

## DEFICIT DE INMUNOGLOBULINAS E INFECCION PULMONAR

J. de Gracia Roldán

Sección de Neumología. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona.

Uno de los problemas en la práctica diaria del neumólogo es el encontrarse ante pacientes con historia de infecciones respiratorias de repetición que tienden hacia la cronicidad, las cuales pueden iniciarse en la infancia aunque con frecuencia lo hacen durante la juventud, e incluso en la edad adulta y que no son explicables por la edad, el hábito tabáquico, el ambiente laboral o por la presencia de una patología respiratoria previa. Ante estas situaciones, y una vez descartada la presencia de malformaciones congénitas (quistes broncogénicos, secuestro pulmonar, etc.), se les suele prescribir tratamiento sintomático con resultados decepcionantes. Sin embargo, existe otra patología que con frecuencia no se tiene en cuenta, como son: déficit de alfa-1 antitripsina, enfermedad del cilio, fibrosis quística y las inmunodeficiencias primarias, por creer que son propias de los primeros años de la vida y que la mayoría de los pacientes no llegan a la edad adulta. De entre éstas, las inmunodeficiencias de predominio humoral son de especial relevancia ya que algunas de ellas, como la inmunodeficiencia común variable, los déficits selectivos de inmunoglobulinas o de subclases de inmunoglobulinas, los déficits de cadenas kappa y los déficits de anticuerpos con niveles de inmunoglobulinas normales<sup>1</sup>, pueden pasar desapercibidas durante la infancia y por tanto sólo se diagnosticarán si se sospecha su existencia, lo que en muchos casos es de gran trascendencia ya que pueden ser tributarios de tratamiento sustitutivo con gammaglobulina humana.

El hecho de que el pulmón esté en contacto con el exterior a través de las vías respiratorias, explica que lleguen a él gran cantidad de materiales antigénicos, muchos de los cuales son potencialmente causantes de infección (bacterias, virus, hongos, protozoos); para contrarrestar esta acción, existe en el árbol respiratorio un vasto mecanismo defensivo. Formando parte del mismo, se hallan las inmunoglobulinas que llegan al árbol respiratorio bien por difusión desde el torrente circulatorio bien por producción *in situ*<sup>2-6</sup>.

La primera función de las inmunoglobulinas es el reconocimiento de los determinantes antigénicos tanto solubles como patógenos, siendo su acción fundamental la de impedir la penetración de los gérme-

nes a través del epitelio respiratorio; sin embargo, otras acciones como la activación del complemento, la facilitación de la opsonización por parte de los macrófagos o la puesta en marcha de una reacción de citotoxicidad, también son llevadas a cabo por las diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas en función de la naturaleza de los patógenos. La IgA se halla en las secreciones pulmonares a altas concentraciones, por lo que parece tener un importante papel en la neutralización de antígenos y patógenos inhalados, previniendo el crecimiento bacteriano y la adherencia del patógeno al epitelio respiratorio<sup>7</sup>. La actividad biológica de la IgG en la defensa del árbol respiratorio es diferente para cada una de sus cuatro subclases: la IgG1, IgG2 e IgG3 son capaces de activar la vía clásica del complemento; la opsonización de patógenos por los macrófagos alveolares es facilitada fundamentalmente por anticuerpos del tipo IgG3 e IgG4<sup>8</sup>; la presencia de antígenos polisacáridos (como los hallados en bacterias encapsuladas) dan lugar fundamentalmente a la producción de anticuerpos IgG2<sup>9,10</sup>, mientras que la de antígenos proteicos favorece la síntesis de IgG1 e IgG3<sup>11,12</sup>. La IgM es la primera y más importante inmunoglobulina sérica de la respuesta primaria y secundaria de la inmunidad humoral con funciones de activación del complemento por la vía clásica, de opsonización y aglutinación y es además el anticuerpo más eficaz frente a bacterias gramnegativas; sin embargo, su alta capacidad de opsonización y activación del complemento, hace pensar que pueda suplir las funciones de la IgA en los pacientes con un déficit selectivo de la misma. Así pues, las inmunoglobulinas desempeñan un papel determinante en la defensa de la integridad del aparato respiratorio impidiendo la penetración y el posterior desarrollo de gérmenes potencialmente dañinos, de manera que la existencia de un déficit de una o varias de las inmunoglobulinas como la inmunodeficiencia común variable, déficits de IgA o de IgG y de sus subclases etc., favorecerán el desarrollo de infecciones recurrentes, que con el tiempo pueden dar lugar al desarrollo de patología respiratoria crónica como EPOC, bronquiectasias, sinusitis, otitis, hiperreactividad bronquial, etc.<sup>13-22</sup>. Es precisamente la presencia de estos cuadros clínicos los que deberán hacernos



sospechar la existencia de un posible déficit de la inmunidad humoral, especialmente si el desarrollo de los mismos no son explicables por otros hallazgos tales como: hábito tabáquico, ambiente laboral nocivo, existencia de reflujo gastroesofágico con paso del contenido a las vías respiratorias, presencia de malformaciones congénitas o de enfermedades congénitas como la fibrosis quística, el déficit de alfa-1 antitripsina o la enfermedad del cilio.

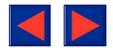
Cuando se estudian las posibles relaciones entre los déficits de inmunoglobulinas con la presencia de infecciones respiratorias de repetición, la frecuencia de déficits de inmunoglobulinas en estos pacientes difiere considerablemente de un estudio a otro, lo cual no es más que un reflejo del tipo de pacientes seleccionados o de las técnicas empleadas para su estudio. Así, mientras que la frecuencia del déficit de IgA sérica en la población de raza blanca es de 1/300 - 1/2000 habitantes, en el Japón ésta es mucho menor (1/18000 habitantes)<sup>23</sup>. En otras ocasiones, los déficits de IgG sérica pueden pasar desapercibidos, a menos que se determinen también las subclases de IgG, tal como lo demostraron Umestu et al<sup>20</sup> al estudiar a 20 niños con infecciones sinopulmonares de repetición y hallar que todos ellos tenían uno, o varios, déficits de alguna de las subclases de IgG y que el 15 % tenían además, un déficit de IgA sérica, mientras que los niveles de IgG en suero eran normales. En estos pacientes, el déficit de IgG2 fue el más frecuente, lo que pudo explicar el porqué poseían títulos bajos de anticuerpos contra determinantes antigénicos polisacáridos de la cápsula del *Haemophilus influenzae*. No obstante, otros autores no encuentran una prevalencia tan alta de déficits de inmunoglobulinas en pacientes con infecciones respiratorias de repetición; en estos casos no debe de olvidarse que pueden existir alteraciones funcionales de las inmunoglobulinas debidas al déficit de cadenas ligeras<sup>24</sup>, o a un déficit en la producción de anticuerpos específicos a determinados antígenos<sup>25,26</sup> que podrían cursar con niveles de inmunoglobulinas normales e incluso elevados. Así pues, existen circunstancias que explican el porqué a muchos pacientes no les son detectados déficits de inmunoglobulinas. En primer lugar, debe reconocerse que la existencia de déficits cuantitativos o funcionales de subclases de IgG, e incluso de IgA, pueden tener traducción clínica propia y que su diagnóstico sólo se realizará con la determinación específica de cada una de ellas, ya que la IgG sérica puede ser normal e incluso elevada. En segundo lugar, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que exista una proporción deficiente de células efectoras y qué análisis más pormenorizados de anticuerpos específicos pueden revelar futuras causas de infección. En tercer lugar, los conocimientos actuales sobre la presencia de síntesis de inmunoglobulinas a nivel pulmonar<sup>27</sup>, el poco conocimiento sobre de la composición e integridad de las inmunoglobulinas en las secreciones pulmonares de pacientes con infecciones recurrentes y el hecho de que las infecciones son a menudo confinadas en el pulmón, debe conducirnos a estudiar aspectos cuanti-

tativos y cualitativos de los componentes del sistema inmune en el pulmón, ya que pueden ser por sí mismos la clave del factor etiológico.

En nuestro país, y tal vez porque todavía impera la creencia de que las inmunodeficiencias primarias de predominio humoral son patrimonio de la edad pediátrica, o por el desconocimiento de que muchas de ellas van a tener su traducción clínica en la edad adulta y muy escasa durante la infancia, existe una limitada preocupación por detectar la presencia de éstas en pacientes adultos. Ello viene refrendado por el hecho de que la mayoría de los estudios sobre inmunodeficiencias primarias se relacionan con la edad pediátrica<sup>28,29</sup> y muy pocas se refieren a la edad adulta<sup>16,19,30-32</sup>, lo que constituye un grave error, ya que una gran parte de las inmunodeficiencias primarias de predominio humoral son tributarias de tratamiento sustitutivo con gammaglobulinas humanas, permitiendo de este modo el control de la enfermedad.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Gracia J de, Morell F. Inmunodeficiencias primarias en l'adult. Ann Med (Barc) 1986; 72:144-149.
2. Stockley RA, Mistry M, Bradwell AR, Burnett D. A study of plasma proteins in the sol phase of sputum from patients with chronic bronchitis. Thorax 1979; 34:777-782.
3. Nijhuis-Heddes JMA, Linderman J, Otto AJ, Snieders NW, Kievit-Tyson PA, Dijkman JH. Distribution of immunoglobulin-containing cells in the bronchial mucosa of patients with chronic respiratory disease. Eur J Respir Dis 1982; 63:249-256.
4. Delacroix DL, Dive C, Rambaud JC, Vaerman JP. IgA subclasses in various secretions and in serum. Immunology 1982; 47:383-385.
5. Merrill WW, Naegel GP, Olchowski JJ, Reynolds HY. Immunoglobulin G subclass proteins in serum and lavage fluid of normal subjects: quantitation and comparison with immunoglobulins A and E. Am Rev Respir Dis 1985; 131:584-587.
6. Delacroix DL, Marchandise FX, Francis C, Sibille Y. Alpha-2-macroglobulin monomeric and polymeric immunoglobulin A, and immunoglobulin M in bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 1985; 132:829-835.
7. Williams RC, Gibbons RJ. Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal. Science 1972; 177:697-699.
8. Naegel GP, Young KR, Reynolds HY. Receptors for human IgG subclasses on human alveolar macrophages. Am Rev Respir Dis 1984; 129:413-418.
9. Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, Weitzman SA, Schiffman G. Correlation between serum IgG2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. N Engl J Med 1980; 303:178-182.
10. Umestu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. 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.
11. Stevens R, Dichek D, Keld B, Heiner D. IgG1 is the predominant subclass of *in vivo* and *in vitro* produced antitetanus toxoid antibodies and also serves as the membrane IgG molecule for delivering inhibitory signals to anti-tetanus toxoid anti-producing B cell. J Clin Immunol 1983; 3:65-69.
12. Mohammad I, Ogunmekan D, Heiner D. IgG subclass antibody responses to diphtheria and tetanus toxoid immunizations. Presented to American Academy of Immunology, San Francisco, 1983.
13. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies (first of two parts). N Engl J Med 1984; 311:235-242.



14. Rosen FS, Cooper MD, Wedgwood RJP. The primary immunodeficiencies (second of two parts). *N Engl J Med* 1984; 311:300-310.
15. Watts WJ, Watts MB, Dai W, Cassidy JT, Grum GM, Weg JG. Respiratory dysfunction in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:699-703.
16. Gracia J de, Morell F, Español T et al. Inmunodeficiencia común variable: estudio clínico de 16 casos. *Med Clin (Barc)* en prensa.
17. Plebani A, Duse M, Monafó V. Recurrent infections with IgG2 deficiency. *Arch Dis Child* 1985; 60:670-672.
18. Bjorkander J, Bake B, Oxelius V-A, Hanson LA. Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3. *N Engl J Med* 1985; 313:720-724.
19. De Gracia J, Morell F, Bofill JM, Rodrigo MJ, Coscolluela C. Impaired lung functions in patients with IgA deficiency and low levels of IgG<sub>2</sub> or IgG<sub>3</sub>. *N. Engl J Med* 1986; 314:925-926.
20. Umestú DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infections and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985; 313:1247-1251.
21. Oxelius A-V, Hanson LA, Bjorkander J, Hammarstrom L, Sjöholm. IgG3 deficiency: common in obstructive lung disease. *Monographs in Allergy* 1986; 20:106-115.
22. Heiner DC, Lee SI, Short JA. IgG4 subclass deficiency syndromes. *Monographs in Allergy* 1986; 20:149-156.
23. Kanoh T, Mizumoto T, Yasuda N et al. Selective IgA deficiency in Japanese blood donors: frequency and statistical analysis. *Vox Sang* 1986; 50:81-86.
24. Zegers BJM, Maertzdorf WJ, van Loghem E et al. Kappa-chain deficiency. An immunoglobulin disorder. *N Engl J Med* 1976; 294:1026-1030.
25. Ambrosino DN, Siber GR, Chilmonczyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 316:790-793.
26. Monteil M, Hobbs J. Selective immunodeficiency affecting staphylococcal response. *Lancet* 1987; 11:880-883.
27. Stockley RA, Burnett D, Afford SC. The immunological measurement of «free» secretory piece and its relationship to local IgA production. *Clin Exp Immunol* 1981; 45:124-30.
28. Español T, García Arumí R, García Sanz JA et al. Inmunodeficiencias primarias en Cataluña. *Inmunología* 1985; 2:85-92.
29. Jiménez A, López-Trascasa M, Fontán G. Desarrollo temporal de los niveles de subclases de IgG en población infantil sana: estudio mediante ELISA con anticuerpos monoclonales. *Inmunología* 1988; 7:52-57.
30. Matamoros N, Juliá MR, Serra A, Llobet J. Alteraciones enzimáticas múltiples en los linfocitos T4 y T8 de la hipogammaglobulinemia primaria en el adulto. *Med Clin (Barc)* 1986; 86:4-6.
31. Estruch R, Vernet M, Fernández-Huerta JM, Suesa N, Urbano-Márquez A, Rozman C. Hipogammaglobulinemia idiopática de aparición tardía; enfermedad de los linfocitos T supresores? *Med Clin (Barc)* 1984; 83:58-60.
32. Coscolluela C, Rodrigo MJ, Gracia J de, Jardí R, Morell F, Schwartz S. Estandarización por cinética nefelométrica de la concentración sérica de las subclases de IgG. XXXII Congreso Nacional de la Asociación Española de Biopatología Clínica. Andorra 1985.