

## **CAPÍTULO X**

### **DEFICIENCIA SUBCLASE IgG**

#### DEFICIENCIA SUBCLASE IgG

*Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE. La clase IgG de inmunoglobulinas se encuentra compuesta de cuatro diferentes subtipos de moléculas IgG llamadas subclases IgG. A los pacientes que carecen o tienen niveles muy bajos de, una o dos subclases IgG, pero que tienen los otros niveles de inmunoglobulinas normales, se dice tienen una deficiencia selectiva subclase IgG.*

#### DEFICIENCIA SUBCLASE IgG

**DEFINICIÓN:** Los anticuerpos están formados por proteínas llamadas inmunoglobulinas. Existen cinco tipos o clases de inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE (véase capítulo Sistema Inmune Normal). La mayoría de los anticuerpos en la sangre y el líquido que baña los tejidos y células del cuerpo son de la clase IgG. La clase de anticuerpos IgG se encuentra compuesta por cuatro subtipos diferentes de moléculas IgG llamadas subclases IgG. Estas son designadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. A los pacientes que sufren de infecciones recurrentes por la falta, o niveles muy bajos, de uno o dos subclases de IgG, pero que tienen los demás niveles de inmunoglobulinas normales, se dice tienen una deficiencia subclase IgG selectiva.

Mientras que todas las subclases IgG contienen anticuerpos, cada subclase cumple diferentes funciones en la protección del cuerpo contra infecciones. Por ejemplo, las subclases IgG1 e IgG3 son ricas en anticuerpos contra proteínas tales como las toxinas producidas por las bacterias de la difteria y tétanos, así como anticuerpos contra proteínas virales. En contraste, los anticuerpos contra el revestimiento (cápsula) de polisacáridos (azúcares complejos) de algunas bacterias que causan enfermedades (e.g. neumococo y Haemophilus influenzae) son predominantemente del tipo IgG2. Algunas de las subclases IgG pueden atravesar la placenta y entrar al torrente sanguíneo del nonato, mientras que otras no lo pueden. Los anticuerpos de ciertas subclases IgG interactúan de manera pronta con el sistema complemento, mientras que otras lo hacen pobremente, sí es que lo hacen, con las proteínas complemento. Por lo tanto, la inhabilidad de producir anticuerpos de una subclase específica puede hacer que el individuo sea susceptible a ciertas clases de infecciones pero no a otras.

El IgG circulante en el torrente sanguíneo es 60-70% IgG1, 20-30% IgG2, 5-8% IgG3 y 1-3% IgG4. La cantidad de diferentes subclases IgG presentes en el torrente sanguíneo varía dependiendo de la edad. Por ejemplo, el IgG1 e IgG3 alcanzan niveles normales de adulto a los 5-7 años de edad mientras que los niveles de IgG2 e IgG4 aumentan mas lentamente, alcanzando los niveles normales de adulto aproximadamente a los 10 años de edad. En niños jóvenes, la habilidad de producir anticuerpos contra el revestimiento de polisacáridos de bacteria, anticuerpos que comúnmente son de la subclase IgG2, se desarrolla más lentamente que la habilidad de producir anticuerpos contra proteínas. Estos factores deben ser tomados en cuenta antes de considerar a un individuo como anormal, ya sea en virtud de tener un nivel bajo de subclase IgG o una inhabilidad de producir cierto tipo de anticuerpos.

**CUADRO CLÍNICO:** Las infecciones recurrentes de oído, sinusitis, bronquitis y neumonía son las enfermedades más comúnmente observadas en pacientes con deficiencias subclase IgG. Tanto los hombres como las mujeres pueden ser afectados.

Algunos pacientes mostrarán un aumento en la frecuencia de infecciones comenzando en su segundo año de vida; sin embargo, en otros pacientes el comienzo de infecciones puede ocurrir más tarde.

Frecuentemente un niño con deficiencia subclase IgG buscará atención médica debido a infecciones recurrentes del oído. Poco tiempo después, pueden aparecer sinusitis crónica o recurrente, bronquitis y/o neumonía. Por lo general, las infecciones sufridas por pacientes con deficiencias selectivas subclase IgG no son tan graves como aquellas que sufren los pacientes que tienen deficiencias combinadas de IgG, IgA e IgM (por ejemplo, Agamaglobulinemia ligada al X, o Inmunodeficiencia Común Variable). En muy raras ocasiones, los pacientes con deficiencia subclase IgG sufren de episodios recurrentes de meningitis o infecciones bacteriales del torrente sanguíneo (e.g. sepsis).

La deficiencia subclase IgG es muy poco frecuente. La deficiencia subclase IgG2 es la deficiencia subclase más común en los niños, mientras que la deficiencia subclase IgG3 es la deficiencia que se observa con mayor frecuencia en adultos. La deficiencia IgG4 ocurre más frecuentemente asociada con la deficiencia IgG2. En la actualidad el significado de la deficiencia aislada o selectiva de IgG4 no es claro.

**DIAGNÓSTICO:** La deficiencia subclase IgG se puede sospechar en niños y adultos que presentan una historia de infecciones recurrentes de oído, senos paranasales, bronquios y/o pulmones. Se considera que un individuo tiene una deficiencia selectiva subclase IgG si uno o más de los niveles de subclases en el torrente sanguíneo se encuentran por debajo de los límites normales para la edad y si los niveles de otras inmunoglobulinas (i.e. IgG total, IgA e IgM) son normales o casi normales.

Un individuo puede tener niveles muy bajos o ausencia de una o más subclases IgG y aún así tener una cantidad total de IgG en sangre normal o casi normal. Por lo tanto, para diagnosticar la deficiencia selectiva subclase IgG, se requiere medir la subclase IgG junto con el IgG, IgA e IgM del suero.

Las deficiencias subclase IgG pueden estar acompañadas por deficiencia de IgA (véase capítulo Deficiencia de IgA). La combinación de deficiencia de IgA con deficiencias de IgG2 e IgG4 se observa con frecuencia. Las deficiencias de IgG2 e IgG4 al igual que las deficiencias de IgA e IgE ocurren también en asociación con Ataxia-Telangiectasia (véase capítulo de Ataxia – Telangiectasia).

Muchos pacientes con deficiencia selectiva subclase IgG2 o deficiencia de IgA e IgG2 no pueden producir niveles protectores de anticuerpos cuando son inmunizados con vacunas de polisacáridos no conjugadas contra bacterias *Streptococo pneumoniae* (neumococo) o *Haemophilus influenzae*. Los pacientes con deficiencias subclase IgG por lo general producen cantidades normales de anticuerpos contra vacunas de proteínas, tales como la difteria y tétanos en las vacunas de rutina DPT. Los pacientes con deficiencias subclase IgG tienen cantidades normales de linfocitos B y T y sus linfocitos T funcionan normalmente cuando son examinados con pruebas de hipersensibilidad retrasada en piel o por pruebas de estimulación de linfocitos en laboratorios.

**HERENCIA:** No se ha identificado un patrón de corte claro en las deficiencias subclase IgG. Ocasionalmente dos individuos con deficiencias subclase IgG pueden ser encontrados en la misma familia. En algunas familias se han encontrado deficiencias subclase IgG en algunos miembros de la familia mientras que otros miembros de la familia pueden tener deficiencia de IgA o Inmunodeficiencia Común Variable.

**HISTORIAL NATURAL:** El historial natural de pacientes con deficiencia selectiva subclase IgG no se ha entendido por completo. Las deficiencias selectivas subclase IgG ocurren con mayor frecuencia en niños que en adultos y el tipo de deficiencia subclase en niños (i.e. IgG2 predominantemente) difiere de la que se observa con mayor frecuencia en adultos (i.e. IgG3). Estos descubrimientos sugirieron que por lo menos algunos niños pueden sobrepasar sus deficiencias subclase. De hecho, estudios recientes han demostrado que muchos, pero no todos, los niños que eran subclase deficientes durante la infancia temprana (i.e. menores de 5 años de edad) desarrollan niveles subclase normales así como la habilidad de producir anticuerpos contra vacunas de polisacáridos conforme crecen. Sin embargo, las deficiencias subclase IgG pueden persistir tanto en algunos niños como en adultos y en algunos casos una deficiencia selectiva subclase IgG puede evolucionar en Inmunodeficiencia Común Variable (véase capítulo de Inmunodeficiencia Común Variable). En la actualidad, no es posible determinar cuáles pacientes tendrán el tipo transitorio de deficiencia subclase y en cuáles pacientes la deficiencia subclase será permanente o el antecesor de una inmunodeficiencia de mayor rango, tal como la Inmunodeficiencia Común Variable. Por estas razones, la reevaluación periódica de niveles de inmunoglobulinas y subclase IgG es necesaria.

**TRATAMIENTO:** Los pacientes con deficiencia subclase IgG sufren frecuentemente de infecciones recurrentes o crónicas de oído, senos paranasales, bronquios y pulmones. El tratamiento de estas infecciones requiere usualmente del uso de antibióticos. Uno de los objetivos del tratamiento es el de prevenir daño permanente a los oídos y pulmones que pueda resultar en la pérdida de la audición o enfermedad pulmonar crónica. Otro objetivo es el de mantener a los pacientes tan libres de síntomas como sea posible para que así puedan desarrollar las actividades diarias como la escuela o el trabajo. Algunas veces los antibióticos pueden ser usados para prevenir (i.e. profilaxis) infecciones en pacientes que son inusualmente susceptibles a infecciones en oído y senos paranasales.

Para las enfermedades de inmunodeficiencia en las que los pacientes no pueden producir niveles adecuados de las principales clases de inmunoglobulinas (i.e. IgG, IgA e IgM) y que fallan al producir anticuerpos contra proteínas y antígenos contra polisacáridos (por ejemplo Agammaglobulinemia ligada al X e Inmunodeficiencia Común Variable) la terapia de reemplazo de inmunoglobulinas (gammaglobulinas) es claramente necesaria (véase capítulo Terapia Médica Específica).

El uso de terapia de reemplazo de gammaglobulina en pacientes con deficiencias subclase IgG no es de corte tan claro como en pacientes con Agammaglobulinemia ligada al X o Inmunodeficiencia Común Variable. Los pacientes con deficiencias subclase IgG tienen deficiencias más limitadas de anticuerpos e inmunoglobulinas que los pacientes con Agammaglobulinemia ligada al X e Inmunodeficiencia Común Variable. En aquellos pacientes en los que las infecciones y síntomas puedan ser controlados con antibióticos, la terapia de reemplazo de gammaglobulina puede no ser necesaria. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que las infecciones no puedan ser controladas a tiempo con antibióticos, o que tengan respuestas anormales de anticuerpos, la terapia de reemplazo de gammaglobulina puede ser considerada.

Dado que muchos niños jóvenes parecen sobrepasar sus deficiencias subclase IgG conforme crecen, es importante reevaluar al paciente para determinar si la deficiencia subclase IgG se encuentra aún presente. Si se ha resuelto la deficiencia subclase, se puede entonces discontinuar la terapia de reemplazo de gammaglobulina y observar al paciente. Si la deficiencia ha persistido, se puede reinstaurar la terapia de

reemplazo de gammaglobulina, En los adolescentes y adultos, es menos probable la desaparición de la deficiencia subclase.

EXPECTATIVAS: El panorama para los pacientes con deficiencia subclase IgG es generalmente bueno. Muchos niños parecen sobrepasar la deficiencia al crecer. Para aquellos pacientes en los que la deficiencia persiste, el uso de antibióticos y, en ciertas circunstancias, el uso de terapia de reemplazo de gammaglobulina puede prevenir infecciones de importancia y el desarrollo de función pulmonar impedida, pérdida de la audición o daño a otros sistemas del organismo.