12,8	8,8	ns	11,8	5,8	ns									

AEP=angioedema periorbitario; RA=reacción anafilactoide. OR=odds ratio; IC=intervalo de confianza; P_c=valor p corregido.

con angioedema periorbitario no presentaron diferencias significativas en las frecuencias de los alelos HLA-DR con respecto al grupo control.

Alelos HLA-DQB1. La distribución de los alelos HLA-DQ se muestra en la tabla III. No se observó ninguna diferencia significativa entre los pacientes y el grupo control.

DISCUSIÓN

La dificultad en reproducir los resultados ha sido un hallazgo común en la mayoría de los estudios que han intentado relacionar HLA y reacciones idiosincrásicas a AINEs, bien por la heterogeneidad genética del rasgo^{13, 14}, o bien, por las diferencias entre los criterios de inclusión de pacientes¹³⁻¹⁶. El presente estudio se ha basado en una cuidadosa selección de los pacientes y controles a través del método de la prueba oral controlada; además, los resultados clínicos se han evaluado con unos criterios clínicos muy estrictos². Por otro lado, este grupo de pacientes es bastante diferente a los empleados en otros estudios caso/control previos, ya que aquí se analiza básicamente los pacientes con reacciones anafilactoides y cutáneas a AINEs. Hasta el momento actual, la existencia de marcadores HLA ligados a este tipo de reacciones no ha sido nunca estudiada.

Tabla III. Frecuencia (en porcentaje) de los alelos HLA-DQ en pacientes con angioedema periorbitario y reacción anafilactoide

DQ	Grupo AEP (n=47)			Grupo (control) (n=80)			P _c	Grupo RA (n=17)			Grupo (control) (n=138)			P _c	
	AEP	(control)	P _c	RA	(control)	P _c		RA	(control)	P _c					
02	46,8	33,8	ns	23,5	37,7	ns									
04	6,4	1,3	ns	0,0	2,9	ns									
05	29,8	55,0	ns	35,3	43,5	ns									
06	34,0	31,3	ns	23,5	38,4	ns									
07	40,4	26,3	ns	58,8	35,5	ns									
08	17,0	20,0	ns	17,6	19,6	ns									
09	4,3	5,0	ns	17,6	3,6	ns									

AEP=angioedema periorbitario; RA=reacción anafilactoide. OR=odds ratio; IC=intervalo de confianza; P_c=valor p corregido.

En este estudio, se ha identificado una asociación positiva entre la población global de pacientes con reacciones anafilactoides a AINEs y los alelos HLA-DR11. Sin embargo, sólo el 60% de los pacientes con reacción anafilactoide tienen alelos HLA-DR11. Estos datos sugieren que la presencia de un genotipo HLA determinado puede ser necesario, pero no suficiente para determinar respuestas clínicas específicas tras la exposición a un AINE. Los antígenos HLA de clase II juegan un papel fundamental en la presentación de antígenos y en la restricción de las células T y por tanto, pueden influenciar la respuesta específica mediada por IgE^{11, 12}. La asociación de diversos alelos HLA con la existencia de IgE específica en determinados alérgenos ha sido demostrada desde la década de los ochenta²⁵. Así, es posible que ciertos AINEs actúen como haptenos que determinen una respuesta IgE específica restringida por algún alelo HLA. La similitud del cuadro clínico con otros episodios anafilácticos mediados por IgE y la ausencia de reactividad cruzada con otros AINEs no estructuralmente relacionados pueden apoyar esta hipótesis. Por tanto, la asociación descrita sugiere que los alelos HLA-DR11 (o un gen no relacionado en desequilibrio de unión con HLA-DR11) parecen ser determinantes en la patogenia de esta forma específica de reacción a AINEs.

Se ha observado también que las reacciones más graves (anafilactoides) acontecen generalmente en pacientes no atópicos. Por otro lado, la enfermedad atópica se asoció con la existencia de una respuesta positiva durante la prueba oral con-

trolada, generalmente manifestada como angioedema periorbitario. Es interesante remarcar que ningún marcador HLA se ha asociado con este tipo de reacción en pacientes atópicos. Estos resultados contrastan con las observaciones realizadas por Krishnamoorthy¹⁵ en pacientes con asma inducida por aspirina. En este estudio, la asociación de diversos alelos DPB1 y DQB1 se restringió exclusivamente a los pacientes atópicos. Esta aparente controversia puede ser explicada por los diferentes tipos de reacciones clínicas utilizadas en ambos estudios (asma bronquial frente a angioedema periorbitario), que hace que no puedan ser directamente comparables. Es posible que la enfermedad atópica y ciertas reacciones cutáneas a AINEs (angioedema periorbitario) puedan estar reguladas por un complejo control genético común. Es decir, que un gen o un grupo de genes que codifican un producto/s involucrado/s en la reacción a AINEs pueda estar estrechamente vinculado a otros genes que determina la existencia de atopia o una respuesta específica a ciertos alérgenos²⁶. Actualmente estamos investigando otros genes candidatos en la regulación del fenómeno atópico en los pacientes con reacciones idiosincrásicas a AINEs: los genes que codifican el receptor de la célula T en el cromosoma 14, los que codifican diversas interleucinas en el cromosoma 5 y en el cromosoma 11, el que codifica la subunidad beta del receptor de alta afinidad de la IgE.

La confirmación de la asociación de la reacción anafilactoide inducida por AINEs y los alelos HLA-DR11 permitiría reconocer a los sujetos potencialmente en riesgo antes de la exposición a estos fármacos y podría permitir comprender en ciertos casos la patogenia de este tipo de reacciones.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de enfermería: Elisabet Ugarte, Teresa Martínez, Charo Dávila y Blanca González; y Auxiliar: Carmen Teresa Santana y Gloria Henríquez, por su valiosa e insustituible colaboración en este estudio.

Este estudio ha sido realizado gracias a ayudas recibidas del Fondo de Investigación Sanitaria (96/0685) y de la Fundación de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica (Convocatoria 1995).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276-84.
2. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to non-steroidal antiinflammatory drugs: results of controlled drug challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 678-85.
3. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. Anaphylactoid reaction due to non-steroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 293-6.
4. Juhlin L. Recurrent urticaria: a clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981; 104: 369-81.
5. Lee TH, Smith CM, Arm J, Christie P. Mediator release in aspirin-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 827-9.
6. Israel E, Fischer A, Rosenberg M, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatic to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1447-51.
7. Manning ME, Stevenson DD, Mathison DA. Reactions to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12: 611-31.
8. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
9. Weltman JK, Szaro RP, Settiane GA. An analysis of the role of IgE in intolerance to aspirin and tartrazine. *Allergy* 1978; 34: 273-81.
10. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to non steroidal antiinflammatory drugs. *Allergy* 1996; 51: 16-23.
11. Marsh DG, Huang SK. Molecular genetics of human immune responsiveness to pollen allergens. *Clin Exp Allergy* 1991; 21 (Suppl 1): 168-72.
12. Freidhoff LR, Erhlich-Kautzky E, Meyers DA, et al. Association of HLA-DR3 with human immune response to Lol p I and Lol p II allergens in allergic subjects. *Tissue Antigens* 1988; 31: 211-19.
13. Mullarkey MF, Thomas PS, Hansen JA, Webb DR, Nisperos B. Association of aspirin-sensitive with HLA-DQw2. *Am Res Respir Dis* 1986; 133: 261-3.
14. Lympany PA, Welsh KI, Christie PE, Schmitz-Schumann M, Kemeny M, Lee TH. An analysis with sequence-specific oligonucleotide probes of the association between aspirin-induced asthma and antigens of HLA system. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 114-23.

15. Krishnamoorthy R. HLA class II haplotypes in aspirin-induced asthma. En: Marsh DG, Lockhart A, Holgate ST, ed. The genetics of asthma. Oxford: Balckwell Scientific Publications 1993: 225-34.
16. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A, et al. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 574-7.
17. Quiralte J, Sánchez F, Carrillo T, Blanco C, Castillo R, Ortega N, et al. Análisis de los fenotipos de las moléculas HLA de clase I en pacientes con reacciones idiosincrásicas a antiinflamatorios no esteroideos. *Rev Esp Alergol Immunol Clin* 1997; 12: 164-170.
18. Blin N, Stafford DW. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes. *Nucleic Acid Res* 1976; 3: 2303.
19. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours: an alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39: 187-202.
20. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR «low resolution» PCR-SSP typing- a correction and an update. *Tissue Antigens* 1993; 41: 55-6.
21. Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and DQA1 typing by PCR amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens* 1993; 41: 119-34.
22. Dunn OJ. Multiple comparisons among means. *Am J Stat Assoc* 1961; 56: 52-64.
23. Woolf B. On stimating the relation between blood group and disease. *Ann Hum Genet* 1955; 19: 251-3.
24. Haldane JBS. The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frecuencies. *Ann Hum Genet* 1956; 20: 309-11.
25. Sandford A, Weir T, Paré P. The genetics of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1749-65.
26. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Carillo T. Atopy and NSAID sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 144.

Dr. J. Quiralte
Sección de Alergia
Hospital Ciudad de Jaén
Avda. del Ejército Español, 10
23008 Jaén

FE DE ERRATAS

En el artículo "Inmunodeficiencia con timoma (Síndrome de Good). A propósito de un caso", publicado en el nº 1 de la Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica (febrero 1998), se han cometido diversos errores y omisiones:

- En la página 34, primera columna, se suprime que la masa mediastínica que aparecía en la radiografía de tórax se confirmó mediante TAC.
- En la página 34, segunda columna, donde aparece *cuero anticuero* debe poner *anticuero*.
- En la página 34, donde pone *FOVI* debe aparecer *FEVI*, cuyas siglas corresponden a Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo.
- En la página 34, segunda columna, al acabar el párrafo se ha suprimido del original la frase "Estas lesiones junto con las frecuentes infecciones respiratorias podrían explicar el patrón mixto de las pruebas de función respiratoria".
- En la página 35, primera columna, el patrón de herencia se cita como *conocido* y debe poner *desconocido*.