

UNIVERSITAT AUTONOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA

INMUNODEFICIENCIES PRIMARIAS EN EL ADULTO.

ESTUDIO DE LOS DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG

JAVIER de GRACIA ROLDAN



CAPITULO 5. DISCUSION

5.1. NIVELES DE REFERENCIA

La mayor dificultad para la cuantificación de las SIgG se halla en el hecho de que las 4 subclases mantienen importantes homologías en sus estructuras y en especial en la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesadas, que llegan a ser superiores al 95%. Ello puede explicar las diferencias en su cuantificación, que se aprecian entre las diversas series, cuando en ésta se utilizan métodos analíticos y antisueros anti-subclases cuya capacidad para diferenciar a cada una de las SIgG es desigual. En la actualidad, se reconocen dos métodos analíticos como los más apropiados, el RIA⁸¹ y el ELISA⁸², cuyos resultados son muy similares entre sí, en especial cuando se utilizan AcMo como antisueros anti-subclases, los cuales son capaces de detectar mínimas diferencias estructurales entre las 4 SIgG. Menos eficaz es la utilización de anticuerpos policlonales como antisueros anti-subclases. Por otra parte, dado que en la actualidad existe una importante variedad de AcMo anti-subclases, solo se deberán emplear aquellos que hallan sido contrastados y recomendados por la OMS¹⁹⁷.

Otro de los problemas con el que nos debemos enfrentar es el de establecer los valores de referencia de las SIgG a partir de los cuales se definen los déficits de las subclases de la IgG. La dificultad se halla en la propia

distribución de las subclases, ya que a excepción de la IgG1, cuya distribución es Normal, las tres SIgG restantes siguen una distribución no Normal y sesgada hacia la izquierda. A ello, se debe añadir que los valores séricos de cada una de las SIgG presentan amplias variaciones con desviaciones estandar muy grandes. Todo lo cuál, va a dificultar la aplicación de tratamientos estadísticos, por lo que resulta más apropiado establecer los valores de referencia en función de los rangos superior e inferior o como percentil 95^{10,11}.

Todos estos motivos han propiciado que hasta la fecha no exista una definición oficial de los niveles de referencia para cada una de las SIgG, así como tampoco una definición oficial de los déficits de SIgG. Es por ello, que algunos autores⁴⁸ solo consideran la presencia de un déficit de SIgG cuando observan una ausencia completa de niveles séricos. No obstante, creemos que en la actualidad existe una dilatada experiencia, recogida en la literatura, por la que se demuestra la correlación entre valores séricos bajos de SIgG con la presencia de patología asociada. Así pues, cometeríamos un error importante al cuestionar dicha asociación, aún teniendo en cuenta que la definición de déficit de SIgG pueda ser problemática, en especial cuando los pacientes están sintomáticos y pueden beneficiarse de un tratamiento substitutivo específico.

Todas las consideraciones anteriores debe hacernos ser

críticos a la hora de evaluar los resultados observados en las diferentes series publicadas. En cada una de ellas, se deberán valorar la metodología utilizada para la cuantificación de las SIgG, el tratamiento estadístico aplicado para definir los valores de referencia y los que por debajo de los cuales se considerará que existe un déficit de SIgG. Así como se deberá ser riguroso en la selección de la población objeto del estudio, a fin de poder establecer una correlación lo más exacta posible entre deficiencia de subclases y patología asociada.

En nuestro estudio, se han seguido todas las recomendaciones de la OMS tanto para la cuantificación de las SIgG (técnica de ELISA y utilización de AcMo de referencia), cuya técnica fue modificada y estandarizada en nuestro laboratorio obteniendo una sensibilidad para cada una de las SIgG de 5 mg/dl, como para la utilización de un Grupo Control (de 100 individuos sanos) para determinar los valores de referencia, aplicando el tratamiento estadístico según fuese la distribución de cada SIgG Normal o no Normal (media $\pm 2DE$ o rangos superior e inferior respectivamente). Asimismo, se ha definido previamente la población de estudio y los criterios de selección, los cual no siempre está reflejado en las series hasta ahora publicadas; a todo ello, debe añadirse, que en todos los casos la determinación de las SIgG de la población objeto de estudio, se realizó en

periodos libres de síntomas y por tanto, no sujetos a disminuciones transitorias de las SIgG por consumo (infecciones agudas) o por pérdidas (síndromes nefróticos o de malabsorción).

No cabe duda de que uno de los objetivos que se debe perseguir es el de llegar a un consenso oficial en la definición de los déficits de las SIgG y el de establecer su significado clínico. A ello deberán contribuir nuevas investigaciones que nos permitan un mayor conocimiento de las bases genéticas que regulan la síntesis de SIgG, así como de la interrelación que las SIgG mantienen con el resto de los componentes del sistema inmunitario.

En este sentido, un estudio reciente²⁰⁷ demuestra que los niveles séricos de referencia para la IgG2 pueden variar en función de la presencia o ausencia del alotipo G2m(23). En él, se observó que el límite inferior de referencia en los individuos con presencia del alotipo G2m(23) (90% de la población estudiada) fue de 130 mg/dl, mientras que en los individuos sin el alotipo G2m(23) fue de 80 mg/d. Asimismo, los autores observaron que la coincidencia de asociación a otros déficits de inmunoglobulinas solo se hallaba en los individuos con valores séricos de IgG2 por debajo de los valores inferiores de referencia correspondientes, según tuvieran o no el alotipo G2m(23). De todo ello se podría deducir que, en un futuro próximo, es

posible que se deba de tener en cuenta la presencia del alotipo G2m(23) y/o de otros alotipos a la hora de establecer los rangos de normalidad y que éstos, podrían ser utilizados como indicadores de la presencia de otras alteraciones inmunológicas.

Resumen

En la actualidad se pueden apreciar importantes discrepancias entre las diferentes series de déficits de SIgG como consecuencia de la falta de criterios oficiales que los definan.

En nuestro estudio, se han seguido todas las recomendaciones actuales de la OMS en relación a la metodología seguida para la cuantificación de las SIgG y el establecimiento de los valores de referencia para cada una de las SIgG en el propio laboratorio. Asimismo, se han definido previamente la población objeto del estudio y establecido los criterios de selección.

En un futuro, la presencia del alotipo G2m(23) y/o de otros tipos puede ser importante a la hora de establecer los rangos de normalidad.

5.2. DEFICITS DE SUBCLASES DE LA IgG

En la actualidad está demostrada la asociación de déficits de SIgG con determinadas situaciones patológicas considerándose al déficit de SIgG como la causa más frecuente de baja respuesta de anticuerpos a determinadas bacterias patógenas^{146,147}. Sin embargo, la diversidad metodológica utilizada en las diferentes series para cuantificar las SIgG, así como las diferencias en la aplicación del análisis estadístico por el que se definen los déficits de SIgG pueden conducir a discrepancias, en ocasiones importantes, en relación a la incidencia y espectro clínico de los distintos déficits de SIgG y en especial en el adulto donde los estudios han sido mucho menos numerosos. Todo ello, hace que la comparación de resultados entre las diferentes series y en especial entre las de población adulta, deba de valorarse de forma crítica y siempre teniendo en cuenta las circunstancias y la población sobre la que están realizados.

Así pues, a la hora de valorar el presente estudio se deberá de tener en cuenta que la población definida como "adulta" es aquella que incluye a individuos con edades iguales o superiores a los de 16 años, edad considerada como la edad máxima de maduración del sistema inmunitario humoral

(entre los 7 y 16 años de edad para la IgG2 e IgG4^{es} y entre los 4 y 6 años de edad para la IgG1 e IgG3)^{es}. En relación a la otra población de estudio, la denominada "menores de 16 años", en realidad solo incluye a pacientes entre los 7 y los 15 años de edad y por tanto no se la debe considerar como una población infantil.

Una primera valoración a hacer en este estudio en relación a los hasta ahora publicados es la prevalencia relativa de cada uno de los déficits de SIgG entre la población adulta portadora de un déficit de SIgG, así como su relación con el sexo.

En nuestro estudio, el déficit selectivo de IgG2 fue el más frecuente, tanto en la población adulta (52.5%) como en la población de 7 - 16 años (66.6%), seguidos de los déficits combinados de SIgG (20% y 37% respectivamente). El déficit selectivo de IgG3 solo se halló entre la población adulta (17.5%), mientras que el déficit selectivo de IgG4 fue el menos frecuente (10% y un 9.26% respectivamente).

Los resultados observados en la población adulta, difieren de forma considerable a lo observado por otros autores^{141-3, 165}. Söderström et al¹⁴²⁻³, en una población adulta de 374 individuos diagnosticados como portadores de un déficit de SIgG, observaron que el déficit selectivo de IgG3 fue el más frecuente (45.5%) seguido del déficit selec-

tivo de IgG1 (16.8%) y del déficit selectivo de IgG2 (7.8%), correspondiendo el resto a déficits combinados (34.2%) y no hallando en ningún caso un déficit selectivo de IgG4. En otro estudio realizado por Heiner et al¹⁶⁵, los autores hallaron que el déficit de SIgG más frecuente fue el de IgG4, al observarlo en 79 de los 362 pacientes estudiados (entre niños y adultos sin especificar en número de cada uno de ellos), de los cuáles en 16 casos fue el único déficit y los restantes se acompañaron de otros déficits de subclases. Como puede comprobarse, existe una gran disparidad de resultados entre los diferentes estudios que merece la pena analizar, ya que estos estudios, en especial el realizado por Söderström, suelen ser citados como trabajos de referencia.

En relación al trabajo de Söderström et al, las diferencias con el presente estudio se pueden resumir en: 1) el déficit más frecuente es el de IgG3 frente al de IgG2 en nuestro estudio, 2) no observaron déficits selectivos de IgG4, 3) en nuestro estudio no se observaron déficits selectivos de IgG1 y 4) la definición de la población de estudio no es homogénea en relación al sexo, edad, patología de base, situación clínica en el momento del estudio y criterios de selección.

Como ya se ha apuntado, el análisis de estas diferencias debe realizarse teniendo en cuenta la metodología en

la determinación de las SIgG y la población de estudio. En el trabajo de Söderström et al, el grupo control para determinar los valores de referencia lo constituyen tan solo una población de 40 individuos sanos y el análisis estadístico para establecer los valores de referencia fue el de la media \pm 2DE para todas las SIgG a pesar de la existencia de una distribución no Normal para la IgG2, IgG3 e IgG4. Con respecto a la metodología, Söderström et al. utilizan la técnica de IDR para cuantificar las subclases de la IgG; esta técnica permite solo valoraciones semicuantitativas y es mucho menos sensible que la técnica de ELISA, especialmente cuando se han de detectar pequeñas cantidades como son los casos de la IgG3 e IgG4. Mediante la técnica de IDR, la IgG4 es incapaz de ser detectada en el 20 al 30% de la población sana, por lo que es posible que no se tuvieran en cuenta niveles descendidos de IgG4 cuando éstos se presentaron como la única alteración. Con respecto a la IgG3, el límite inferior de referencia utilizado por Söderström et al. (41 mg/dl), es muy superior al de nuestro estudio (21 mg/dl) y al de otros estudios con metodología similar a la nuestra (Figura 2.5.). De manera similar ocurre con respecto a la IgG1 en donde el límite inferior de referencia (422 mg/dl) es muy superior al observado en nuestra serie (261 mg/dl) y en la de otros autores (Figura 2.5.). Todos estos hechos podrían explicar la alta prevalencia de déficits de IgG3 e IgG1 por ellos observados y que no se corresponden

con los resultados por nosotros observados.

Con respecto al estudio realizado por Heiner et al¹⁶⁵, en donde observan una alta prevalencia de déficits de IgG4; los autores utilizan la técnica de RIA para la cuantificación de la IgG3 e IgG4 y utilizan un grupo control de 500 individuos sanos para determinar sus valores de referencia. Sin embargo, el tratamiento estadístico utilizado para establecer los límites de referencia fue de nuevo la media \pm 2DE en vez de utilizar el rango inferior observado en el grupo control, en cuyo caso tan solo 13 de los 362 individuos (3.6%) objetos del estudio hubiesen sido diagnosticados como portadores de un déficit de IgG4 (resultado éste muy similar al observado en nuestro estudio donde un déficit selectivo de IgG4 se halló en 14 de los 356, 3.9%, individuos estudiados), en vez de los 122 (21.8%) por ellos diagnosticados.

En relación al predominio de los déficits de SIgG con respecto al sexo, en nuestro estudio se observó, tanto en la población menor de 16 años como entre los adultos, un ligero predominio de varones sobre las mujeres (1.3:1, en ambas poblaciones); sin embargo, la relación de 1:3.6 entre varones diagnosticados como portadores de un déficit y varones estudiados en la población adulta fue menor a la de 1:1.5 observada entre las mujeres. Estos resultados, también

difieren de lo hasta ahora publicado por otros autores^{141-3,150} y que suelen servir referencia en todos los artículos de revisión. En ese estudio, los autores observan un cambio de predominio en el sexo en relación a la edad de tal manera que: los varones predominan entre la población menor de 16 años (3:1) mientras que las mujeres predominan en la población adulta (1:3). Estos autores argumentan como posible causa, una influencia hormonal en el desarrollo y la maduración del sistema inmune cuyo mecanismo es hasta ahora desconocido.

Lo cierto, es que las diferencias observadas en ambos estudios son de difícil explicación y de ser ciertas, solo podrían relacionarse con diferencias genéticas en relación al sexo entre ambas poblaciones. Sin embargo, otra posible explicación podría estar relacionada con la presencia de diferencias en las frecuencias de distribución en relación al sexo entre ambas poblaciones; ya que en el trabajo de Sörderström et al¹⁴². se desconoce el número de individuos que constituyen las poblaciones masculina y femenina. Finalmente, al ser poblaciones situadas en diferentes áreas geográficas, en este momento no se pueden descartar diferencias genéticas entre ambas poblaciones.

Otro aspecto que sugiere la importancia de los déficits de SIgG como causa de bronconeumopatía crónica, es el deterioro de la función pulmonar observada en las

poblaciones adultas asociadas a déficits selectivos o combinados de SIgG en relación a las poblaciones entre 7-15 años de edad como previamente fue sugerido por Björkander et al¹⁷³ en pacientes con déficit de IgA asociado a déficits de IgG2 y por nosotros en pacientes con déficits selectivos de IgG2¹¹.

Resumen

En nuestro estudio, el déficit selectivo de IgG2 fue el observado con mayor frecuencia en las dos poblaciones de estudio, seguido de los déficits combinados y del déficit selectivo de IgG4. El déficit de IgG3 se observó solo en la población adulta y con una frecuencia algo superior a la del déficit selectivo de IgG4. En relación al sexo, se observó un ligero predominio de varones sobre las mujeres (1.3:1) en ambas poblaciones, aunque la prevalencia de déficit de SIgG fue algo superior entre las mujeres.

Estos resultados difieren de los observados hasta ahora en otros estudios cuyas discrepancias se deben relacionar con diferencias en relación a los criterios de selección de la población objeto del estudio, a la metodología seguida en la cuantificación de las SIgG, al número de individuos que constituyen los Grupos Controles y al tratamiento estadístico utilizado para establecer los límites de referencia para cada una de las SIgG que en la actualidad no se adecúan a los criterios exigidos por la OMS. No puede

descartarse con rotundidad el que las diferencias sean de origen genético al tratarse de poblaciones geográficamente diferentes.

Los déficits de SIgG selectivos o combinados muestran alteraciones de la función respiratoria en relación a la edad, lo que sugiere su importancia en relación al desarrollo de una bronconeumopatía crónica.

5.2.1. DEFICIT SELECTIVO DE IgG2

En la actualidad, el déficit de SIgG es el único al que de una manera unánime²⁰⁸ se le reconoce una relación de causalidad con patología asociada. Ello es debido a la demostración de que la respuesta inmunitaria contra los determinantes antigénicos de naturaleza polisacárida de la cápsula de ciertas bacterias piógenas^{72,100,162,185}, son anticuerpos de tipo IgG2 y que su déficit favorece la infección recurrente por dichas bacterias. Este déficit ha sido el más estudiado especialmente refererido en la edad pediátrica; sin embargo, en la mayoría de las series publicadas, cuando se hace referencia a sus características clínicas no se distingue entre el déficit selectivo de IgG2 propiamente dicho y el déficit de IgG2 asociado a otros déficits de subclases, cuyo porcentaje es muy elevado entre la población pediátrica. Es precisamente en este sentido, en

el que el presente trabajo puede contribuir al mayor conocimiento del espectro clínico asociado al déficit selectivo de IgG2 en pacientes adultos.

Entre los resultados observados en este estudio, cabe destacar que el déficit selectivo de IgG2 fue el déficit hallado con mayor frecuencia tanto en la población adulta (46.6%) como en la de 7-15 años (81.82%); asimismo, también fue el déficit con mayor prevalencia entre las poblaciones objeto del estudio (16.3% de los adultos y 21.9% en la población de 7-15 años). Estos datos, que difieren de los observados en la edad adulta por otros autores¹⁴¹⁻³, en donde se pasa de una mayor prevalencia del déficit de IgG2 en la población menor de 16 años a la del déficit de IgG3 en la población adulta, no implican como en aquellos, cambios bruscos en la prevalencia de los déficits según la edad que pueden resultar de muy difícil explicación. Lo que sí llama la atención es la disminución de la prevalencia del déficit de IgG2 en la edad adulta con respecto a la edad pediátrica, cuyos motivos deben buscarse en la existencia reconocida de déficits transitorios durante la edad pediátrica, debidos a un retraso en el sistema inmunitario de predominio humoral y al incremento con la edad de las etiologías capaces de dar lugar a la patología de base de la que está afecta la población objeto del estudio.

En general, las patologías asociadas a los pacientes con déficit selectivo de IgG2, no difieren substancialmente

de las publicadas por otros autores; sin embargo, el hecho de que la población adulta estudiada sea una de las más amplias, se hayan establecido criterios de selección predefinidos y , además, excluido a los déficits de subclases combinados, permite establecer la prevalencia de cada una de las patologías asociadas al déficit de IgG2 así como, definir los criterios que deben hacer sospechar su presencia.

Por otra parte, la comparación de las características clínicas entre las dos poblaciones estudiadas (adultos y menores de 16 años) ha puesto de manifiesto hechos escasamente mencionados con anterioridad como son la mayor incidencia de asma entre la población de 7-15 años en relación a la población adulta ($p < 0.0001$), poniendo de manifiesto la mayor vulnerabilidad en la población joven para el desarrollo de hiperreactividad bronquial ante episodios infecciosos agudos y repetidos del árbol traqueobronquial. Así como, la mayor prevalencia entre la población adulta a desarrollar una bronconeumopatía crónica. Hecho éste, que ratifica las observaciones realizadas por nuestro grupo con anterioridad (Gracia et al), en donde se observaba un deterioro de los parámetros de la función respiratoria en relación con la edad.

Asímismo, se han observado manifestaciones clínicas extrapulmonares, también advertidas por otros autores, como meningitis, septicemia, gastroenteritis y vasculitis. En

este último caso, la vasculitis se correspondió con una púrpura de Shölein-Henoch en un paciente de 23 años diagnosticado previamente de déficit selectivo de IgG2 y cuya alteración persistió tras la mejoría de su cuadro clínico. La asociación de déficit primario de inmunoglobulinas con la púrpura de Shölein-Henoch es muy poco conocida, ya que solo ha sido previamente descrita en un paciente con déficit de IgA²⁰⁹ y más recientemente, Jimenez et al¹² la describen en 4 pacientes (3 de ellos adultos) asociados a déficit selectivo de IgG2. La baja prevalencia de vasculitis, no debe confundirse con la no infrecuente asociación descrita por otros autores¹⁴⁶, de déficits de IgG2 en pacientes con vasculitis, ya que en estos casos, el déficit de IgG2 sería secundario a un trastorno inmunológico previo y por tanto no se tratarían de déficits primarios de IgG2 que es él que nos ocupa.

La importancia de diagnosticar el déficit de IgG2 estriba en la buena respuesta de los pacientes al tratamiento substitutivo con gammaglobulina humana. Sin embargo, su diagnóstico pasa de manera ineludible por la sospecha clínica, que debe ser alta ante los pacientes afectados de la patología a la que suelen asociarse, así como por la determinación específica de la IgG2. Al representar ésta, tan solo el 23% de la IgG total (en nuestra serie), el 70% de los pacientes mostraron niveles séricos de IgG total

entre los valores de referencia y en solo un 29%, se hallaron ligeramente por debajo de los límites de referencia. Esta es la razón por la que en ningún caso se puede hacer el diagnóstico de déficit selectivo de IgG2 sin su determinación específica en el suero; ni tampoco como tampoco en ningún caso, estará justificado iniciar un tratamiento substitutivo a ciegas, el cual no está exento de complicaciones, es sumamente molesto para el paciente y cuando se realiza debe personalizarse en cada caso la dosis a administrar.

Resumen

El déficit de IgG2 es el más frecuente entre los adultos, se debe sospechar ante la presencia de infecciones bacterianas agudas y recurrentes, en especial del aparato respiratorio, cuando se hayan descartado otras posibles etiologías, así como ante la presencia de una bronconeumopatía crónica (bronquiectasias de origen desconocido y la aparición de EPOC en personas jóvenes y en especial si no existe antecedente de tabaquismo, aunque su presencia no la excluye). Asimismo, debe sospecharse el déficit de SIgG en pacientes adultos con infecciones extrapulmonares graves causadas por gérmenes encapsulados. El diagnóstico debe de realizarse siempre con la determinación específica de la IgG2 sérica y debe ser precoz, ya que es una enfermedad tributaria de tratamiento substitutivo capaz

de evitar la aparición de alteraciones respiratorias crónicas aparte de otras posibles complicaciones.

5.2.2. DEFICIT SELECTIVO DE IgG3

Un déficit selectivo de IgG3 fue hallado en 14 pacientes: 17.5% de los pacientes adultos con déficits de SIgG, mientras que en ningún caso se diagnosticó en la población de 7-16 años. Entre las características clínicas destacaron las infecciones recurrentes del tracto respiratorio en 9 pacientes, neumonías de repetición en 3 pacientes y la presencia de una bronconeumopatía crónica en el momento del diagnóstico en otros 9 enfermos (6 pacientes afectados de EPOC y 3, afectados de bronquiectasias). Como única manifestación extrarrespiratoria, se detectó una meningitis causada a germen desconocido en un único paciente. Entre las características inmunológicas destacaron la presencia de niveles séricos bajos de IgA en dos casos y de IgE en otro. Todos los pacientes mostraron niveles de IgG total y del resto de las subclases dentro de los valores de referencia.

En relación a estudios previos^{141-3, 150}, nuestra serie permite configurar un espectro clínico más aproximado de los déficits de SIgG, al haberse realizado el estudio en un grupo numeroso de pacientes con patologías pulmonares diver-

sas, después de descartar que éstas, fuesen secundarias a otras causas capaces de producirlas, además de excluir a aquellos pacientes diagnosticados de déficits combinados de SIgG; condiciones todas ellas que o no son contempladas o sólo, de manera parcial por aquellas. Por otra parte, existen diferencias importantes referidas a la prevalencia del déficit de IgG3 dentro del conjunto de los déficits de SIgG en la población adulta, que ya han sido discutidas ampliamente en el apartado 5.2.. También se aprecian diferencias en relación al sexo de los pacientes diagnosticados de déficit de IgG3, que en nuestra serie fue de 1:1 frente a otras¹⁴¹ que fueron de 1:3 (varones:mujeres); hecho que, asimismo, ya han sido discutido anteriormente.

Otro dato aportado en el presente trabajo es la edad de inicio de los síntomas que entre nuestros pacientes fue de 10.3 años. Esta edad de inicio, contrasta con el hecho de que no fuera diagnosticado ningún paciente con déficit de SIgG en la población de 7-15 años de edad, lo cual se podría explicar por el inicio solapado de los síntomas durante el primer lustro de la segunda década de la vida y que estos pacientes aún no cumplieran los criterios clínicos de selección establecidos previamente.

En el estado actual de conocimientos, al déficit selectivo de IgG3 no se le reconoce, de hecho, un efecto de causalidad entre su presencia y las manifestaciones clínicas

que presentan los pacientes. A ello han contribuido el hecho de que no se han demostrado déficits en la respuesta por medio de anticuerpos frente a determinados antígenos conocidos y a la disparidad de resultados obtenidos en el tratamiento profiláctico con gammaglobulina humana^{210, 211}.

Sin embargo, creemos que nuestro estudio puede hacer replantear algunas cuestiones que por no aclaradas, no deben de negar dicha causalidad. Como ya se ha mencionado anteriormente, en las series más amplias de déficits de SIgG es posible que haya sobrevalorado este déficit entre la población adulta, al haber utilizado una metodología que no parece la más adecuada en el momento actual, lo que sin duda ha podido contribuir a que la respuesta a la profilaxis con gammaglobulina no fuese la esperada. Otro punto a tener en cuenta es que la vida media de la IgG3 es de 7 días (recordemos que la del resto de las SIgG es de 21 días) por lo que todo estudio de profilaxis con gammaglobulina humana debe de tener en cuenta este hecho y administrarla con la periodicidad adecuada, además de utilizar preparados comerciales que contengan una cantidad de IgG3 suficiente. Por otra parte, conocemos que en el pulmón la IgG3 es la subclase con mayor capacidad de unión con los macrófagos alveolares²¹² (un 25% de los macrófagos alveolares pueden unirse a la IgG3, un 10% a la IgG4, mientras que son mínimos para la IgG1 e IgG2); lo que sugiere la importancia de la IgG3 en la opsonización de patógenos por los macrófagos al-

veolares que, como sabemos, es la primera línea de defensa inmunológica del pulmón y un importante desencadenante del resto de los mecanismos defensivos de tipo inmunológicos. Esta característica de la IgG3 le confiere un aspecto poco mencionado como es la de contribuir a la respuesta inmunológica facilitando la acción de otros componentes, más que actuando de forma directa sobre los patógenos.

Así pues, creemos que en la actualidad poseemos suficientes indicios como para no negar la relación de causalidad entre el déficit de IgG3 y la aparición de la patología antes mencionada; en todo caso, se deberán ampliar éstos conocimientos con estudios que clarifiquen el papel de la IgG3 en los mecanismos de defensa pulmonar y la respuesta a la profilaxis con gamaglobulina humana teniendo presente las premisas antes mencionadas.

Resumen

El déficit selectivo de IgG3 es un déficit poco frecuente, que afecta por igual a ambos sexos y que suele iniciar sus síntomas al inicio de la segunda década de la vida de forma solapada, por lo que suelen ser diagnosticados en la edad adulta y cuando así sucede, un porcentaje elevado de los mismos presentan una bronconeumopatía crónica (EPOC y Bronquiectasias) ya establecida. Una de sus funciones en los mecanismos de defensa pulmonar parece estar relacionada con una acción facilitadora sobre los macrófagos alveolares para

que puedan efectuar la opsonización de los patógenos, más que la de contribuir directa sobre los propios patógenos bacterianos. Son necesarios nuevos estudios para clarificar el papel de la IgG3 en los mecanismos inmunológicos de defensa y en especial en el pulmón, así como para demostrar el posible beneficio de la profilaxis con gammaglobulina humana en estos pacientes.

5.2.3. DEFICIT SELECTIVO DE IgG4

El déficit selectivo de IgG4 es otro de los déficits controvertidos, ya que su presencia ha sido cuestionada habida cuenta de que la cuantificación de las SIgG por IDR es muy poco sensible, al no haberse detectado niveles de IgG4 en el 20-30%¹⁶⁰ de la población sana estudiada; lo mismo sucede en el 1-9% si se utiliza la técnica de ELISA¹¹⁴, ello ha conducido a que algunos autores solo consideren al déficit de IgG4 cuando se asocia a déficits de IgG2²¹³. Sin embargo, otros autores¹¹¹ han demostrado una gran sensibilidad para la cuantificación en suero de la IgG4 mediante la técnica de RIA, al demostrar la presencia de niveles séricos en todos los individuos de una población adulta sana (compuesta por 94 sujetos), mientras que en el 20% no lo fueron cuando la cuantificación fue realizada

mediante IDR. En otro estudio¹⁶⁵, en el que la cuantificación de la IgG4 fue realizada por la técnica de RIA, se detectaron a 13 pacientes, de los 362 estudiados con infecciones crónicas o repetidas de causa desconocida, a los que se les comprobó una ausencia completa de IgG4 en el suero, por ninguno de los 500 individuos sanos que constituyeron el grupo control. En nuestro estudio se detectó un déficit selectivo de IgG4 en 13 pacientes (8 adultos y 5 entre 7-15 años de edad) por ninguno de los 100 individuos del grupo control. No obstante, tampoco debe de extrañar el hallazgo de población infantil con niveles bajos o ausencia de IgG4 que estén asintomáticos; ya que como es conocido, la IgG4 es una de las subclases junto a la IgG2 que más tiempo tarda en madurar y alcanzar los niveles séricos del adulto, siendo suplida en sus funciones por la IgG2 y la IgG1. A estos hechos debe añadirse el reconocido papel de los anticuerpos del tipo IgG4 tanto por su acción directa sobre bacterias encapsuladas, como por su capacidad de unirse a los macrófagos alveolares facilitando de este modo la opsonización de bacterias por parte de éstos; por lo tanto, estas razones parecen suficientes para no negar la presencia de patología asociada al déficit selectivo de IgG4.

La primera serie de pacientes con déficit selectivo de IgG4¹⁶⁰ la constituyen 4 individuos (2 adultos y 2 menores de 16 años) en los que se comprobaron infecciones recurrentes del tracto respiratorio en todos ellos, a las que

habría que añadir la presencia de bronquiectasias en 2 pacientes y de neumonías de repetición en otros 2. Más tarde estos mismos autores¹⁶⁵ comunican 13 pacientes con déficit selectivo de IgG4 (sin especificar la edad de los mismos) los cuales padecían infecciones respiratorias recurrentes o crónicas entre las que destaca la presencia de bronquiectasias en 5 de ellos sin que se precisen más datos.

En el presente estudio, es posible caracterizar con algo más de aproximación, la prevalencia y las características clínicas del déficit de IgG4 al ser estudiada en una población definida previamente. Como datos a reseñar destaca que el déficit afecta por igual a varones y mujeres, que su prevalencia en la población adulta estudiada fue del 3.1% y que representó el 10% de todos los déficits diagnosticados en pacientes adultos. Las características clínicas son similares a las ya reseñadas, en las que predominaron en orden de frecuencia las infecciones recurrentes del tracto respiratorio, las neumonías de repetición, la presencia de asma, EPOC y de bronquiectasias.

Al comparar el estudio de la función respiratoria entre la población adulta y la de 7-15 años, se observó una mayor alteración de ésta en la población adulta, que al mismo tiempo se corresponde con una mayor presencia de bronconeumopatía crónica (3 pacientes con EPOC y 2

pacientes con bronquiectasias) ya establecida en el momento del diagnóstico, en comparación con la población de 7-15 años de edad (1 paciente con bronquiectasias). Este dato, que no ha sido reseñado con anterioridad, sugiere el desarrollo de una broncopatía crónica en pacientes adultos con déficit de IgG4 como consecuencia de las infecciones recurrentes en el tracto respiratorio. Este hecho puede ser de gran importancia para reconocer al déficit de IgG4 como causa de patología, además de que su diagnóstico precoz podría condicionar un tratamiento con gammaglobulina humana.

Entre las características inmunológicas de este grupo, destaca la presencia de niveles bajos de otras inmunoglobulinas en una tercera parte de los pacientes así como un elevado porcentaje de pacientes con IgE elevadas, que es más acentuado en la población menor de 16 años y se correlaciona con la presencia de asma bronquial. Esta última observación merece ser discutida por cuanto que la prevalencia de asma en este déficit fue la más alta de todos los déficits de SIgG. Es conocido que anticuerpos de tipo IgG4 pueden ser anticuerpos reagínicos capaces, a diferencia del resto de las SIgG, de unirse a mastocitos y basófilos y dar lugar a la liberación de mediadores químicos como la histamina y provocar reacciones alérgicas^{214, 215}; pero también, se han hallado anticuerpos de tipo IgG4 como anticuerpos

anti-IgE en pacientes sometidos a hiposensibilización²¹⁶, así como un posible efecto regulador de la IgG4 sobre la capacidad de la IgE a provocar la liberación de mediadores químicos tras su unión a los mastocitos¹⁰⁷. Este hecho podría explicarse porque, en condiciones de normalidad, la unión de la IgG4²¹⁷ a los mastocitos, que da lugar a la liberación lenta y sostenida de mediadores químicos, podría bloquear en parte el efecto de la unión de la IgE a los mastocitos dando lugar a manifestaciones subclínicas. Por tanto, no sería de extrañar, que pacientes con déficit de IgG4, además de presentar infecciones recurrentes, se acompañen también de asma bronquial y atopia.

Resumen

El déficit selectivo de IgG4 ha sido cuestionado y en la actualidad no es reconocida de manera unánime su asociación a patología, como consecuencia del elevado porcentaje de individuos sanos (la mayoría niños) asintomáticos a los que no se les detectan niveles séricos de IgG4. Sin embargo, otros estudio y el nuestro se inscribe en esta línea, demuestran que mediante el desarrollo correcto de las técnicas de ELISA o RIA pueden detectarse déficits de IgG4 en ausencia del mismo en poblaciones sanas.

Asímismo, en nuestro estudio se caracteriza el cuadro clínico de los déficits selectivos de IgG4 y se apunta el riesgo de desarrollo de una bronconeumopatía crónica en la

edad adulta, que no está presente entre los pacientes de 7-15 años de edad, lo que sugiere la evolución a la cronicidad de la afectación respiratoria. Por otra parte, se hace referencia al hallazgo frecuente de pacientes con niveles elevados de la IgE que se correlaciona con una alta prevalencia de asma, que es la mayor de los déficits de SIgG y que podría ser explicada por un efecto bloqueante sobre la IgE en condiciones normales. Con todos estos hallazgos, se apunta la importancia que puede tener el reconocimiento del déficit selectivo de IgG4 como tal y su diagnóstico precoz, pues los pacientes podrían beneficiarse del tratamiento substitutivo con gammaglobulina humana.

5.2.4. Déficit Combinado de SIgG

Como ya hemos mencionado, la mayoría de las series, tanto de poblaciones adultas como pediátricas, se refieren a los diferentes déficits de las SIgG sin hacer diferenciaciones entre déficits selectivos y déficits combinados. El estudio por separado de estas poblaciones es importante, ya que por primera vez puede estudiarse el espectro clínico y las características inmunológicas de estos pacientes con déficit combinado que, como comentaremos más tarde, parecen acompañarse de alteraciones en la inmunidad humoral más

profundas que los que presentan exclusivamente un déficit selectivo.

Entre los resultados observados en los pacientes diagnosticados de déficits de SIgG se debe destacar una prevalencia de déficits combinados en el 20% de la población adulta y en el 37% de la población menor de 7-15 años de edad. Mientras que, la prevalencia en la población objeto del estudio fue del 6.2% entre los adultos y del 13.1% en la población de 7-15 años de edad. Otro de los datos que pueden ser aportados en el presente estudio y que no ha sido definido previamente es que mientras el déficit combinado de IgG2 se observó en el 26% de todos los déficits de IgG2 diagnosticados, un déficit combinado de IgG3 se observó en el 48% y un déficit de IgG4 en el 62.8%. Estos datos, unidos al hecho de que los pacientes adultos con déficits combinados mostraron unos niveles séricos medios de IgG1 y de IgE muy inferiores a los observados en cada uno de los déficits selectivos, permiten afirmar que en estos pacientes existen alteraciones inmunológicas más profundas que en los pacientes con déficits selectivos exclusivamente. Con anterioridad, se había mencionado que los pacientes con déficits de IgG3 e IgG4 mostraban alteraciones inmunológicas más importantes que los pacientes con déficit de IgG2; sin embargo, estos autores seguramente no tuvieron en cuenta que eran precisamente los déficits de IgG3 e IgG4 los que se hallaban con mayor frecuencia asociados a déficits com-

binados y que por tanto la mayor alteración inmunológica demostrada en éstos, no era debida al hecho de padecer un déficit de IgG3 o IgG4, sino al de coexistir la presencia de déficits combinados y que podrían estar en relación con alteraciones en los genes que codifican la región constante de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas en el cromosoma 14. Otra aportación que corroboraría las observaciones antes mencionadas, es la observación comunicada recientemente por Ishizaka et al¹⁶⁸ en la que un niño de 3 años que finalmente desarrolló una ICV fue precedida por un periodo de 4 años en el que el déficit combinado de IgA-IgG2-gG4 precedió al de IgG1-IgG3 añadido y finalmente al de IgM que se unió a los anteriores. La importancia por tanto de individualizar los déficits combinados de los déficits selectivos de las SIgG, está en que estos pacientes pueden evolucionar hacia la inmunodeficiencia común variable, cuyo pronóstico es más sombrío por la mayor prevalencia de complicaciones importantes (neoplasias digestivas y hematológicas, enfermedades autoinmunes, septicemias, meningitis, síndromes de malabsorción etc.)¹⁹. Como dato adicional a lo hasta ahora comentado, hay que señalar la observación en uno de nuestros pacientes con déficit combinado de IgG2-gG4, de la aparición de un linfoma intestinal tres años después del diagnóstico y de seguir de manera irregular tratamiento substitutivo con gammaglobulina humana. La asociación de esta patología secundaria a una inmunodeficiencia primaria de predominio

humoral solo ha sido descrita en la ICV, siendo por tanto éste, el primer caso descrito en un paciente con déficit combinado de SIgG. De confirmarse en un mayor número de casos, este hecho puede traducir una mayor alteración del sistema inmunológico en estos pacientes.

El resto de la patología asociada al déficit combinado de SIgG, es similar a la observada en los pacientes con déficits selectivos de SIgG, en los que en la población adulta predomina la presencia de infecciones recurrentes del tracto respiratorio, bronconeumopatía crónica ya establecida en el momento del diagnóstico y un deterioro de la función pulmonar con la edad.

Resumen

Los déficits combinados de SIgG representan un porcentaje importante de todos los déficits de subclases y en especial de los de la IgG3 e IgG4. La presencia de déficits combinados sugiere alteraciones más importantes en el sistema inmunitario que los déficits selectivos, lo cuál es sugerido por el hallazgo de valores medios en el suero de IgG1 e IgGE muy inferiores a los observados en los déficits selectivos, así como por la presencia de un linfoma en uno de los pacientes tres años después de ser diagnosticado. A estas observaciones se deben añadir la de otros autores, uno de los cuales demuestra la evolución a ICV de un paciente con un déficit combinado de SIgG diagnosticado 4 años antes.

Es por todo ello, que el déficit combinado de SIgG debe de individualizarse del resto de los déficits selectivos ya que pueden representar alteraciones inmunológicas más importantes que desencadenen complicaciones no observadas con anterioridad en éstos y/o representen una etapa intermedia de la ICV.

5.3. DEFICITS DE SUBCLASES EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DE PREDOMINIO HUMORAL

5.3.1. DEFICIT DE SUBCLASES EN EL DEFICIT DE IgA

El déficit de IgA es probablemente la inmunodeficiencia primaria de predominio humoral de mayor prevalencia entre la población general. Sin embargo, uno de los enigmas durante mucho tiempo, fue el porqué solo unos pocos de ellos se asocian á manifestaciones clínicas (predominantemente respiratorias y digestivas). En este sentido, los excelentes estudios de Björkander et al¹⁷³., Oxelius et al¹⁵¹. y de otros autores¹⁶⁹⁻⁷¹, pusieron de manifiesto la alta prevalencia de déficits de SIgG (fundamentalmente de IgG2 y/o IgG4) entre los pacientes sintomáticos y el deterioro en éstos de los parámetros de función respiratoria con la edad. Su contribución es sin lugar a dudas de gran relevancia ya que permiten ofrecer un tratamiento substitutivo de eficacia probada con gammaglobulinas humanas, a unos pacientes en los que el déficit de IgA no tiene en la actualidad un tratamiento específico.

En este sentido, nuestro estudio no aporta datos nuevos, a excepción de ser el primero que se realiza en nuestro País. Sin embargo, merece la pena destacar que todos

los pacientes con déficits de IgA estudiados son pacientes sintomáticos ya que de lo contrario, no hubiesen acudido a nuestra consulta. Por tanto, únicamente podemos afirmar que en nuestro medio y entre los pacientes adultos, la presencia de un déficit de SIgG entre los déficits de IgA fue del 41.6%, cifra ésta que concuerda con la de otros autores. Asimismo, el estudio de la función pulmonar mostró valores de FEV1, significativamente inferiores entre los pacientes adultos asociados a déficits de SIgG con respecto al resto de los pacientes adultos.

Un dato que llamó la atención fue la presencia de un aumento significativo en los valores medios de la IgG total ($p < 0.01$) y de la IgG1 ($p < 0.02$) entre los pacientes sin déficit asociado de subclases; por el contrario, entre los pacientes asociados a déficit de subclases se observó un aumento en los valores medios de la IgE ($p < 0.04$). Con anterioridad, Oxelius et al¹⁵¹, observó un incremento de la IgG1 en pacientes sintomáticos con déficit de IgA y sin déficits de SIgG, con respecto a los pacientes con déficit de IgA asintomáticos y en los que se acompañaban de déficits de SIgG. Estas observaciones sugieren que mientras los pacientes con déficit de IgA y sin déficit de SIgG responden con un incremento en la producción de IgG como respuesta a la presencia de infecciones crónicas y/o recidivantes, los pacientes en los que se asocia un déficit de IgA con déficits de SIgG tienen dicha respuesta disminuida, lo que

podría favorecer el incremento de otros anticuerpos como los de tipo IgE cuyo papel no es del todo conocido, pero que podría ser útil como marcador inmunológico de la presencia o no de déficits de SIgG en pacientes con déficits de IgA. Es conocido el aforismo que sugiere que los pacientes que no saben decir A, dicen E.

Resumen

En pacientes sintomáticos con déficit de IgA, cerca de la mitad de ellos se asocian a déficits de SIgG. Entre ambos grupos, no se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de la patología asociada, a excepción de un aumento en la presencia de bronconeumopatía crónica entre los pacientes con déficit de subclases asociado, que también se tradujo en valores de FEV1 significativamente menores. Así pues, el diagnóstico de los déficits de subclases asociados al de IgA es importante, puesto que ello comportaría la posibilidad de ofrecer un tratamiento substitutivo con gammaglobulina humana.

Un dato que podría hacernos sospechar la presencia de déficits de SIgG en pacientes sintomáticos con déficit de IgA, es la presencia de valores aumentados de IgE y valores de IgG total dentro de los límites de referencia.

5.3.2. AUSENCIA DE IGE ASOCIADO A DEFICITS DE SIgG

Tradicionalmente, a los anticuerpos del tipo IgE no se les ha considerado esenciales para la salud ya que se desconoce su papel en el sistema defensivo inmunológico, habiéndose detectado una ausencia completa o niveles séricos de IgE muy bajos en personas sanas con un perfil inmunológico normal¹⁷⁶. Sin embargo, también se han descrito pacientes con déficits de IgE asociados a otros déficits de inmunoglobulinas y en pacientes con infecciones sinopulmonares recurrentes¹⁷⁷⁻⁹. Estas observaciones contradictorias obedecen sin duda al poco conocimiento que poseemos del papel que puedan jugar los anticuerpos de IgE en los mecanismos defensivos. Sin embargo, existen algunos hechos que permiten sugerir que los anticuerpos del tipo IgE sí forman parte de la compleja respuesta inmunológica a la agresión de patógenos tales como: 1) el conocimiento de que inmunocomplejos IgE-antígeno pueden unirse a receptores Fc de los mastocitos y de los macrófagos alveolares y liberar enzimas proteolíticas; 2) la existencia de una importante secreción y síntesis local de IgE en las secreciones bronquiales; 3) el hecho de que ciertos virus como el de Epstein-Barr y el virus respiratorio sincitial sean capaces de estimular la síntesis específica de anticuerpos IgE y 4) constatación de que los pacientes con síndrome de Job que poseen niveles séricos elevados de anticuerpos IgE

específicos contra el *Staphylococcus aureus* tienen una menor prevalencia de infecciones por estos gérmenes que aquellos que no los tienen¹⁸²⁻³.

El presente estudio, valora a la IgE dentro de una población de estudio predefinida. El primer hecho que se debe constatar es el elevado porcentaje de pacientes con déficit de IgE que se asocia a otros déficits de inmunoglobulinas; en concreto, en este estudio de los 19 pacientes observados, 10 (52%) se asociaron a otros déficits (5 pacientes a déficits de IgA y otros 5 a déficits de SIgG). Nosotros nos referiremos en exclusiva a los pacientes con déficit de IgE no asociados a déficit de IgA, ya que estos últimos fueron incluidos en el grupo de pacientes con déficit de IgA al ser éste el motivo de inclusión en el estudio. Las características clínicas de los pacientes con déficit de IgE asociados y no asociados a déficits de SIgG, incluyeron infecciones recurrentes agudas y/o crónicas del aparato respiratorio siendo éstas más frecuentes entre los pacientes con déficit de SIgG asociado, aunque la diferencia observada no fue significativa. No existieron diferencias con respecto al sexo ni a la edad de los pacientes, así como tampoco en la valoración de la función respiratoria entre ambos grupos.

El hecho de que el déficit de IgE se halle con frecuencia asociado a otros déficits de inmunoglobulinas, orienta hacia una posible alteración genética en el cromosoma 14

que es donde se hallan los genes que codifican las diferentes inmunoglobulinas. Por otra parte, el hallazgo de pacientes con déficits selectivos de IgE, debe estimular las investigaciones sobre el posible papel de estos anticuerpos en los mecanismos inmunológicos de defensa y en especial en el pulmón.

Por último, merece la pena destacar que la presencia de niveles bajos de IgE en pacientes sintomáticos, nos debe hacer sospechar la existencia de alteraciones inmunológicas más importantes y un estudio de las SIgG se debe de realizar siempre.

Resumen

Este estudio, se valora a la IgE dentro de una población predefinida para detectar alteraciones en la inmunidad humoral. Se observó un porcentaje elevado de pacientes asociados a otros déficits inmunológicos y cuando ello existió, los pacientes mostraron patología asociada de predominio respiratorio (infecciones respiratorias recurrentes, bronquiectasias, neumonías de repetición y bronconeumopatías crónica) con mayor frecuencia que en los pacientes sin déficits de SIgG asociados. Ello es importante ya que la presencia de un déficit de IgE puede ser útil como marcador para detectar déficits de SIgG en pacientes que se podrán beneficiar de un tratamiento substitutivo con gammaglobulinas humanas. En cualquier caso, el hecho de hallar

a pacientes con déficits selectivos de IgE asociados a patología respiratoria, debe estimular la investigación sobre el papel de los anticuerpos de tipo IgE en los mecanismos inmunológicos defensivos y en especial en el pulmón y a nivel de la mucosa bronquial que es donde su producción local está aumentada.

5.4. DEFICIT DE SUBCLASES COMO CAUSA DE ENFERMEDAD PULMONAR

Uno de los objetivos marcados por esta trabajo, fue el de conocer la importancia que los déficits de SIgG tienen en cierta patología respiratoria con la que los neumólogos deben de enfrentarse a diario y cuya patogenia le es desconocida y a la que tan solo se puede combatir con un tratamiento sintomático. Así pues, el conocer cual es la importancia de los déficits de SIgG dentro de éstas, no solo nos ayuda a incrementar los conocimientos, si no que también puede repercutir directamente sobre el paciente al poderle ofrecer un tratamiento específico.

5.4.1. DEFICIT DE SIgG EN BRONQUIECTASIAS

La presencia de bronquiectasias asociadas a inmunodeficiencias primarias de predominio humoral como la ICV¹⁰ es un hecho plenamente demostrado y no cuestionado. Sin embargo, existen contradicciones en las diferentes series, respecto a la posible relación de los déficits de SIgG con la aparición de bronquiectasias.

En el presente estudio, la prevalencia de déficits de SIgG en la población estudiada fue alta (89% de la población de 7-15 años de edad y 41% de la población adulta), siendo de destacar que todos excepto uno de los pacientes de 7 a 15

años de edad se asociaron a un déficit de SIgG. La mayoría de los casos correspondieron a déficits selectivos de IgG2 seguido de los déficits combinados. Estos resultados difieren de lo hasta ahora publicado por otros autores; en efecto, mientras en todas las series de pacientes con déficits de SIgG se describe la presencia de bronquiectasias, cuando se analizan las publicaciones en las que la población de estudio son pacientes con bronquiectasias, la prevalencia de déficits de SIgG es muy dispar ya que en una de ellas¹⁹² no se observó ningún paciente asociado a déficits de subclases, mientras que sí lo fueron en el 10% de los pacientes en otra serie¹⁹³. Una de las explicaciones, con independencia de la metodología seguida para la determinación de las SIgG (IDR en ambas), podría estar en relación con la selección de la población objeto del estudio, ya que en la serie de Murphy et al¹⁹², tan solo se excluyen a los pacientes con fibrosis quística y aspergilosis pulmonar y en la Stanley et al¹⁹³ no se indican los criterios de selección.

En relación a las características clínicas e inmunológicas observadas en los pacientes con y sin déficit asociado de SIgG, merece destacar que entre la población de adultos que presentaban bronquiectasias, la edad fue significativamente menor cuando se asociaban a un déficit de SIgG y que no se observaron diferencias en relación al sexo. Por otra parte, en pacientes con déficits de SIgG (adultos y

menores de 16 años) se observó una mayor prevalencia de procesos neumónicos recurrentes en relación a los que no se asociaron a déficit de SIgG ($p < 0.04$).

El estudio de las inmunoglobulinas puso en evidencia un aumento significativo en los niveles séricos medios de la IgA y de la IgG en los pacientes sin déficit de subclases que se correspondieron con un aumento significativo de pacientes con niveles séricos de IgG2 e IgG total por encima de los límites superiores de referencia. Estos datos vienen a reafirmar el papel de las subclases en los mecanismos de defensa contra las infecciones y supuraciones crónicas en el pulmón, que cuando están intactas se estimulan y por lo tanto se observan niveles séricos de éstas, permanentemente elevados.

Resumen

Este trabajo, constituye la serie más amplia de pacientes con bronquiectasias de etiología desconocida a los que se les ha estudiado la presencia de un déficit de SIgG. En los resultados se observa una alta prevalencia de pacientes a los que se asocia un déficit de SIgG, especialmente en la población entre 7 y 15 años de edad y en adultos jóvenes, por lo que el hallazgo de bronquiectasias en estos grupos de edad debe hacer sospechar siempre la presencia de un déficit de subclases asociado.

Las características que más diferenciarían a la

población adulta asociada a déficits de SIgG es la de ser adultos jóvenes, con episodios frecuentes de sobreinfección respiratoria y/o con procesos neumónicos de repetición y que no se acompañen de niveles séricos de IgG total por encima del límite superior de referencia. Ante estas circunstancias, la sospecha de déficit asociado de SIgG debe ser alta; sin embargo, ello seguramente no debe excluir la determinación de SIgG en todos los pacientes con bronquiectasias de etiología desconocida dada la alta prevalencia observada de déficits de SIgG asociados.

5.4.2. DEFICIT DE SIgG EN NEUMONIAS DE REPETICION

Si bien ha sido descrita la presencia de episodios neumónicos entre los pacientes con déficits de SIgG, en la actualidad no existen series amplias que valoren la prevalencia de los déficits de SIgG en pacientes con un solo proceso neumónico o con neumonías de repetición en las que no esté demostrada una causa que predisponga a las mismas.

La prevalencia de déficits de SIgG en pacientes con neumonías de repetición fue alta en la población adulta (51.6%) y aún mayor entre la población de 7-15 años de edad en donde se observó un déficit de subclases en 12 de los 14 pacientes (85.7%) estudiados. Siendo el déficit más observado con mayor frecuencia el de IgG2 seguido del déficit com-

binado de subclases en ambas poblaciones.

Entre las diferencias halladas en la población adulta con y sin déficits de subclases, destacan una edad significativamente menor entre los pacientes con déficits de SIgG ($p < 0.002$) y una menor prevalencia de EPOC lo que se tradujo en valores espirométricos significativamente menores entre los pacientes sin déficits de SIgG. Estos resultados no son contradictorios ya que a la diferencia de edad entre ambas poblaciones, debe de sumarse el efecto del tabaco que estaba presente en todos los pacientes sin déficit de SIgG afectados de EPOC. Lo que si llama la atención, es la menor prevalencia de tabaquismo entre los pacientes con déficits de SIgG asociado, seguramente relacionado con su menor edad e inicio más temprano de los síntomas.

El hecho de no observar diferencias en relación al estudio cuantitativo del resto de las inmunoglobulinas, como en el caso de los pacientes con bronquiectasias, seguramente obedece a que estos pacientes no padecen supuraciones crónicas y la determinación de las mismas se realizó en fases estables o asintomáticas.

En relación a la población de estudio constituida por pacientes con un solo proceso neumónico, el estudio de las SIgG tan solo permitió observar un déficit de IgG2 en uno de los 18 pacientes estudiados; por lo que la presencia de un único proceso neumónico no debe ser indicación, por sí mismo, del estudio de las SIgG.

Resumen

La prevalencia de déficits de subclases en pacientes con un solo proceso neumónico es bajo y por tanto éstos no deben constituir un grupo de sospecha de padecer déficit de SIgG. Por el contrario, en pacientes con procesos neumónicos de repetición sin causa que las justifique, la prevalencia de déficits de SIgG es alta entre los adultos y de forma especial entre la población de 7 a 15 años de edad, por lo que su estudio debe incluir siempre la determinación de las SIgG en el suero y es posible que puedan ser tributarios de tratamiento con gammaglobulina humana.

Entre las características que más definen y diferencian a los pacientes adultos con déficits de SIgG de los que no los tienen se hallan el ser adultos jóvenes y no fumadores.

5.4.3. DEFICIT DE SUBCLASES DE IgG EN EL ASMA CRONICA

Con anterioridad se ha comentado, que pacientes con hipogammaglobulinemia sufren episodios agudos y repetidos de infección del tracto respiratorio y por otra parte, también pueden manifestar síntomas respiratorios crónicos como consecuencia de la inflamación crónica en las vías aéreas respiratorias, lo que da lugar a la aparición de sibilancias^{143, 150, 156}. Asimismo, pacientes diagnosticados

de asma bronquial experimentan exacerbaciones agudas de broncoespasmo secundaria a episodios agudos de inflamación de las vías aéreas respiratorias relacionadas en ocasiones con infecciones recurrentes. Así pués, teniendo en cuenta que pacientes con asma crónica mantienen una inflamación persistente más o menos intensa, es razonable cuestionarse cuando se debe considerar la posibilidad de que exista una inmunodeficiencia humoral en pacientes con asma crónica.

Varios trabajos¹⁸⁶⁻¹⁹¹ han estudiado el posible papel de la inmunidad humoral asociado con el asma cuyos resultados son contradictorios y en ocasiones difíciles de comparar por la confusión existente en la deficinición de la terminología diagnóstica (asma, asma alérgica y no alérgica, asma bronquial simple, asma crónica, bronquitis asmática, bronquitis crónica) y en los criterios de selección de los pacientes. En este sentido y sin entrar a valorar los realizados con anterioridad dada su heterogeneidad, en el presente trabajo se define previamente la población de estudio por lo que es exclusivamente en ésta en la que se han de valorar las conclusiones obtenidas.

Los resultados observados, mostraron una mayor prevalencia de déficit de SIgG entre la población menor de 16 años (78.5%) frente a la población adulta (30.7%), siendo en ambas poblaciones el déficit de IgG2 y el déficit combinado los más frecuentes sin que se observasen diferencias

con respecto al sexo.

La alta prevalencia de déficits de SIgG entre la población menor de 16 años, sugiere que en esta población, tal y como fue definida, se debe de mantener un alto índice de sospecha de déficits de SIgG asociado. Asimismo, es de reseñar que la presencia o ausencia de atopia no fue un factor determinate entre los pacientes con déficits de SIgG, como algunos autores han indicado¹⁸⁶. Por otra parte, si se observaron niveles séricos de IgG Total y de IgA ligeramente por debajo de los límites de referencia, como con anterioridad ya ha sido apuntado por otros autores¹⁹⁰.

Entre la población adulta, la prevalencia de déficits de SIgG solo fue del 30%, siendo las características que les diferenciaron de los pacientes sin déficits de SIgG, la mayor prevalencia de corticoterapia ($p < 0.01$), de procesos infecciosos respiratorios recurrente y de neumonía aunque en ninguna de las dos últimas se observaron diferencias significativas. Asimismo, los pacientes con déficits de SIgG asociado mostraron valores medios de IgG, IgA e IgG1 inferiores, que se correspondieron con una mayor prevalencia de pacientes con valores séricos por debajo de los niveles de referencia para la IgG e IgA. Este dato puede ser discutible puesto que entre los pacientes con déficits de SIgG también se observó una mayor prevalencia de corticoterapia, la cual puede ser causa de disminuciones en los niveles de las inmunoglobulinas; así pues, parece difícil demostrar si

la disminución de los niveles séricos de las inmunoglobulinas son efecto o la causa de la corticoterapia. Es posible que ambos factores estén imbricados, ya que ni todos los pacientes con corticoterapia mostraron un descenso de los niveles séricos de las inmunoglobulinas (IgG e IgA), ni todos los pacientes con descenso de los niveles séricos de las inmunoglobulinas recibían corticoterapia. Por otra parte, entre la población menor de 16 años, solo un paciente con déficits de SIgG recibía corticoterapia y sin embargo, también se observó un descenso significativo en los valores séricos de la (IgG), aunque éste no fue tan importante. Con estos datos, no se puede negar que el déficit de SIgG puede jugar un papel importante en el desarrollo de hiperreactividad bronquial en pacientes sometidos a infecciones recurrentes del árbol respiratorio y que en pacientes asmáticos contribuyan al desarrollo de un asma crónico y condicionen la corticoterapia oral. Así pues, los corticoides probablemente contribuyan, en este colectivo, a que los valores séricos de la IgG total disminuyan y sean menores de lo que habitualmente se observa en pacientes con déficits de SIgG (en especial del déficit de IgG2 que es el más frecuente), pero no la causa de la presencia de los déficits de SIgG.

En relación a la otra población de estudio que incluía a pacientes con asma bronquial simple, tan solo en dos

pacientes (4%) se detectó un déficit de SIgG asociado que correspondieron a un déficit de IgG2 y de IgG4 respectivamente; no objetivándose ninguna característica que los pudiera diferenciar. Así pues, no creemos que en la actualidad, se deban de estudiar las SIgG en pacientes con asma bronquial simple dado su bajo rendimiento y lo costoso en tiempo y dinero que resulta la cuantificación de las SIgG.

Resumen

Entre los diferentes estudios que han valorado la presencia de asma y déficits de SIgG, existen importantes diferencias en los resultados, que pueden ser causadas por los diferentes criterios utilizados para definir el asma y por la selección de la población objeto del estudio.

En nuestros resultados, se observó que la presencia de asma crónica, tal y como fue definida, en pacientes menores de 16 años y en especial si se acompañan de niveles séricos de IgG e IgA por debajo de los valores de referencia, la prevalencia de déficits de SIgG es alta y se corresponde en la mayoría de los casos con déficits selectivos de IgG2 o déficits combinados. Por el contrario entre la población adulta la prevalencia es menor, siendo las características que más se asocian con déficit de SIgG la presencia de corticoterapia, historia de neumonías y valores séricos de IgG e IgA por debajo de los límites de referencia.

En pacientes con asma bronquial simple, la prevalencia de déficits de SIgG es muy baja, por lo que en la actualidad no sería motivo suficiente para la determinación sistemática de las SIgG.

5.4.4. DEFICIT DE SUBCLASES EN PACIENTES CON BNCO

La asociación de déficits de SIgG con BNCO en pacientes en relación con déficits de IgG3. Sin embargo, no existen estudios que muestren las características que diferencien a los pacientes afectados de BNCO con y sin déficits de SIgG.

La población de estudio que constituyen nuestro grupo de pacientes afectados de BNCO, está algo sesgada al haberse excluido de él los pacientes que presentaron episodios neumónicos de repetición que se integraron en la población de estudio constituida por pacientes con neumonías de repetición, lo que desde el punto de vista de la práctica médica diaria no nos debe de importar ya que lo que interesa es conocer en qué pacientes afectados de BNCO y que no se incluyen en otros grupos de riesgo, debe sospecharse la presencia de un déficit de SIgG.

La prevalencia de un déficit de SIgG entre los pacientes con BNCO, todos adultos, fue del 23.2%, (10 de los 43 pacientes estudiados) siendo, a diferencia de lo observado con otro tipo de patología estudiada, la prevalencia

del déficit selectivo de IgG3 igual al de IgG2 y al déficit combinado de subclases (3 casos en cada uno de ellos por tan solo uno debido al déficit selectivo de IgG4). En relación al sexo, 9 de los 10 pacientes con déficits de SIgG fueron varones; diferencia que persistió en la relación con respecto a la población de estudio que fue de 1:3.8 entre los varones y de 1:8 entre las mujeres. Entre las características que pudieran diferenciar a los pacientes con déficits de SIgG de los que no los tienen se observaron una menor edad en el momento del diagnóstico ($p < 0.01$), una edad más temprana en el inicio de los síntomas entre los pacientes con déficits de SIgG ($p < 0.03$), una mayor prevalencia corticoterapia ($p < 0.05$) y de IRR aunque en relación a esta última no se observaron diferencias significativas.

A pesar de la diferencia de edad entre las poblaciones con déficit (edad media de 25.08 años) y sin déficit de SIgG (edad media de 37.17 años) ($p < 0.02$), no se observaron diferencias entre ambas en relación a la alteración de la función respiratoria, como ocurría entre los pacientes adultos con asma bronquial crónica. La única diferencia observada entre los pacientes adultos con asma bronquial crónica y los afectos de BNCO, es que mientras en aquellos la prevalencia de tabaquismo fue significativamente superior entre los pacientes sin déficit de SIgG con respecto a los que sí se asociaron a déficit de SIgG; entre los pacientes

con BNCO, la prevalencia de tabaquismo fue elevada y similar tanto en pacientes con y sin déficit de SIgG. Estas observaciones son importantes puesto que inducen a pensar que la presencia de tabaco en pacientes con déficits de SIgG podría favorecer el deterioro de la función respiratoria a edades más tempranas; así como explicar la menor presencia de mujeres en este grupo al tener seguramente una evolución más solapada entre los pacientes con déficits de SIgG no fumadores.

Resumen

Entre los pacientes con BNCO estudiados, la presencia de un déficit de SIgG se observó en el 23.2% de los casos, siendo mayor la presencia de varones que de mujeres (1:9). Las características que deben hacer sospechar un déficit de SIgG asociado son la de ser un varón, fumador o no, que inicia sus síntomas a edad temprana con importante disminución de los parámetros de función respiratoria y/o necesidad de corticoterapia oral. En estos pacientes, el tabaquismo probablemente tiene una importante influencia en el deterioro precoz de la función respiratoria.

5.4.5. DEFICITS DE SUBCLASES EN PACIENTES CON IRR

La población estudiada con infecciones respiratorias de repetición de etiología no aclarada, se halla muy sesgada al haberse excluido de ella todos aquellos pacientes que podían incluirse en los grupos de estudios anteriores (neumonías de repetición, bronquiectasias, BNCO, asma crónica, déficits de IgA o de IgE). Apesar que la mayoría de los autores utilizan esta misma denominación de forma genérica y como único criterio de selección, éstas no pueden ser comparadas con la nuestra dada las evidentes diferencias.

La aplicación de los criterios utilizados en este trabajo, permite homogeneizar las diferentes poblaciones estudiadas evitando incluir en un mismo grupo a individuos con patologías muy distintas (neumonías de repetición, bronquiectasias, asma crónico, sinusitis de repetición ...) que dificultaría la valoración del estudio. Por otra parte, nos permite incluir una población de estudio afecta de patología más banal, que podría representar estadíos iniciales de la enfermedad y cuyo seguimiento a largo plazo puede ser de utilidad.

La prevalencia de déficits de SIgG fue elevada, siendo las características clínicas que diferenciaron a los pacientes con o sin déficit de SIgG asociado, la presencia en los primeros de hiperreactividad bronquial y sinusitis de repetición así como la de una edad inferior.

RESUMEN

La inclusión de este grupo de estudio no es comparable a ninguna de las poblaciones que integran los trabajos publicados con anterioridad dada las grandes diferencias en los criterios de selección utilizados.

Es posible, que en este grupo de población se pueda hallar a pacientes con déficit de SIgG en sus estadios clínicos iniciales; por lo que su diagnóstico y evolución puede tener importancia.

La presencia de hiperreactividad bronquial y/o sinusitis en pacientes jóvenes son las características clínicas que nos hará sospechar la presencia de un déficit de SIgG en este grupo de pacientes.

5.5. COMENTARIO FINAL

Parece evidente que los déficits de SIgG son un factor determinante para el desarrollo de patología pulmonar y que además, nos permite conocer la etiopatogenia de estas enfermedades que hasta ahora nos eran desconocidas y contra la que solo podiamos ofrecer un tratamiento sintomático. Si bien es cierto que la IgG2 es la subclase más estudiada y a la que se le ha podido demostrar una acción directa sobre determinados patógenos, no es menos cierto que la IgG3 y la IgG4 también tienen su importancia. Ello estaría apoyado por la patología a la que se asocian sus déficits y por su contribución en la respuesta de otros componentes inmunológicos como los macrófagos alveolares, que son la primera línea de defensa inmunológica en el pulmón y un importante desencadente del resto de los mecanismos inmunológicos. Así pues, es posible que cometieramos un error al no reconocer la importancia de estos déficits; si bien, deben de realizarse más estudios y especialmente a nivel pulmonar para conocer con mayor profundidad el papel de estas subclases como mecanismos inmunológicos de defensa, que como sabemos, no actúan de manera independiente si no que todos sus componentes mantienen importantes interrelaciones entre sí.

Desgraciadamente, los déficits de SIgG solo nos explica una parte de la patología pulmonar que fue objeto del presente trabajo, por lo que nuevos estudios clínicos e inmunológicos deben de realizarse para ampliar nuestros conocimientos. En este sentido, es posible que el diagnóstico de déficits de SIgG durante la infancia y su seguimiento clínico, nos permita conocer que individuos que hayan podido tener un déficit transitorio, durante ese periodo de su vida, hayan desarrollado una patología pulmonar crónica que de estudiarse en la edad adulta no sería diagnosticada.

La importancia del diagnóstico de los déficits de SIgG es la posibilidad de ofrecer a los pacientes un tratamiento substitutivo con gamaglobulina humana que ya ha demostrado su eficacia en el tratamiento de las hipogammaglobulinemias primarias. En este sentido, la literatura es confusa y no todos los autores están de acuerdo en cuando hay que tratar a los pacientes y si hay que hacerlo para cada uno de los déficits de SIgG; en concreto, hay una opinión unánime con respecto a que deben de tratarse los déficits de IgG2, pero no existe unanimidad con respecto a los déficits de IgG3 e IgG4. A esta disparidad de criterios, sin duda han contribuido el hecho de que las técnicas de cuantificación de las subclases, diferentes de la RIA y la ELISA, hayan podido sobrevalorar estos déficits al ser poco sensibles para estas subclases. También existe disparidad en los resultados ob-

tenidos con tratamientos profilácticas como consecuencia de administrar dosis de gammaglobulinas humanas diferentes y con perioricidad distinta. Hemos de tener en cuenta, que la IgG3 tiene una vida media de 7 días y no de 21 días como el resto de las subclases, por lo que en este caso, parecería más apropiado dar el tratamiento con esa perioricidad.

En nuestra opinión, pensamos que todos los pacientes adultos a los que se les diagnostique un déficit de SIgG son tributarios de recibir tratamiento con gammaglobulina humana si están sintomáticos. Aunque es cierto que hoy por hoy, se debe ser cauteloso y estudios controlados que demuestren su eficacia deben de realizarse para establecer una clara indicación de tratamiento, dosis y perioricidad. Durante la infancia, la indicación no es tan clara, ya que el hecho de administrar de manera permanente un tratamiento con gammaglobulinas, podría inhibir la maduración retardada del sistema inmunitario humoral, lo que daría lugar a un déficit permanente cuando solo era transitorio. Por lo tanto y en la actualidad con los conocimientos que tenemos, en este caso parece más apropiado dar tratamiento solo en fases agudas de enfermedad.

Una reflexión que nos hacemos, es si el conocimiento de la importancia que pueden tener los déficits de SIgG y la dificultad de su determinación, (el Dr A. Morell de Suiza,

comentó en un Symposium sobre inmunodeficiencias que en Suiza unicamente existía un laboratorio que realizara la determinación de SIgG) va a dar lugar a la prescripción indiscriminada de tratamientos de prueba con gammaglobulinas a dosis inadecuadas, como durante mucho tiempo se había realizado en España en la población infantil. Debe pues de quedar claro, que el tratamiento con gammaglobulinas solo puede indicarse una vez demostrada la presencia de un déficit de SIgG y que cuando se prescriba un tratamiento con gammaglobulinas, las dosis administradas deberán ser las necesarias e individualizarse en cada caso. No debemos tampoco olvidar que el tratamiento con gammaglobulinas no está exento de complicaciones que en ocasiones son graves.

CAPITULO 6. CONCLUSIONES

1.- En la población adulta normal de nuestro medio, los valores de referencia observados de las SIgG fueron para la IgG1: 400-1520 mg/dl, la IgG2: 112-408 mg/dl, la IgG3: 22-288 mg/dl, y la IgG4: 5-156 mg/dl. En relación a la IgG total, la IgG1 representó el 68%, la IgG2 el 23%, la IgG3 el 8% y la IgG4 el 4%.

2.- La prevalencia de los déficits de SIgG en la población adulta estudiada con patología pulmonar asociada fue del 31% y del 54% en la población entre 7-15 años de edad. Esta diferencia está determinada por la mayor prevalencia de déficits de IgG2 en la población de 7-15 años de edad y apoyaría el hecho observado por otros autores de déficits transitorios en estas poblaciones.

3.- En orden de frecuencia, el déficit de IgG2 y el déficit combinado fueron los más observados, seguidos del déficit de IgG3 y del de IgG4. En relación al sexo, la prevalencia fue similar. Las diferencias observadas en otras series pueden ser debidas a la técnica de cuantificación de las SIgG, a los criterios para establecer los valores de referencia y a la selección de las poblaciones de estudio, aunque no se puede descartar que existan diferencias genéticas.

4.- La elevada prevalencia de déficits de SIgG en las

diferentes patologías pulmonares estudiadas y su comparación en poblaciones de edades diferentes, apoyan la implicación de los déficits de SIgG como causa de dicha patología y el deterioro de la función pulmonar con el tiempo.

5.- El déficit combinado de SIgG debe individualizarse de los déficits selectivos, ya que se observan alteraciones inmunológicas más profundas. Ello, además, estaría apoyado por la observación en un paciente del desarrollo de un linfoma intestinal a los tres años de su diagnóstico y la constatación por otros autores de la evolución a una ICV en otro paciente.

6.- Con los resultados observados, las indicaciones neumológicas para el estudio de las SIgG serían las siguientes:

a.- Neumonías de repetición de etiología no aclarada, especialmente en: poblaciones de 7-15 años de edad, adultos jóvenes, pacientes no fumadores o que se acompañen de niveles séricos de IgA no elevados.

b.- Bronquiectasias de etiología no aclarada, especialmente en: poblaciones de 7-15 años de edad, adultos jóvenes, pacientes con episodios neumónicos de repetición o cuando no se hallen niveles séricos de IgG

total elevados.

c.- Asma crónica asociada a procesos infecciosos recurrentes del árbol respiratorio y en especial si se requiere de corticoterapia oral para su control y/o los niveles séricos de la IgG total se hallan por debajo del valor de referencia.

d.- BNCO en pacientes jóvenes, en ausencia de tabaquismo y/o que precisen de corticoterapia oral para su control.

e.- IRR en pacientes que se acompañen de sinusitis de repetición, hiperreactividad bronquial y en ausencia de tabaquismo.

f.- En pacientes con déficit de IgA sintomáticos y en especial si se acompañan de: episodios neumónicos de repetición, alteraciones en la espirometría forzada o niveles séricos de IgG total no elevados.

h.- En pacientes con niveles séricos indetectables de IgE que se acompañen de sintomatología respiratoria.

CAPITULO 7. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Terry WD. Variations in the subclasses of IgG. In Bergsman, D (ed.). Immunology Deficiency Diseases in Man. Birth Defects: Original Article Series, New York: Liss 1968; Vol 4, pp:357-369
2. Schur PH. IgG Subclasses. A historical perspective. Monogr Allergy 1988; 23:1-11
3. Fité E, Morell F, Zuazu J, Julia A, Morera J. Leucocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and necrotizing pneumonia. Eur J Respir Dis 1983; 64:150-154
4. Vidal R, Romero R, Vilardell M et al. Hipogammaglobulinemia, malabsorción y granulomatosis intestinal y hepática. Rev Esp Enf Ap Digest 1974; 43:443-450
5. Frison JC, Llorens V, Richart C, Morell F et al. Hipogammaglobulinemia y síndrome de malabsorción. Rev Esp Enf Ap Digest 1975; 46:393-402
6. Cuevas X, Aranda A, Mercadé et al. Infiltrados pulmonares recurrentes, atopia y déficit de IgA. Rev Clin Esp 1981; 163:49-52
7. Orriols R. Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada. Estudio control y estudio en enfermedades respiratorias. Tesis Doctoral (UAB) 1987
8. Orriols R, Morell F, Curull V, de Gracia J, Muñoz R. Hipersensibilidad cutánea retardada. Estudio control en el área de Barcelona. Med Clin 1987; 88:745-749
9. Español T, García Arumí R, García Sanz JA et al. Inmunodeficiencias primarias en Cataluña. Inmunología 1985; 2:85-92
10. de Gracia, Morell F, Español T et al. Inmunodeficiencia común variable: estudio clínico de 16 casos. Med Clin (Barc) 1988; 332-337
11. de Gracia J, Morell F, Bofill JM, Rodrigo MJ, Cosculluela C. Letter (Impaired lung function in patients with IgA deficiency and low levels of IgG2 or IgG3). N Engl J Med 1986; 314: 924-926.
12. Jiménez A, Lopez-Trascasa M, Fontán G. Incidence of selective IgG2 deficiency in patients with vasculitis. Clin Exp Immunol 1989; 78:149-152
13. Kabat EA. Getting started 50 years ago - experiences, perspectives and problems of the first 21 years. A. Rev Immunol, 1983; 1:1-32

14. Tiselius A. Electrophoretic analysis and the constitution of native fluids. Harvey Lect 1939; 35:37-70
15. Pederson KO. Ultracentrifugal studies on serum and serum fractions. Pederson KO ed. Almqvist & Wiksell, Uppsala 1945
16. Ouchterlony O. Diffusion in gel methods for immunological analysis. Prog Allergy. Karger, Basel 1958; Vol 5. pp:1-78
17. Grabar P, Williams CA. Méthode immuno-électrophorétique d'analyse de mélanges de substances antigéniques. Biochim Biophys Acta 1955; 17:67-74
18. Kunkel HG. Myeloma proteins and antibodies. Harvey Lect 1965; 59:219-242
19. Oudin J. 'L'allotypie' de certains antigènes protéidiques du sérum. C.r. hebdomadaire Séance Acad Sci (Paris) 1956; 2606-2608
20. Korngold L, Lipari R. Multiple-myeloma proteins. III antigenic relationship of Bence-Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. Cancer 1956; 9:262-272
21. Edelman GM. Dissociation of gamma-globulin. J. Am Chem Soc 1959; 81:3155-3156
22. Edelman GM, Poulik MD. Studies on structural units of the gamma-globulins. J Exp Med 1962; 113:861-884
23. Korngold L. Abnormal plasma components and their significance in disease. Ann N Y Acad Sci 1961; 94:110-130
24. Dray S, Young GO. Differences in the antigenic components of sera of individual rabbits as shown by induced isoprecipitins. J Immunol 1958; 81:142-149
25. Dray S. Three gamma-globulins in normal human serum revealed by monkey precipitins. Science 1960; 132:1313-1314
26. Lichter EA, Dray S. Immuno-electrophoretic characterization of human serum proteins with primate antisera. J Immunol 1964; 92:91-99
27. Fahey JL, Solomon A. Two types of gamma myeloma proteins, B2a myeloma proteins, gamma-1-globulins-macroglobulins and Bence Jones proteins identified by two groups of common antigenic determinants. J Clin Invest 1963; 42:811-822
28. Mannik M, Kundel HG. Classification of myeloma proteins, Bence Jones proteins, and macroglobulins into two groups on the basis of common antigenic determinants. J Exp Med 1962; 116:859-877
29. Migita S, Putnam FW. Antigenic relationships of Bence Jones

proteins, myeloma proteins, and normal human gamma-globulin. J Exp Med 1963; 117:81-104

30. Harboe M, Osterland CK, Mannik M, Kunkel Hg. Genetic characters of human gamma-globulins in myeloma proteins. J Exp Med 1962; 116:719-738

31. Grubb R. Agglutination of erythrocytes coated with 'incomplete' anti-Rh by certain rheumatoid arthritic sera and some other sera. The existence of human serum groups. Acta path Microbiol Scand 1956; 39:195-197

32. Allen JC, Kunkel HG, Kabat EA. Studies on human antibodies. II. Distributions of genetic factors. J Exp Med 1964; 119:453-465

33. Hess M, Butler C. Anti-Gm specificities in sera of rhesus monkeys immunized with human gamma-globulin. Vox Sang 1962; 7:93-95

34. Benacerraf B, Ovary Z, Bloch KJ, Franklin EC. Properties in guinea pig 7S antibodies. I. Electrophoretic separation of two types of guinea pig 7S antibodies. J Exp Med 1963; 117:937-949

35. Franklin EC, Meltzer M, Cuggenheim F, Lowenstein J. An unusual micro globulin in the serum and urine of a patient. Fed Proc 1963; 22:264

36. Osserman EF, Takatsuki K. Plasma cell myeloma: globulin synthesis and structure. Medicine 1963; 42:357-384

37. Ballieux RE, Bernier GM, Tominaga K, Putnam FW. Gamma globulin antigenic types defined by heavy chain determinants. Science 1964; 145:168-170

38. Takatsuki K, Osserman EF. Structural differences between two types of 'Heavy Chain' disease proteins and myeloma globulins of corresponding types. Science 1964; 145:499-500

39. Terry Wd, Fahey JL. Heterogeneity of the H chains of human 7S gamma-globulin. Fed Proc 1964; 23:454

40. Terry WD, Fahey JL. Subclasses of human gamma-globulin based on differences in the heavy polypeptide chains. Science 1964; 146:400-401

41. Grey HM, Kunkel HG. Subdivision of myeloma proteins. Fed Proc 1964; 23:454

42. Grey HM, Kunkel HG. H Chain subgroups of myeloma proteins and normal 7S gamma-globulin. J Exp Med 1964; 120:253-266

43. Terry WD, Fahey JL, Steinberg AG. Gm and InV factors in subclasses of human IgG. J Exp Med 1965; 122:1087-1102

44. Meltzer M, Franklin EC, Fudenberg H, Frangione B. Single peptide

- differences in gamma-globulin of difference genetic (m) types. Proc Natl Acad Sci USA 1964; 51:1007-1014
45. Frangione B, Franklin EC. Structural studies of human immunoglobulins. Differences in the Fd fragments of heavy chains of G myeloma proteins. J Exp Med 1965; 122:1-10
46. Grey HM, Kunkel HG. Heavy-chain subclasses of human gamma G-globulin. Peptide and immunochemical relationships. Biochemistry 1967; 6:2326-2334
47. Schur PH. Human gamma-G subclasses. Prog Clin Immunol 1972; 1:71-104
48. Schur PH. IgG subclasses - a review. Ann Allergy 1987; 58:89-100
49. Porter RR. Structural studies of immunoglobulins (Nobel lecture). Science 1973; 180:713
50. Edelman GM. Antibody structure and molecular biology (Nobel lecture). Science 1973; 180:830
51. Goododman JW. Immunoglobulins I: structure & function. In Basic & clinical immunologic. Stites DP, Stobo JD, Fudenberg HH, Wells JV. Eds., Lange Medical Publications, Los Altos, California 1982; pp:30
52. Malcom S, Barton P, Murphy C, Ferguson-Smith MA, Bentley DL, Rabbttts TH. Localization of human immunoglobulin k light chain variable region genes to the short arm of crhromosome 2 by in situ hybridization. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79:4957-4961
53. van Loghem E. Allotype markers. Monogr Allergy 1986; 19:40-51
54. Erikson J, Martinis J, Croce CM. Assignment of the genes for human lambda immunoglobulin chains to crhromosome 22. Nature 1981; 295:173-175
55. Croce CM, Shander M, Martinis J et al. Chromosomal location of the genes for the human immunoglobulin heavy chains. Proc Natl Acad Sci USA 1979; 76:3416-3419
56. Roitt I. Molecules which recognize antigen. In Essential Immunology 6th edition, Roitt I ed. Blacwell Scientific Publications, Oxford 1988; pp:31-54
57. Flanagan JG, Rabbitts TH. Arrangement of human immunoglobulin heavy chain constant region genes implies evolutionary duplication of a segment containing γ , ϵ and α genes. Nature 1982; 300:709-713
58. Cooper MD, Kearney JF, Gathings WE, Lawton AR. Effects of anti-Ig antibodies on the development and differentiation of B cells. Immunol Rev 1980; 52:29-53

59. Cooper MD. B lymphocytes. Normal development and function. *N Engl J Med* 1987; 316:1452-1456
60. Burton DR, Gregory L, Jefferis R. Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. *Monogr Allergy* 1986; 19:7-35
61. Pitcher-Wilmott RW, Hindocha P, Wood CBS. The placental transfer of IgG subclasses in human pregnancy. *Clin Exp Immunol* 1980; 41:303-308
62. Recht B, Frangione B, Franklin EC, Van Loghem E. Structural studies of a human $\gamma 3$ myeloma protein (Goe) that binds staph. *Protein A. J Immun* 1981; 127:917-923
63. Burton DR. Immunoglobulin G: functional sites. *Molec Immunol* 1985; 22:161-206
64. Perkins SJ. Molecular modelling of human complement subcomponent C1q and its complex with $C1r_2C1s_2$ derived from neutron-scattering curves and hydrodynamic properties. *Biochem J* 1985; 228:13-26
65. Poon PH, Schumaker VN, Philips ML, Strang CJ. Conformation and restricted segmental flexibility of C1, the first component of complement. *J Molec Biol* 1983; 168:563-577
66. Brunhouse R, Cebra JJ. Isotypes of IgG: comparison of the primary structures of three pairs of isotypes with differ in their ability to activate complement. *Molec Immunol* 1979; 16:907-911
67. Woof JM, Patrtridge LJ, Jefferis R, Burton DR. Localisation of monocyte binding region on human immunoglobulin G. *Molec Immunol* 1986; 23:319-330
68. Anderson CL, Looney RJ. Human leucocyte IgG Fc receptors. *Immunol Today* 1986; 7:264-266
69. Jeffris R, Walker MR. The biological significance of specific antibody IgG subclass profiles. *Monogr Allergy* 1988; 23:73-77
70. Yount WJ, Dorner MM, Kunkel HG, Kabat EA. Studies on human antibodies. VI Selective variations in subgroup composition and genetic markers. *J Exp Med* 1968; 127:633-634
71. Yount WJ. Imbalances of IgG subclasses and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinemia. *Birth Def Art Ser* 1975; 11:99-107
72. Hammarström L, Granström M, Oxelius V, Persson MAA, Smith CIE. IgG subclass distribution of antibodies against *S aureus* teichoic acid and alpha-toxin in normal and immunodeficient donors. *Clin Exp Immunol* 1984; 55:593-601

73. Sundqvist VA, Linde A, Wahren B. Virus-specific immunoglobulin G subclasses in herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *J Clin Microbiol* 1984; 20:94-98
74. Gillijam G, Sundqvist VA, Linde A, Pihstedt P, Eklund AE, Wahren B. Sensitive analytic ELISAS for subclass herpes virus IgG. *J Virol Meth* 1985; 10:203-214
75. Shakib F, Stanworth D, Drew R, Catty D. A quantitative study of the distribution of IgG subclasses in a group of normal human sera. *J. Immunol. Methods* 1975; 8:17-28
76. Ingild A. Single radial immunodiffusion. *Scand J Immunol* 1983; 17 (suppl 10):41-56
77. Stokes T, Turton C, Turner-Warwick M. A study of immunoglobulin G subclasses in patients with farmer's lung. *Clin Allergy* 1981; 11:201-207
78. Oxelius VA. Crossed immunoelectrophoresis and electroimmunoassay of human IgG subclasses. *Acta pathol Microbiol Scand, C, Immunol* 1978; 86:109-116
79. Beck O, Kaiser P. Nephelometry of human IgG subclass concentration in serum. *Clin Chem* 1981; 27:310-313
80. Morell A, Skvaril F. A modified radioimmunoassay for quantitative determination of IgG subclass in man. *Protides Biol Fluids* 1971; 19:533-540
81. Morell A, Skvaril F, Steinberg A, Loghem E, Terry W. Correlations between the concentrations of the four subclass of IgG and Gm allotypes in normal human sera. *J. Immunol* 1972; 108:195-206
82. Reiner C, Phillips D, Aloisio C, et al. Evaluation of thirty-one mouse monoclonal antibodies to human IgG epitopes. *Hybridoma* 1984; 3:263-275
83. Morell A, Skvaril F, Barandum S. Serum concentrations of IgG subclasses. *Clin Immunolbiol* 1976; 3:37-56
84. Hay FC, Hull MGR, Torrigiani G. The transfer of human IgG subclasses from mother to fetus. *Clin Exp Immunol* 1971; 9:355-358
85. Lee SI, Heiner DC, Wara D. Development of serum IgG subclass levels in children. *Mongr Allergy* 1986; 19:108-121
86. Jimenez A, Lopez-Trascasa M, Fontan G. Desarrollo temporal de los niveles de subclases de IgG en la población infantil sana: estudio mediante ELISA con anticuerpos monoclonales. *Inmunología* 1988; 7:52-57
87. Oxelius VA. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta*

Paediatr Scand 1979; 68:846-849

88. Aucouturier P, Brémand-Oury C, Griscelli C, Berther M, Preud'homme JL. Serum IgG subclass deficiency in ataxi-telangiectasia. Clin Exp Immunol 1987; 68:392-396

89. Morell A, Skvaril F, Loghem E, Kleemola M. Human IgG subclass in maternal and fetal serum. Vox Sang 1971; 21:481-492

90. Gitlin D, Kumate J, Urrusti J, Morales C. The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. J Clin Invest 1964; 43:1938-1951

91. Morphis LG, Gitlin D. Maturation of materno-fetal transport system for human gamma-globulin in the mouse. Nature 1970; 228:573

92. Schur PH, Alpert E, Alper C. Gamma G subgroups in human fetal, cord, and maternal sera. Clin Immunol Immunopathol 1973; 2:62-66

93. Brambell FWR. The transmission of immunoglobulins from mother to young and the catabolism of immunoglobulins. Lancet 1966; ii:1087-1093

94. Baulfour A, Jones EA. The binding of IgG to human placental membranes; in Hemings, Maternofetal transmission of immunoglobulins. Cambridge University Press, Cambridge 1976; pp:155-167

95. Wang AC, Faulk WP, Stukey MA, Fudenberg HH. Chemical differences of adult, fetal and hypogammaglobulinemic immunoglobulins. Immunochemistry 1970; 7:703-708

96. Jones EA, Waldman TA. The mechanism of intestinal uptake and intracellular transport of IgG in the neonatal rat. J Clin Invest 1972; 51:2916-2927

97. Froland SS, Natvig JB. Lymphocytes with membrane-bound immunoglobulin (B-lymphocytes) in newborn babies. Clin Exp Immunol 1972; 11:495-505

98. Lawton AR. Ontogeny of the immune system. In Ogra, Neonatal infections: nutritional and immunologic interactions. Grune & Stratton, Orlando 1984; pp:3-20

99. Tostao G, Magrath II, Koski IR. B-cell differentiation and immunoregulatory T cell function in human cord blood lymphocytes. J Clin Invest 1980; 66:383-388

100. Peltola A, Koyhty H, Sironen A, Makela PH. Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide vaccine in children: a double-blind field study of 100,000 vaccinees three months to five years of age in Finland. Pediatrics 1977; 60:730-737

101. Hammarström L, Smith CIE. IgG2 deficiency in a healthy blood

donor. Concomitant lack of IgG2, IgA and IgE immunoglobulins and specific anti-carbohydrate antibodies. Clin Exp Immunol 1983; 51:600-604

102. Hanson LA, Ahlstedt S, Andersson B, et al. Protective factors in milk and development of the immune system. Pediatrics 1985; 75 (suppl):172-176

103. Shakib F, Stanworth DR. Human IgG subclasses in health and disease. II. Ric Clin Lab 1980; 10:561-580

104. French M. Serum IgG subclasses in normal adults. Monogr Allergy 1986; 19:100-107

105. Shackelford PG, Granoff DM, Nahm MH, et al. Relation of age, race, and allotype to immunoglobulin subclass concentrations. Pediatr Reserch 1985; 19:846-849

106. Steinberg AG, Morell A, Skvaril F, Loghem E van. The effect of Gm(23) on the concentration of IgG2 and IgG4 in normal human serum. J. Immunol 1973; 110:1642-1645

107. Heiner DC, Meyers AS, Beck CS. Deficiency of IgG4: disorder associated with frequent infections and bronchiectasis with may be familial. Clin Rev Allergy 1983; 1:259-266

108. French MAH, Harrison G. Serum IgG subclass concentrations in health adults: a study using monoclonal antisera. Clin Exp Immunol 1984; 56:473-475

109. Merrett T, Burr ML, Merrett TG. A community survey of IgG4 antibody levels. Clin Allergy 1983; 13:397-407

110. Stanley PJ, Corbo G, Cole PJ. Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. Clin Exp Immunol 1984; 58:703-708

111. Beck CS, Heiner DC. Selective immunoglobulin G4 deficiency and recurrent infections of the respiratory tract. Am Rev Resp Dis 1981; 124:94-96

112. Young WJ, Hong R, Seligman M, Good R, Kunkel HG. Imbalances of gamma globulin subgroups and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinaemia. J Clin Invest 1970; 49:1957-1966

113. French MAH, Harrison G. Serum IgG subclass concentrations in healthy adults: a study monoclonal antisera. Clin Exp Immunol 1984; 56:473-475

114. Aucouturier P, Mounir S, Preud'homme J-L. Distribution of IgG subclass levels in normal adult sera as determined by a competitive immunoassay using monoclonal antibodies. Diagnostic Immunol 1985; 191-196

115. Ferrante A, Rowan-Kelly B, Beard LJ, Maxwell GM. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantitation of human IgG subclasses using monoclonal antibodies. *J Immunol Methods* 1986; 93:207-212
116. Theofilopoulos AN, MacPhee RD. IgG subclasses in clinical medicine. Immunology Referency Laboratory, Nichols Institute 1989
117. Hammarstrom L, Smith CI. IgG deficiency in a healthy donor. Concomitant lack of IgG2, IgA and IgE immunoglobulins and specific anti-carbohydrate antibodies. *Clin Exp Immunol* 1983; 51:600-604.
118. Giessen M van der, Roussow E, Algra-Van Veen T, Loghem E van, Zegers BJM, Sander PC. Quantitation of IgG subclasses in sera of normal adults and healthy children between 4 and 12 years of age. *Clin Exp Immunol* 1975; 21:501-509
119. Brandzaeg P, Kett K, Rognum TO, et al. The distribution of IgG and IgA subclass producing cells in human mucous membranes. *Monogr Allergy* 1985; 20:179-194
120. Hammarström L, Lefranc G, Lefranc MP, Persson MAA, Smith CIE. Aberrant pattern of anti-carbohydrate antibodies in immunoglobulin class- or subclass-deficient donors. *Monogr Allergy* 1986; 20:50-56
121. Hammarström L, Smith CIE. IgG Subclasses in bacterial infections. *Monogr Allergy* 1986; 19:122-133
122. Cohen S, McGregor IA, Carrington SC. Gamma-globulin and acquired immunity to human malaria. *Nature, Lond* 1961; 192:733-777
123. Capron MA, Capron A, Torpier G, Bazin H, Bout D, Joseph M. Eosinophil-dependent cytotoxicity in rat schistosomiasis. Involvement of IgG2 antibody and role of mast cells. *Eur J Immunol* 1978; 8:127-133
124. Mortimer GE, Widdowson JP. Predominance of immunoglobulin G subclass 3 among the complement-fixing antibodies to streptococcal M-associated protein. *Clin Exp Immunol* 1979; 37:247-258
125. Aalberse RC, Gaag R van der, Leeuwen J van. Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunisation results in a IgG4-restricted response. *J Immunol* 1983; 130:722-726
126. Berrens L. Complement IgE- and IgG4-antibodies in the diagnosis of atopic diseases. *Bronchopneumologie* 1979; 29:308-317
127. Catty D, Jassim A, Hassan K, Raykundalia C. IgG subclasses in parasitic infestations. *Monogr Allergy* 1986; 19:144-155
128. Stockley RA, Mistry M, Bradwell AR, Burnett DA. A study of plasma proteins in the sol phase of sputum from patients with chronic bronchitis. *Thorax* 1979; 34: 777-782

129. Rankin JA, Naegel GP, Schrader CE, Matthay RA, Reynolds HY. Airspace immunoglobulin production and levels in bronchoalveolar lavage fluid of normal subjects and patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:442-448
130. Reynolds HY. Lung immunology and its contribution to the immunopathogenesis of certain respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:833-847
131. Reynolds HY, Newball HH. Analysis of proteins and respiratory cells obtained from human lungs by bronchial lavage. *J Lab Clin Med* 1974; 84: 559-573
132. Warr GA, Martin RR, Sharp PM, Rossen RD. Normal human bronchial immunoglobulins and proteins effects of cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:25-30
133. Low RB, Davis GS, Giancola MS. Biochemical analyses of bronchoalveolar lavage fluids of healthy human volunteer smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:863-875
134. Merrill WW, Goodenberg D, Strober W, Matthay RA, Naegel GP, Reynolds HY. Free secretory component and other proteins in human lung lavage. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:156-161
135. Bell DY, Haseman JA, Spock A, McLennan G, Hook GER. Plasma proteins of the bronchoalveolar surface of the lung of smokers. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:72-79
136. Merrill WW, O'Hearn E, Rankin J, Naegel G, Matthay RA, Reynolds HY. Kinetic analysis of respiratory tract proteins recovered during a sequential lavage protocol. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:617-620
137. Keimowitz RI. Immunoglobulins in normal human tracheobronchial washings: a qualitative and quantitative study. *J Lab Clin Med* 1964; 63:54-59
138. 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
139. Hornick DB. Pulmonary host defense: defects that lead to chronic inflammation of the airway. *Clinic in Chest Medicine* 1988; 9:669-676
140. Reynolds HY. Immunoglobulin G and its function in the human respiratory tract. *Mayo Clin Proc* 1988; 68:161-174
141. Söderström T, Söderström R, Avanzini A, Brandtzaeg P, Karlsson G, Hanson LA. Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 1987; 82:476-480

142. Söderström T, Söderström R, Bengtsson U, Björkander J et al. Clinical and immunological evaluation of patients low in single or multiple IgG subclasses. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 135-142
143. Oxelius VA, Hanson LA, Björkander J, Hammarström L, Sjöholm A. IgG3 deficiency: common in obstructive lung disease. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 106-115
144. Plebani A, Monafo V, Avanzini MA, Ugazio AG, Burgio GR. Relationship between IgA and IgG subclass deficiencies: a reappraisal. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 171-178
145. Smith TF, Bain RP. IgG subclasses in children with chronic chest symptoms. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 119-127
146. Oxelius VA. Immunoglobulin G (IgG) subclasses and human disease. Am J Med 1984; 76 (3A):7-18
147. Heiner DC. Significance of immunoglobulin G subclasses. Am J Med 1984; 76 (3A):1-6
148. Lefranc MP, Lefranc G, Rabbits TH. Inherited deletion of immunoglobulin heavy chain constant region genes in normal human individuals. Nature 1982; 300:760-763
149. Oxelius VA. Lack of the G2m(n) allotype in IgG subclass deficiency, in IgG2 deficiency together with lack of G1m(a) and G3m(g), and IgG3 deficiency together with lack of G1m(f) and G3m(b). Scand J Immunol 1990; 31:243-247
150. Quinti I, Papetti C, Testi R, Bonomo R, Aiuti F. IgG subclass deficiency in adults: a clinical and immunological study. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 143-148
151. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency. New Engl J Med 1981; 304:1476-1477
152. Cunningham-Rundles Ch, Oxelius AV, Good RA. IgG2 and IgG3 subclass deficiencies in selective IgA deficiency in the United States. In Wedgwood RJ, Rosen FS and Paul NW (eds.). Primary Immunodeficiency Diseases. 1983. Birth Defects: Original Article Series 1983 (New York: Lis); 19:173-175
153. Oxelius VA, Berkel AI, Hanson LA. IgG2 deficiency in ataxia-telangiectasia. New Engl J Med 1982; 306:515-517

154. Oxelius VA. Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses in immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1979; 36:112-116
155. Warshaw BL, Check IJ. IgG subclasses in children with nephrotic syndrome. Am J Clin Pathol 1989; 92:68-72
156. Umestu DT, Ambrosino DM, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody responses to bacterial polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. New Engl J Med 1985; 313:1247-1251
157. Schur PH, Borel H, Gelfand E, Alper CA, Rosen FS. Selective gamma-G deficiencies in patients with pyogenic infections. New Engl J Med 1970; 283:631-634
158. Matter L, Wilhelm JA, Angehrn W, Skvarl F, Schopper K. Selective antibody deficiency and recurrent pneumococcal bacteriemia in a patient with Sjörger's syndrome, hypergammaglobulinemia G, and deficiencies of IgG2 and IgG4. New Engl J Med 1985; 312:1039-104
159. Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. Clin Exp Immunol 1974; 17:19-27
160. Beck CS, Heiner DC. Selective immunoglobulin G4 deficiency and recurrent infections of the respiratory tract. Am Rev Respir Dis 1981; 124:94-96
161. Freijd A, Hammarström L, Persson MAA, Smith CIE. Plasma anti-pneumococcal antibody activity of the IgG class and subclasses in otitis prone children. Clin Exp Immunol 1984; 56:233-238
162. Bass JL, Nuss R, Mehta KA, Morganelli P, Bennett L. Recurrent meningococemia associated with IgG2 subclass deficiency. New Engl J Med 1983; 309:430
163. White MV, Haddad MD, Bellanti JA. Selective IgG2 deficiency in a patient with skin and upper respiratory tract infection. Ann Allergy 1985; 54:498-501
164. Smith CI, Hammarström L, Henter JI, de Lange GG. Molecular and serologic analysis of IgG1 deficiency caused by new forms of the constant region of the Ig H chain gene deletions. J Immunol 1989; 142:4514-4519
165. Heiner DC, Lee SI, Short JA. IgG4 subclass deficiency syndromes. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Monogr Allergy 1986; 20:149-156
166. Aucouturier P, Bremard-Oury C, Clauvel JP et al. Serum IgG subclass levels in primary and acquired immunodeficiency. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass

- deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 62-74
167. Wedgewood RJ, Ochs HD, Oxelius AV. IgG subclass levels in the serum of patients with primary immunodeficiency. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 80-89
168. Ishizaka A, Nakanishi M, Yamada S, Sakiyama Y, Matsumoto S. Development of hipogammaglobulinaemia in a patient with common variable immunodeficiency. Eur J Pediatr 1989; 149:175-176
169. Ugazio AG, Out TA, Plebani A, et al. Recurrent infections in children with selective IgA deficiency: association with IgG2 and IgG4 deficiency. In Wedgewood RJ, Rosen FS and Paul NW (eds.). Primary Immunodeficiency Diseases. Birth Defects: Original Article Series 1983 (New York: Lis); 19:169-171
170. Beard LJ, Ferrante A, Oxelius VA, Maxwell GM. IgG subclass deficiency in children with IgA deficiency presenting with recurrent or severe respiratory infections. Pediatr Research 1986; 20:937-942
171. Morell A, Muehlheim E, Schaad U, Skvaril F, Rossi E. susceptibility to infections in children with selective IgA- and IgA-IgG subclass deficiency. Eur J Pediatr 1986; 145:199-203
172. Beard LJ, Ferrante A. IgG4 deficiency in IgA-deficient patients. Pediatr Infect Dis J 1989; 8:705-709
173. Björkander J, Bake B, Oxelius VA, 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
174. Björkander J, Oxelius AV, Söderström R, Hanson LA. Immunoglobulin treatment of patients with selective IgG subclass and IgA deficiency states. Monogr Allergy 1988; 23:160-167
175. Berkel AI. Studies of IgG subclasses in Ataxia-telangiectasia patients. In Hanson LA, Söderström T and Oxelius AV (eds). Immunoglobulin subclass deficiencies. Basel:Karger 1986; Monogr Allergy, Vol 20, pp 100-105
176. Levy DA, Chen J. Healthy IgE deficient person. N Engl J Med 1970; 283:541
177. Cain WA, Ammann AJ, Hong R, Ishizaka K, Good RA. IgE deficiency associated with chronic sinopulmonary infection (abstract) J Clin Invest 1969; 48:12a
178. Schoettler JJ, Scheissner LA, Heiner DC. Familial IgE deficiency associated with sinopulmonary disease. Chest 1989; 96:516-521
179. Mclaughlan P, Stanworth DR, Webster ADB, Asherson GL. Serum IgE

in immune deficiency disorders. Clin Exp Immunol 1974; 16:375-381

180. Nijhuis-Heddes JMA, Lindeman J, Otto J, Snieders MW, 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

181. Kay AB, Moqbel R, Durham SR, et al. Leucocyte activation initiated by IgE-dependent mechanisms in relation to helminthic parasitic disease and clinical models of asthma. Int Arch Allergy Appl Immunol 1985; 77:69-72

182. Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. Pediatrics 1972; 49:59-70

183. Dreskin SC, Goldsmith PK, Gallin JI. Immunoglobulins in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's syndrome). J Clin Invest 1985; 75:26-34

184. Parkin JM, Helbert M, Hughes CL, Pinching AJ. Immunoglobulin G subclass deficiency and susceptibility to pyogenic infections in patients with AIDS-related complex and AIDS. AIDS 1989; 3:37-39

185. Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, Weitzman SA, Schiffman G. Correlation between serum IgG-2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. N Engl J Med 1980; 303:178-182

186. Smith TF, Elsie C, Morris C, Bain RP. IgG subclasses in nonallergic children with chronic chest symptoms. J Pediatr 1984; 105:896-900

187. Shackelford PG, Palmar SH, Mayus JL, Johnson WL, Carry JM, Nahm MH. Spectrum of IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: prospective study. J Pediatr 1986; 108:647-653

188. Björkander J, Bake B, Hanson CA. Bronchitis in patients with hypogammaglobulinemia and immunodeficiencies. Eur J Respir Dis (suppl) 1982; 1: 97-99.

189. Taylor B, Norman AP, Orgel MA, Stokes CR, Turner MW, Soothill JF. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile asthma. Lancet 1973; ii:113-115

190. Loftus BG, Price JF, Lobo-Yeo A, Vergan D. IgG subclass deficiency in asthma. Arch of Dis in Child 1988; 63:1434-1437

191. Björkander J, Bengtsson Ulf, Oxelius V-A, Hanson LA. Symptoms in patients with lowered levels of IgG subclasses, with or without IgA deficiency, and effects of immunoglobulin prophylaxis. Monogr Allergy 1986; 20:157-163

192. Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. Atopy, immunological changes, and respiratory function in bronchiectasis. Thorax 1984; 39:179-184

193. Stanley P, Cole P. Deficiency in chronic and recurrent respiratory infections. *Thorax* 1983; 38:703
194. Issacs D, Webster DB, Valman HB. Immunoglobulins levels and function in pre-school children with recurrent respiratory infections. *Clin Exp Immunol* 1984; 58:335-340
195. Leickly FE, Buckley RH. Development of IgA and IgG2 subclass deficiency after sulfasalazine therapy. *J Pediatrics* 1986; 108:481-482
196. Travin M, Nacris NT, Block JM, Schwimer D. Reversible common variable immunodeficiency syndrome induced by phenytoin. *Arch Intern Med* 1989; 149:1421-1422
197. Anónimo. Monoclonal antibody specificity standars. *Immunol Today* 1987; 8:288-290
198. Metzger WJ, Butler JE, Swanson P, Reinders E, Richardson HB. Amplification of the enzyme-linked immunosorbent essay for measuring allergen-specific IgE and IgE antibody. *Clin Allergy* 1981; 11:523-531
199. Killingworth LM and Savoty J. Manual nephelometric methodes for immunochemical determination of immunoglobulins IgA, IgG and IgM in human serum. *Clin Chem* 1972; 18:335
200. Zetterstrom O and Johansson SG. IgE concentrations measured by prist in serum of healthy adults and in patients with respiratory allergy. *Allergy* 1981; 36:537-547
201. Roca J, Sanchis A, Agustí-Vidal A et al. Spirometric reference values from a mediterranean population. *Bull Eur Pysiopathol Respir* 1986; 22:271-274.
202. Cobos N, Liñán S. Estudio de la función pulmonar. Valores de referencia en niños de 5 a 15 años. En Síndrome obstructivo bronquial en la infancia. Cobos N, Liñán S ed. Sandoz SAE, Barcelona 1985; pp:97-106
203. Parker CD, Bilbo RE, Reed CE. Metacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1965; 115:452-458
204. Chatman M, Bleecker ER, Norman PhL, Mason P. A screening test for airway reactivity. An abbreviated metacholine inhalation challenge. *Chest* 1982; 82:15-18
205. Nie N, Hull H, Hadlai C, Jenkis JG, Steinbrenner K, Bent DH. SPSS statistical package for social sciencies, 2nd ed. New York; McGraw Hill, 1975
206. Norusis MJ. SPSS Inc. Base Manual. Norusis MJ ed. Chicago, Illinois 1988

207. Nahm MH, Macke K, Kwon OH, Madassery JV, Sherman LA, Scott MG. Immunologic and clinical status of blood donors with subnormal levels of IgG2. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:769-777
208. Second IUIS/WHO Report. Laboratory investigation in clinical immunology: methods, pitfalls and clinical indications. *Clin Exp Immunol*; 1988:74:494-
209. Martini A, Ravelli A, Notarangelo LD, Burgo VL, Plebani A. Henoch-Scönlein syndrome and selective IgA deficiency. *Arc Dis Child* 1985; 60:160-164
210. Söderström R, Söderström T, Lindholm B, Hanson LA. Effect of immunoglobulin prophylaxis in infection-prone adults in relation to IgG subclass levels, a double blind cross-over study. 1990 (en prensa)
211. Hammarström L, Bratt G, Gardulf A, Linde A, Persson U, Smith CIE. Immunoglobulin prophylaxis in igG3 deficiency: influence on antigen-specific IgG3 antibody levels and clinical efficacy. In *Immunoglobulin*. Krijnen HW, Strengers PFW, van Aken WG, ed. Central Laboratory of the Netherlands Red Cross Blood Transfusion Service. Amsterdam 1989; pp:57-69
212. Naegel GP, Young KR, Reynolds HY. Receptors for human IgG subclasses on human alveolar macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:413-418 (ver que no este repetido)
213. Preud'Homme JL, Hanson LA. IgG subclass deficiency. *Immunodeficiency Rev* 1990; 2:129-149
214. Fagan DL, Slaughter CA, Capra JD, Sullivan TJ. Monoclonal antibodies to immunoglobulin G4 induced histamine release from human basophils in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:399-404
215. Halpern GM. Recent applications of IgG4 in diagnosis and management of allergic disease. *Immunology Allergy Practice* 1986; 8:386-396
216. Nakagawa T, Takaishi T, Sakamoto Y, Ito K, Miyamoto T, Skvaril F. IgG4 antibodies in patients with house-dust-mite-sensitive bronchial asthma: Relationship with antigen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 71:122-125
217. Gwynn CM, Ingram J, Almousawi T, Stanworth DR. Bronchial provocation test in atopic patients with allergen-specific IgG4 antibodies. *Lancet* 1982; i:254-256





Servei de Biblioteques

Reg. 200548

Sig. _____

Ref. 10500

