

DEFICIENCIAS DE SUBCLASE DE IgG. Inmunodeficiencia primaria o variante de la normalidad.

Dr. Sergio O. Rosenzweig.

INTRODUCCION

Las inmunoglobulinas (Ig) representan un grupo de glicoproteínas plasmáticas con función de anticuerpos (Ac). Estos dos términos, que normalmente se utilizan en forma indistinta, hacen referencia a los aspectos estructurales (Ig) y funcionales (Ac) de estas moléculas.

La estructura básica de las Ig está compuesta por 4 cadenas: 2 cadenas pesadas - γ , μ , δ ó ϵ - unidas entre sí por puentes disulfuro y que son las que determinan la clase o isotipo de las Ig (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE respectivamente), sumadas a 2 cadenas livianas - κ ó λ - unidas a las primeras también por puentes disulfuro.

En el año 1964 dos grupos de trabajo describieron en forma casi simultánea la existencia de las subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), basados en pequeñas diferencias a lo largo de las cadenas pesadas^{1,2}. Estas diferencias se encuentran en el número y la localización de los enlaces disulfuro entre las cadenas pesadas, determinando no sólo distintas estructuras primarias, sino también funciones y propiedades biológicas diferentes entre las subclases de IgG^{3,4,5} (Tabla 1).

La IgG1, con alrededor del 70% de la IgG total, es la subclase de mayor concentración plasmática. Junto con la IgG3 (7% de la IgG total), comparten la capacidad de responder, primordialmente, frente a estímulos antigénicos proteicos de origen bacteriano o viral, reconociéndose en esta última una más eficiente actividad neutralizante antiviral^{6,7}. Estas dos subclases logran sus niveles del adulto en los primeros años de la vida, a diferencia de la IgG2 y la IgG4 que recién lo alcanzan entrada la pubertad⁸. La IgG2 (20% de la IgG total) tiene por función principal la de generar las respuestas de anticuerpos frente a los antígenos polisacáridos de origen bacteriano; ésto, ocurre alrededor de los 2 años de vida (en los niños menores, esta función es parcial y defectuosamente cumplida por la IgG1)^{9,10,11,12}. La IgG4 es la subclase de menor concentración plasmática (3% de la IgG total) y la única sin capacidad de fijar el complemento, poco se sabe acerca de su función específica, aunque se la ha encontrado elevada en respuesta a infecciones parasitarias sistémicas¹³.

A partir de esta descripción es lógico pensar que

TABLA 1: PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LAS SUBCLASES DE IgG.

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
% IgG total	70%	20%	7%	3%
Vida 1/2	23 d	23 d	9 d	23 d
Fijación de C	(+)	(+)	(+)	(-)
Suceptibilidad a la digestión proteolítica	(++)	(+/-)	(++++)	(++)
Principal especificidad antigénica	Ag. proteicos (bacterianos y virales)	Ag. Polisacáridos (bacterianos)	Ag. proteicos (virales y bacterianos)	?

la deficiencia de alguna o de varias de las subclases de IgG, se acompaña de manifestaciones clínicas predominantemente infecciosas; aunque esto es generalmente así, existen excepciones, según veremos más adelante.

DEFICIENCIAS DE SUBCLASES DE IgG

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó a las *deficiencias de subclases de IgG con o sin deficiencia de IgA* dentro de las *deficiencias predominantemente de anticuerpos*, definiéndolas como las deficiencias cuantitativas de una o más subclases de IgG, en individuos con IgG total normal, con o sin deficiencia de IgA¹⁴.

Dentro de las *deficiencias predominantemente de anticuerpos* también se encuentran clasificadas, entre otras, la *Deficiencia de IgA*, la *Inmunodeficiencia variable común -IDVC-* (deficiente formación de anticuerpos, usualmente acompañada por hipogamaglobulinemia IgG y ocasionalmente compromiso linfocitario T) y la *Deficiencia de anticuerpos con inmunoglobulinas normales*. Estas tres entidades, junto con la Deficiencia de subclases de IgG con o sin deficiencia de IgA, se encuentran íntimamente relacionadas. Se han descrito numerosas familias en donde estas patologías coexisten entre distintos miembros de las mismas, como así también individuos cuya inmunodeficiencia ha ido "progresando" de una deficiencia de subclases de IgG hacia una IDVC, o "reversiones" de formas más menos severas dentro de este grupo de inmunodeficiencias^{15,16}.

Entre los cuadros clínicos a considerar en el grupo de las deficiencias de subclases de IgG, se encuentran las *deficiencias de IgG2 (con o sin deficiencia de IgG4)* y las *deficiencias de IgG3*, quedando excluidas las deficiencias de IgG1 y las de IgG4 exclusivas¹⁴. Siendo la IgG1 la subclase de IgG porcentualmente mayoritaria, es muy poco probable que su estado deficiente no implique una hipogamaglobulinemia IgG, lo cual la excluiría del diagnóstico de deficiencia de subclases ("...IgG total normal..."), acercándola al grupo de las Inmunodeficiencias variables comunes. Con respecto a la IgG4, el 1% de hombres y el 9% de mujeres han sido descritos como deficientes de esta subclase, siendo extremadamente raras las manifestaciones clínicas asociadas a su deficiencia, si ésta no se encontrara asociada a una deficiencia de IgG2^{14,15,17}.

Epidemiología y Clínica

La Deficiencia de IgG2 es, para la mayoría de las series publicadas, la más frecuente en la edad pediátrica, presentando una distribución por sexos de 3 niños por cada niña afectada^{7,18,19}.

Esta deficiencia raramente es absoluta (ausen-

cia total de IgG2), pero es la coexistencia de la deficiencia cuantitativa (dosaje por debajo de percentilo 5 para edad y sexo) con la deficiencia funcional (deficiente respuesta de anticuerpo frente a un estímulo específico, como puede ser la respuesta a las vacunas no conjugadas de *H. influenzae tipo B* o *S. pneumoniae*), las que se asocian indefectiblemente a los cuadros más severos.

Las manifestaciones clínicas, mayoritariamente infecciosas, comprometen principalmente los tractos respiratorios alto y bajo, habiéndose reportado ocasionalmente casos de sepsis o meningitis^{7,18,19,20}.

Tal como se mencionó con anterioridad, los gérmenes más frecuentemente asociados a esta deficiencia son los que presentan antígenos polisacáridos como factores de patogenicidad, entre ellos el *H. influenzae tipo B* (HiB), los *pneumococos* y las *neisserias*.

Al igual que en otras inmunodeficiencias, en estos pacientes se han descrito asociaciones con enfermedades o manifestaciones de autoinmunidad, como ser las vasculitis cutáneas o sistémicas y las citopenias hemáticas¹⁸.

La deficiencia de IgG2, con o sin deficiencia de IgG4 y/o IgG3, puede acompañarse hasta en un 20% de los casos de deficiencia de IgA, encontrándose esta asociación unida a mayor incidencia de citopenias hemáticas y de anticuerpos anti IgA (estos últimos, relacionados con una frecuencia aumentada de efectos adversos ante la infusión de gamaglobulina endovenosa o hemoderivados con plasma)^{18,19,21}.

La deficiencia de IgG3 se presenta más frecuentemente en adultos que en niños, afecta a tres mujeres por cada hombre y sus manifestaciones clínicas infecciosas (para algunos autores menos severas que las IgG2) son tanto respiratorias como digestivas (diarrea crónica o intermitente)^{7,18,19}.

Enfoque Diagnóstico

Desde un punto de vista operativo, los dosajes de subclases de IgG raramente son concluyentes en niños menores de 2 años; ésto es debido a las oscilaciones que normalmente suelen presentar las subclases de IgG en los niños pequeños. Por este motivo, se debe contar con por lo menos dos determinaciones por debajo del percentilo 5 para edad y sexo, antes de arribar a un diagnóstico de deficiencia de subclases de IgG. Este concepto es válido también para niños mayores. (Tabla 2)

Enfoque Terapéutico

Frente a estos pacientes es difícil estandarizar el tratamiento ya que debe adecuarse a la seve-

TABLA 2: ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Estudios			Probabilidad diagnóstica
Dosaje IgG, IgA e IgM (1)	Subclases de IgG (2)	Pruebas funcionales (3)	
N	N	N	Descarta Deficiencia predominantemente de Ac
N	A	N	Deficiencia de subclases de IgG (4)
N	A	A	Deficiencia de subclases de IgG (4)
N	N	A	Deficiencia de Ac con Ig normales
A			Investigar otras Deficiencias predominantemente de Ac

N: Resultado Normal; **A:** Resultado Anormal
(1) El valor evaluado como N o A, es el de IgG.
(2) La utilización de distintos métodos de laboratorio para el dosaje de las subclases de IgG, trajo durante años confusión respecto a la interpretación y comparación entre resultados. Actualmente la mayoría de los laboratorios, incluido el de nuestro hospital, utiliza la técnica de ELISA con anticuerpos monoclonales.
(3) Entre las pruebas funcionales utilizadas, nos referimos a: a) Título de isohemaglutininas: Ac IgM dirigidos contra antígenos polisacáridos del grupo sanguíneo ABO, que aparecen a partir de los 6 meses de vida (VN > 1/8, a los 6 meses). b) Ac anti toxoide tetánico: Ac IgG1 y 3 dirigidos contra antígenos proteicos que llegan a su pico máximo entre 2 y 3 semanas post vacinales (Valores de protección 0,1 UI/ml). c) Ac anti neumocócicos: Ac IgG2 dirigidos contra antígenos polisacáridos que llegan a su pico máximo 3 semanas post vacinales (Valores de protección > 200 mg/l).
(4) Repetir dosaje de subclases de IgG para confirmar la deficiencia cuantitativa.

ridad de las manifestaciones clínicas, teniendo especial cuidado de no indicar conductas terapéuticas ante deficiencias cuantitativas que no se acompañen de déficits funcionales y/o de clínica compatible con la deficiencia. Un importante número de publicaciones hace referencia a individuos con deficiencias absolutas de subclases, algunos de ellos con deleciones en los genes que codifican para las diferentes subclases de IgG en el cromosoma 14, sin que esto se acompañe de algún defecto funcional ni signosintomatología compatible^{22,23,24}.

Si las manifestaciones clínicas lo justificaran y éstas no fueran severas, la instauración de antibióticoterapia profiláctica diaria con cotrimoxazol o amoxicilina (4mg/kg/d o 20mg/kg/d, respectivamente y en una sola toma nocturna), puede brindar muy buenos resultados.

Frente a los cuadros clínicos más severos o ante el fracaso de la antibióticoterapia profiláctica, la opción terapéutica que ha dado mejores resultados es la gamaglobulina endovenosa (GGEV) de molécula entera a dosis supletoria (400-600 mg/kg/mes). Quizás, lo más llamativo de este úl-

timo esquema terapéutico radique en que la mejoría clínica de los pacientes no se correlaciona con la corrección cuantitativa de la subclase deficiente; de hecho, algunos de los pacientes tratados con GGEV son deficientes de una subclase de IgG que la GGEV aplicada posee en mínimas o nulas concentraciones^{11,25}. Esto nos lleva a pensar que lo que se está corrigiendo con este tratamiento, muy probablemente, no sea tanto la subclase de Ig deficiente, sino la disfunción de Ac, pasando a ser la deficiencia cuantitativa un epifenómeno de una deficiencia funcional más profunda.

A partir de los datos vertidos hasta aquí, queda claro que todavía existen mecanismos etiológicos y fisiopatogénicos pendientes de ser reconocidos entre las deficiencias predominantemente de Ac en general y las deficiencias de subclases en particular, para llegar a comprender en su totalidad la biología de estas enfermedades. Esto hace que la clínica, apoyada en los estudios complementarios de laboratorio, se mantenga como el mejor indicador de las conductas a tomar frente a este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Terry W, Fahey J. Subclasses of human gamma-2-globulin based on differences in the heavy polypeptide chains. *Science* 1964; 146:400-401.
2. Grey H, Kunkel H. H chain subgroups of myeloma proteins and normal 7S gamma-globulins. *J Exp Med* 1964; 120:253-266.
3. Braun J, Stiehm ER. The B-lymphocyte system, en *Immunologic disorders in infants & children*, ed. E.Richard Stiehm, 4th edition. © 1996 by W.B. Saunders Company.
4. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorders: general considerations, en *Immunologic disorders in infants & children*, ed. E.Richard Stiehm, 4th edition. © 1996 by W.B. Saunders Company.
5. Ochs H, Winkelstein J. Disorders of the B-cell system, en *Immunologic disorders in infants & children*, ed. E.Richard Stiehm, 4th edition. © 1996 by W.B. Saunders Company.
6. Stevens R, Dichek D, Keld B, et al. IgG1 is the predominant subclass of in vivo and in vitro produced anti-tetanus toxoid antibodies and also serves as the membrane IgG molecule for delivering inhibitory signals to antitetanus toxoid antibody-producing B cells. *J Clin Immunol* 1983; 3:65-69.
7. Hanson L, Söderström R, Avanzini A, et al. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:S17-S21.
8. Flanagan J, Rabbits T. Arrangement of human immunoglobulin heavy chain constant region implies evolutionary duplication of a segment containing gamma, epsilon and alpha genes. *Nature* 1982; 300:709-713.
9. Umetsu D, Ambrosino D, Quinti Y, et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985;313: 1247-1251.
10. Insel R, Andersen P. Response to oligosaccharide-protein conjugate vaccine against HiB in two patients with IgG2 deficiency unresponsive to capsular polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1986; 315:499-503.

11. Geha R. IgG antibody response to polysaccharides in children with recurrent infections. *Monogr Allergy* 1988; 23: 97-102.
12. Freijd A, Hammarström L, Persson M, et al. Plasma antipneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. *Clin Exp Immunol* 1984; 56:233-238.
13. Ottesen E, Skvaril F, Tripathy S, et al. Prominence of IgG4 in the IgG antibody response to human filariasis. *J Immunol* 1985; 134:2707-2711.
14. Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO scientific group. *Clin Exp Immunol* 1995; 1(Suppl.99): 1-24.
15. Oxelius V. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin Exp Immunol* 1974; 17:19-27.
16. Shakeldorf P, Granoff D, Polmar S, et al. Subnormal serum concentrations of IgG2 in children with frequent infections associated with varied patterns of immunologic dysfunction. *J Pediatr* 1990; 116:529-538.
17. Aucouturier P, Danon F, Guillou B, et al. Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies. *J Immunol Meth* 1984; 74:151-162.
18. Aucouturier P, Lacombe C, Bremard C, et al. Serum IgG subclass levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clin Exp Immunol* 1989; 51:22-37.
19. Hanson L, Söderström T, Oxelius V (editores). *Immunoglobulin subclass deficiencies*. *Monogr Allergy* 1986; vol 20.
20. Bass J, Nuss R, Mehta K, et al. Recurrent meningococemia associated with IgG2-subclass deficiency (letter). *N Engl J Med* 1983; 309:430.
21. Oxelius V, Laurell A, Lindquist B, et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304:1476-1477.
22. Lefranc M, Hammarström L, Smith C, et al. Gene deletions in the human immunoglobulin heavy chain constant region locus: molecular and immunological analysis. *Immunodef Rev* 1991; 2:265-281.
23. Olsson P, Rabbani H, Hammarström L, et al. Novel human immunoglobulin heavy chain constant region gene deletion haplotypes characterized by pulsed-field electrophoresis. *Clin Exp Immunol* 1993; 94:84-90.
24. Carbonara A, Demarchi M. Ig isotypes deficiency caused by gene deletions. *Monogr Allergy* 1986; 20:13-17.
25. Herrod H. Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5:696-699.