
Asma y deficiencia de subclases de IgG

**FERNANDO MONTOYA, FABIOLA TORO,
DIANA GARCÍA DE OLARTE, RODRIGO RAMÍREZ, ABEL DÍAZ,
LUZ H. MONCADA, MARÍA H. SÁNCHEZ, MARÍA H. VARGAS,
LUCÍA SANTAMARÍA, RICARDO CARDONA, MARÍA E. MEDINA**

Se estudiaron 45 pacientes asmáticos adultos de difícil manejo, de más de 5 años de evolución, 37 de ellos esteroide dependientes y 8 no dependientes, con asma alérgica o intrínseca y algunos con infecciones respiratorias recurrentes de predominio viral. Por nefelometría se midieron los niveles séricos de las Igs G, M y A, y por ELISA se determinó la IgE total. Se encontraron 4 pacientes con deficiencia de IgG total, en el grupo de los esteroide dependientes. Mediante ELISA tipo sandwich y con anticuerpos monoclonales específicos para las subclases de IgG se investigaron los niveles séricos de IgG1, 2, 3 y 4. En el 55.6% de los enfermos se encontraron una o más deficiencias de subclases. No hubo diferencias significativas entre los grupos esteroide y no esteroide dependientes, ni entre los asmáticos alérgicos e intrínsecos, ni entre los con infección recurrente o sin ella. Predominó la deficiencia de IgG1; en total el 46.7% de los pacientes tenían deficiencia aislada o combinada de IgG1, el 31.1% de IgG2, el 24.4% de IgG3 y el 17.8% de IgG4. La alta incidencia de deficiencia de subclases podría deberse a la acción de los esteroides o a una alteración en la regulación de la síntesis de Igs producida por un defecto inmune primario. Esta deficien-

cia sería la responsable del comportamiento agresivo de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE

ASMA ALÉRGICA

ASMA INTRÍNSECA

ASMA ESTEROIDE DEPENDIENTE

ASMA CON INFECCIÓN RECURRENTE

DEFICIENCIA DE SUBCLASES DE IGG

DOCTOR FERNANDO MONTOYA MAYA, Médico, Profesor Titular, Departamento de Microbiología y Parasitología; LICENCIADA FABIOLA TORO, Profesora, Departamento de Microbiología y Parasitología; DOCTORA DIANA GARCÍA DE OLARTE, Médica Pediatra, Profesora Titular, Departamento de Pediatría; DOCTOR RODRIGO RAMÍREZ ZULUAGA, Médico Neumólogo, Profesor Titular, Departamento de Medicina Interna; MAGISTER EN ESTADÍSTICA ABEL DÍAZ, Profesor, Centro de Investigaciones Médicas; LICENCIADA LUZ HELENA MONCADA FRANCO, Bacterióloga, Profesora Titular, Departamento de Microbiología y Parasitología; LICENCIADA MARÍA HELENA SÁNCHEZ, Bacterióloga, Profesora, Departamento de Microbiología y Parasitología; LICENCIADA MARÍA H. VARGAS, Bacterióloga, Departamento de Microbiología y Parasitología, LICENCIADA LUCÍA SANTAMARÍA ORTIZ, Bacterióloga, Profesora, Departamento de Microbiología y Parasitología; DOCTOR RICARDO CARDONA, Médico Neumólogo; LICENCIADA MARÍA E. MEDINA, Bacterióloga, Profesora, Departamento de Microbiología y Parasitología; todos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad compleja cuya fisiopatogenia no está totalmente esclarecida (1).

Algunas alteraciones en los mecanismos de regulación inmune de estos pacientes se expresan por deficiencia de IgA (2), defectos en la opsonización de levaduras (3), deficiencia de la fracción 2 del complemento (4) y altas concentraciones de IgE total y específica (5).

En 1984 Smith y cols. (6) describieron por primera vez la deficiencia de subclases de IgG, en 37 niños con asma intrínseca. Hasta agosto de 1993 solamente se habían publicado 4 informes adicionales sobre la asociación de asma infantil y deficiencia de subclases de IgG (7-10).

En 1989 Klaustermeyer y cols (11) informaron 5 casos de asmáticos adultos esteroide dependientes, con deficiencia de subclases de IgG en infecciones sinopulmonares recurrentes. Hasta el presente se han publicado otros 5 informes sobre la asociación de asma en adultos y deficiencias de subclases de IgG (12-15).

Dado que en la literatura latinoamericana no existen informes sobre la asociación de asma y deficiencia de subclases de IgG y el número de casos publicado en la literatura mundial no llega a 200, nos propusimos realizar este trabajo, en asmáticos adultos de difícil manejo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: Se estudiaron 45 adultos asmáticos de difícil manejo, con más de 5 años de evolución de su enfermedad, que cumplían con la definición de asma de la Sociedad Americana del Tórax. De ellos 27 tenían asma alérgica y 18 asma intrínseca. Dos pacientes del grupo de asma intrínseca correspondían a aspergilosis broncopulmonar alérgica en estadio IV. De los 45 casos 22 presentaban infección respiratoria recurrente de predominio viral. Treinta y siete enfermos (12 hombres y 25 mujeres) eran esteroide dependientes con edades entre 28 y 60 años (promedio 46). El grupo de los no dependientes de esteroides lo integraron 2 hombres y 6 mujeres con edades entre 16 y 62 años (promedio 33). Se evaluaron, además, 9 adultos sanos, un hombre y 8

mujeres, con edades entre 30 y 60 años y una media de 45 años.

Métodos: En los pacientes y en los controles sanos se hizo determinación de inmunoglobulinas G, A, M y E y de IgG 1, 2, 3 y 4. Las determinaciones de IgG, A y M se realizaron por nefelometría de rayos láser con el nefelómetro System PDQ de Hyland y los antisueros de Boehring. La IgE sérica total se midió por ELISA (Quantizyme IgE, Kallestad Diagnostics, USA). La reactividad cutánea a neoalérgenos se determinó con extractos Dome-Hollister-Stier, USA. La determinación de las concentraciones séricas de las subclases de IgG se realizó con ELISA tipo sandwich (Zymed, USA) con anticuerpos monoclonales específicos unidos a microplatos.

Análisis de la información: Tanto en los asmáticos como en el grupo control se calcularon la media geométrica y los intervalos de confianza del 95% para los valores observados utilizando la transformación logarítmica de los datos, para cada una de las clases y subclases de inmunoglobulinas.

Se consideraron como valores bajos para las Igs G, A y M los que estaban más de 2 desviaciones estándar por debajo de la media geométrica, de acuerdo a valores de referencia disponibles para nuestra población en un estudio realizado en 500 personas de más de 10 años y de ambos sexos (16). Los valores bajos de las subclases se definieron como los que estaban por debajo del rango inferior de los valores de referencia del estuche utilizado.

Las concentraciones séricas de las Igs G, A, M y E se contrastaron en los asmáticos dependientes o no de esteroides mediante un análisis de varianza de una vía (ANOVA). Mediante la prueba exacta de Fisher se compararon los asmáticos deficientes con los que no lo eran para determinar la asociación con el estado alérgico, la dependencia de los esteroides y la presencia de infecciones respiratorias recurrentes. Todos los análisis estadísticos se ejecutaron con el paquete de procesamiento Statgraphics.

RESULTADOS

En la tabla Nº 1 se muestran los resultados de las determinaciones de las diferentes clases de inmunoglobulinas en los pacientes y en los controles. Estos últimos están dentro de los límites para nuestra población. No existen diferencias estadísticamente sig-

nificativas en los niveles de inmunoglobulinas entre los individuos de acuerdo al estado de dependencia de los esteroides. Cuatro asmáticos esteroide dependientes son deficientes en IgG sérica total. No hay deficiencia en las otras clases de inmunoglobulinas.

TABLA Nº 1

CONCENTRACIONES DE INMUNOGLOBULINAS SÉRICAS EN ASMÁTICOS DE DIFÍCIL MANEJO Y CONTROLES SANOS

CASOS	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgE (ui/ml)
ASMÁTICOS DEPENDIENTES	1035* 224-2323**	294 108-575	212 77-414	251 51-300
ASMÁTICOS NO DEPENDIENTES	1828 840-3603	328 155-404	194 68-335	407 69-270
CONTROLES	1291 814-2047	208 81-538	158 42-600	90 0-180

* Media geométrica

**Intervalo de confianza del 95%

En la tabla Nº 2 se observan los niveles de subclases de IgG en los controles normales y los valores del estuche utilizado. Con excepción de la IgG3, los valores medios de los controles normales son superiores a los del sistema de referencia.

TABLA Nº 2

NIVELES DE SUBCLASES DE IgG EN LOS CONTROLES SANOS Y VALORES DE REFERENCIA (mg/dl)

Subclase IgG	Controles	Referencia
G1	1033* 734-1466**	623 563-683
G2	455 265-766	249 224-277
G3	55 30-98	55 50-60
G4	68 11-111	34 31-37

* Media geométrica

**Intervalo de confianza del 95%

En el 55.6% (25/45) de los individuos evaluados se encontraron una o más deficiencias de subclases

de IgG. En los asmáticos esteroide dependientes la proporción de deficientes fue del 59.5% (22/37) y de 37% en los no dependientes ($p < 0.05$).

En el 56% de los casos hubo deficiencias de subclases, tanto en los asmáticos alérgicos como en los intrínsecos y aunque la proporción de deficientes fue mayor en los individuos con infección recurrente (63.7%) que en aquéllos sin infecciones (50%), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En 9 de los 25 pacientes con deficiencia de subclases de IgG el déficit fue aislado. Predominó la deficiencia de IgG1 (6/9) y no hubo casos de déficit aislado de IgG3. Así mismo en los casos de deficiencia combinada la IgG1 fue la subclase que prevaleció. En total el 46.7% de los asmáticos tuvieron deficiencia aislada o combinada de IgG1, el 31.1% de IgG2, el 24.4% de IgG3 y el 17.8% de IgG4. La frecuencia y la distribución de la deficiencia de subclases fue similar en casos con dependencia o no de esteroides, en asmáticos alérgicos o intrínsecos y en pacientes con infecciones recurrentes o sin ellas. Los 4 pacientes con deficiencias de IgG sérica total también presentaron deficiencias de subclases que fueron de tipo combinado, más de dos subclases.

Uno de los dos enfermos con aspergilosis broncopulmonar alérgica presentó deficiencia combinada de las subclases 1, 2 y 3.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra una alta frecuencia de asociación entre el asma de difícil manejo del adulto y la deficiencia de subclases de IgG, lo cual concuerda con Ayres y cols. (12) que al estudiar 17 asmáticos inestables y 26 con asma precipitada por infección respiratoria encontraron respectivamente 77% y 50% de deficientes. Hallazgos similares han informado en dos oportunidades Klaustermeyer y cols (11,15) al evaluar asmáticos esteroide dependientes, con deficiencias en el 42% y el 66.7%, respectivamente.

Como son escasas las publicaciones sobre la deficiencia de subclases de IgG en asmáticos adultos de difícil manejo, se desconoce el patrón más constante de deficiencia.

Klaustermeyer y cols. (11) y Ayres y cols. (12) informaron la deficiencia de IgG3 como la más frecuente; pero posteriormente Klaustermeyer y cols. (15) en un grupo diferente de pacientes, también

asmáticos esteroide dependientes, encontraron predominio de deficiencia de IgG1, lo cual concuerda con nuestros resultados.

Los estudios en niños han sido heterogéneos y cualquiera de las subclases ha predominado (6-8,10).

Todos los estudios referidos incluido éste contrastan con los resultados de Out y cols. (14) que no detectan deficiencias de subclases en el plasma de asmáticos estables y, por el contrario, los niveles están incrementados al realizar las determinaciones en el líquido de lavado broncoalveolar de los mismos sujetos.

El efecto deletéreo de los corticosteroides sobre los niveles de inmunoglobulinas es bastante conocido (17) y quizás las deficiencias encontradas en este trabajo podrían explicarse parcialmente por esta razón. Sin embargo, la severidad del cuadro clínico podría ser explicada por una falla en los mecanismos de producción o regulación de la producción de subclases de IgG, defecto posiblemente primario que haría a estos pacientes más vulnerables a las infecciones clínicas o subclínicas, amplificando las respuestas inflamatorias del árbol respiratorio y conduciendo en última instancia a una hiperreactividad de difícil manejo.

SUMMARY

ASTHMA AND IgG SUBCLASSES DEFICIENCY

We studied 45 adult asthmatic patients with difficult to care disease and who had more than five years of evolution; they suffered from either allergic or intrinsic asthma and some had experienced recurrent respiratory tract infections, predominantly of viral etiology. Serum levels of IgA, IgG and IgM were measured by nephelometry and total IgE was determined by an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Total IgG deficiency was found in four steroid-dependent patients. Serum levels of IgG subclasses 1 to 4 were measured by means of a sandwich-like ELISA with specific monoclonal antibodies. One or more subclass deficiencies were present in 55.6% of the patients. Significant differences were not found between the following groups: steroid and non-steroid dependent patients; allergic or intrinsic

asthma; and individuals with or without history of infection. IgG 1 deficiency was the most commonly found: it was present in 46.7% of the patients, either as an isolated disorder or combined with alteration of other subclasses. Deficiency of other subclasses was present in the following proportions: 31.1% for IgG2; 24.4% for IgG3 and 17.8 for IgG4. The high incidence of subclass deficiency may be due to steroid action or to primary immune defects leading to disorders of IgG synthesis. Such situation might be responsible for the aggressive behavior of the disease.

BIBLIOGRAFÍA

1. BUSSE W, REED W. Asthma definition and pathogenesis. In: MIDDLETON E, REED C, ELLIN E, et al, eds. Allergy: principles and practice. St. Louis: Mosby 1173-1201.
2. TAYLOR B, NORMAN A, ORGEL M, et al. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile asthma. *Lancet* 1973; 2: 111-113.
3. RICHARDSON V, LARCHER V, PRICE J. A common congenital immunodeficiency predisposing to infection and atopy in infancy. *Arch Dis Child* 1983; 58: 799-802.
4. TURNER M, MOWBRAY J, HARVEY B, et al. J. Defective yeast opsonisation and C2 deficiency in atopic patients. *Clin Exp Immunol* 1978; 34: 253-259.
5. OWNBY D. Clinical significance of IgE. In: MIDDLETON E, REED C, ELLIN E, ADKINSON N, YUNGINGER J, BUSSE W, editors: Allergy principles and practice. St Louis, Mosby, 1993: 1059-1076.
6. SMITH T, MORRIS E, BAIN R. IgG subclasses in nonallergic children with chronic chest symptoms. *J Pediatr* 1984; 105: 896-900.
7. PAGE R, FRIDAY G, STILLWAGON P, et al. Asthma and selective immunoglobulin subclass deficiency: Improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy. *J Pediatr* 1988; 112: 127-130.
8. LOFTUS B, PRICE J, LOBO-YEO A, VERGANI D. IgG subclass deficiency in asthma. *Arch Dis Childhood* 1988; 63: 1434-1437.
9. GÓMEZ M, GONZÁLEZ J, LARRAMENDI C, et al. Déficit de IgG2 asociado a neumonías a repetición y asma (Revisión de subclases de IgG) *An Esp Pediatr* 1990; 33: 258-264.
10. BERNATOWSKA E, PAC M, PUM M, et al. IgG subclasses and antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in children with severe sinopulmonary infections and asthma. *Immunol Invest* 1991; 20: 173-185.
11. KLAUSTERMEYER W, WONG S, SCHOETTLER J, GIANOS M, HEINEI U. Quantitative immunoglobulins and IgG subclasses in patients with corticosteroid-dependent reversible airway obstruction. *Ann Allergy* 1989; 63: 327-330.

12. AYRES J, THOMPSON R. IgG subclass deficiency in asthma. 7th International Congress of Immunology (Abstracts). Stuttgart, New York. Gustav Fisher, 1989: 276.

13. LOCK K ANDERS S, ERNST M, HAAS H, ZABEL P. Immunoglobulin G subclass deficiency in patients with asthma and chronic obstructive bronchitis. *Immun Infekt* 1990; 18: 157-161.

14. OUT T, VAN DER GRAAF E, VAN DEN BERG N, JANSEN H. IgG subclasses in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma. *Scan J Immunol* 1991; 33: 719-727.

15. KLAUSTERMEYER W, GIANOS M, KUROHARA M, DAO H, HEINER D. IgG subclass deficiency associated with corticosteroids in obstructive lung disease. *Chest* 1992; 102: 1137-1142.

16. GARCÍA D, POSADA LH, GARCÍA LF, CARDONA R. Niveles de inmunoglobulinas séricas en población normal de Medellín. *Acta Med Col* 1984; 9 (supl): 45-47.

17. HAMILOS D, YOUNG R, PETER J, AGOPIAN M, IKLÉ D, BARKA N. Hypogammaglobulinemia in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1992; 68: 472-481.

