

SIMPOSIO

## LOS ANTICUERPOS

### I INTRODUCCION

DONATO ALARCÓN-SEGOVIA \*

La respuesta inmune, principal mecanismo de la integridad del yo orgánico y de su propio reconocimiento, puede ser, de acuerdo con sus efectores últimos, humoral o celular. Son efectores de la primera los anticuerpos y de la segunda, los linfocitos derivados del timo. Los anticuerpos son, a su vez, formados por las células plasmáticas, derivadas también de linfocitos pero en este caso dependientes de la *bursa* de Fabricio o su equivalente en el mamífero, o sean los linfocitos B.

Los anticuerpos constituyen uno de los ejemplos más notables de los mecanismos de adaptación y de la perfección a la que ha llegado ésta en los organismos superiores. Macromoléculas complejas que parecen diseñadas exprefeso para su fun-

ción, con una característica que las distingue de otras similarmente conformadas a su función: las de los anticuerpos poseen porciones variables, simétricas, que les proporcionan los sitios de unión con el antígeno y que son variables en la medida en que lo puede ser éste, no como resultado de instrucción que le confiere tal antígeno, como se creía inicialmente, sino por estar ya, con antelación, así conformadas.

De esta manera, al ingresar un antígeno al organismo, encuentra al linfocito B que porta en su membrana el anticuerpo correspondiente, se fija a él y estimula su proliferación y transformación en las células plasmáticas que en su retículo endoplásmico forman grandes cantidades de anticuerpos con la misma configuración del anticuerpo que reconoció al antígeno.

\* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

La caracterización de la molécula de los anticuerpos les valió a Edelman y Porter el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1972. El comité de programa del III Congreso de la Academia

Nacional de Medicina escogió este tema, tanto porque ilustra bien los grandes adelantos en la inmunología, como porque muestra cuán rápida es la aplicación de los conocimientos básicos a la clínica.

## II INMUNOGLOBULINAS: ESTRUCTURA Y FUNCIONES

JESÚS KUMATE \*

Las inmunoglobulinas (Ig) son glucoproteínas presentes en los compartimientos intra y extravasculares, cuyo peso molecular varía entre 150 000 y 900 000 daltons, producidas en las células plasmáticas y en los linfocitos como resultado de la penetración al organismo de sustancias con determinantes antigénicos que son reconocidos como extraños y con los cuales las Ig reaccionan específicamente al través de sitios activos *ad hoc*.

La gran variabilidad de los determinantes antigénicos —calculada conservadoramente en 100 000—<sup>1</sup> hace necesaria una diversidad del mismo orden en las moléculas de las Ig con objeto de ofrecer la especificidad característica de las reacciones antígeno-anticuerpo.

La heterogeneidad de las Ig resulta de variaciones en la estructura de la parte protéica, desde el nivel de la estructura primaria hasta el arreglo cuaternario y es responsable de propiedades diferentes a dos niveles:

\* Académico numerario. Hospital Infantil de México.

- a) Diversidad en el sitio activo responsable de la combinación con el determinante antigénico específico, y
- b) diferencias independientes del sitio activo, que condicionan otras propiedades biológicas de las Ig como la citofilia, el transporte placentario, la fijación del complemento (C), la combinación con la pieza secretoria, o bien, son el substrato bioquímico de los marcadores genéticos, cuya significación no está esclarecida.

### *Modelo estructural*

Todas las Ig se forman sobre un modelo de estructura simétrica, con dos partes iguales formadas por dos clases de cadenas o hilos polipeptídicos que en base a su magnitud molecular se designan como *cadena pesada* o *H* y *cadena ligera* o *L*, de tal suerte que la unidad fundamental de una Ig es:  $H_2L_2$ .<sup>2</sup>

Los pesos moleculares para las cadenas H van desde 48 600 hasta 72 500, en tanto que las cadenas L exhiben pesos

poco variables alrededor de 23 000.<sup>3</sup> Las cadenas H y L muestran un arreglo estructural similar, en base a segmentos de 60 a 70 aminoácidos enlazados mediante puentes -S-S- que se repiten regularmente cada 110-115 aminoácidos; es así que las cadenas L poseen dos asas intracatenarias y las H tienen cuatro de estas asas. Las cadenas H y L están unidas a su vez por un enlace -S-S- (a excepción de las IgA<sub>2</sub>). La unión entre las dos mitades se realiza entre las dos cadenas H y el número de enlaces -S-S- intercatenarios H-H varía de uno a cuatro.

La molécula de las Ig tiene forma de T o de Y, cuyas ramas pueden abrirse o cerrarse apoyándose en una región flexible denominada bisagra o gozne y en cada una de las ramas está localizado un sitio activo del anticuerpo. En base a observaciones de microscopía electrónica,<sup>4</sup> sus dimensiones han sido calculadas en 13 × 8 nm.

Las Ig con peso molecular superior a 190 000 se generan por polimerizaciones que agrupan dos o cinco unidades elementales mediante una cadena polipeptídica denominada J.<sup>5</sup> En el caso de las IgA

secretorias, el transporte al través del epitelio requiere de otra proteína, denominada *pieza de transporte* o componente secretorio.<sup>6</sup>

#### Partes variables y constantes

El análisis de la estructura primaria de las cadenas H y L, o sea, el orden en que se combinan los aminoácidos constituyentes del hilo polipeptídico y que, contando desde el extremo del aminoácido con NH<sub>2</sub> libre, puede llegar hasta el aminoácido 110, es una secuencia única para cada molécula de Ig,<sup>7</sup> sin semejanzas con cadenas de otras moléculas de las mismas Ig; en tanto que las secuencias siguientes, de 110 ó 115 aminoácidos aproximadamente, hasta llegar al extremo en donde se encuentra un grupo -COOH libre, tienen grandes parecidos con las regiones homológicas de Ig semejantes e incluso entre H y L de la misma molécula. De esta manera, una cadena L tiene una *región variable* o V<sub>L</sub> y una *región constante* o C<sub>L</sub>, en tanto que las cadenas H están formadas por una *región variable* V<sub>H</sub> y tres constantes: C<sub>H2</sub> y C<sub>H3</sub>.<sup>8</sup>

Cuadro 1 Inmunoglobulinas humanas: clasificación

Clases	IgG				IgA		IgM		IgD		IgE
	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgA <sub>1</sub>	IgA <sub>2</sub>	IgM <sub>1</sub>	IgM <sub>2</sub>	Ja	La	
Tipos	κ y λ										
Relación κ/λ	2.0	1.0	1.2	6.0	2.0		2.0		2.0		2.0
Subtipos *	K <sub>asp</sub> I K <sub>asp</sub> II	K <sub>asp</sub> II	K <sub>asp</sub> I K <sub>asp</sub> II	K <sub>asp</sub> I K <sub>asp</sub> II	K <sub>asp</sub> I K <sub>asp</sub> II			K <sub>asp</sub> II		K <sub>asp</sub> I	(?)
Alotipos	1,2,3,4,7 17,18,20	23	5,6,10 16,21,c <sup>5</sup> b <sup>9</sup> ,b <sup>9</sup> ,c <sup>3</sup>	(?) (?)	(?) (?)	(?) Am(+) Am(-)	(?)	(?)	(?)	(?)	(?)
Grupos y subgrupos	(?)	(?)	v <sub>kI</sub> v <sub>kII</sub> v <sub>kIII</sub>		(?)	(?)	v <sub>λI</sub> ,v <sub>λII</sub> , v <sub>λIII</sub> ,v <sub>λIV</sub> , v <sub>λV</sub>		(?)	(?)	(?)

\* En las cadenas λ: se distinguen: Oz (+) y Oz (-)

## Clases y subclases

La diversidad en la parte constante de las cadenas H produce cinco *clases* de Ig; esto es, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, en orden decreciente de sus concentraciones séricas. Diferencias más sutiles en las secuencias  $C_{H1}$  generan las siguientes *subclases*:

- IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> e IgG<sub>4</sub>, para las IgG;
- IgA<sub>1</sub> e IgA<sub>2</sub>, para las IgA, e
- IgM<sub>1</sub> e IgM<sub>2</sub>, para las IgM.

Es muy probable que estudios ulteriores descubran subclases en las IgD e IgE.

## Tipos y subtipos

Las variaciones en las secuencias constantes  $C_L$  son responsables de los tipos  $k$  y  $\lambda$  de las cadenas ligeras y diferencias menores producen los subtipos de los tipos  $k$ .

## Grupos y subgrupos

Las variaciones en las cadenas ligeras de un tipo determinado se definen como *grupo* y las diferencias entre ellas se designan como *subgrupos*, diferenciándolos mediante números romanos. En los grupos del tipo  $k$  se distinguen tres subgrupos:  $Vk_I$ ,  $Vk_{II}$  y  $Vk_{III}$ , en tanto que para el tipo  $\lambda$  se tienen cinco subgrupos:  $V\lambda_I$ ,  $V\lambda_{II}$ ,  $V\lambda_{III}$ ,  $V\lambda_{IV}$  y  $V\lambda_V$ .

## Combinaciones H-L

Cada cadena H de una clase y subclase particular tiene opción a combinarse con una cadena L de cualquiera de los dos tipos, con lo que se tienen ocho posibles variantes para las IgG, cuatro para las IgA, cuatro para las IgM y, por ahora, dos para las IgD e IgE. Sin embargo, las combinaciones H-L no producen igual número de tipos  $k$  y  $\lambda$ , sino que la relación  $k/\lambda$ , es un poco mayor a 2.0 y hay varia-

Cuadro 2 Inmunoglobulinas humanas: propiedades fisicoquímicas

Parámetro	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgA <sub>1</sub>	IgA <sub>2</sub>	IgM <sub>1</sub>	IgM <sub>2</sub>	IgD	IgE
Peso molecular		147 000			160 000	158 000	891 000		175 000 183 000	188 100
Cadenas pesadas	48 600 50 100	sin carbohidratos con carbohidratos			56 300	52 200	62 200 s/CHO 56 200 s/CHO		63 000- 69 000	72 500
Cadenas ligeras		23 400			23 400		23 400	23 400	23 400	23 400
Puentes -S-S- (Inter H <sub>2</sub> )	2	3	4 5	1	4	3		1	1	1
Sedimentación (unidades S)		6.6				6.8		19.0	7.0	8.0
Carbohidratos (%)		2.9				7.5		11.8	12	11
Labilidad térmica		±				+		++	++++	+++
Sensibilidad al mercaptoetanol		0				±		++++	0	±
Valencia		2				2		10	2	2

Cuadro 3 Combinaciones H-L

IgG <sub>1</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\gamma C_\gamma^1)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\gamma C_\gamma^1)]_2 \end{array} \right.$
IgG <sub>2</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\gamma C_\gamma^2)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\gamma C_\gamma^2)]_2 \end{array} \right.$
IgG <sub>3</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\gamma C_\gamma^3)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\gamma C_\gamma^3)]_2 \end{array} \right.$
IgG <sub>4</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\gamma C_\gamma^4)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\gamma C_\gamma^4)]_2 \end{array} \right.$
IgA <sub>1</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_a C_a^1)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_a C_a^1)]_2 \end{array} \right.$
IgA <sub>2</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K)_2 (V_a C_a^2)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda)_2 (V_a C_a^2)]_2 \end{array} \right.$
IgM <sub>1</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\mu C_\mu^1)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\mu C_\mu^1)]_2 \end{array} \right.$
IgM <sub>2</sub>	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\mu C_\mu^2)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\mu C_\mu^2)]_2 \end{array} \right.$
IgD	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\delta C_\delta)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\delta C_\delta)]_2 \end{array} \right.$
IgE	$\left\{ \begin{array}{l} [(V_K C_K) (V_\epsilon C_\epsilon)]_2 \\ [(V_\lambda C_\lambda) (V_\epsilon C_\epsilon)]_2 \end{array} \right.$

ciones desde 1.0 o menos en IgG<sub>2</sub> hasta 6.0 en las IgG<sub>1</sub>.<sup>10</sup>

Parece que no hay limitaciones para la combinación H-L y que cualquier H puede unirse a cualquier L, tal como lo muestran las experiencias de hibridación, en las que las cadenas H y L de una molécula de Ig se pueden combinar con las L y H de otra molécula diferente.

### Isotipos

Algunos determinantes antigénicos, como los que ocurren entre las subclases de IgG,

son compartidos por otras subclases, *v.gr.*: el IgG<sub>1</sub> kFab es compartido por los IgG 1-2-3-Fc.

### Alotipos

Las variaciones controladas genéticamente como caracteres alélicos producen los *alotipos*. En las cadenas H de las IgG ocurre el sistema Gm con 23 variantes,<sup>11</sup> algunas de las cuales están localizadas en una zona restringida o en un aminoácido preciso; así los Gm 1 y Gm 4 de las IgG<sub>1</sub> son reproducidos por las estructuras de los aminoácidos 355-358 del pFc del sector C<sub>H1</sub>3; el Gm 17 se localiza en el aminoácido 214 del F<sub>a</sub> en el dominio C<sub>H1</sub>1 y el Gm 21 de las IgG<sub>3</sub> en el aminoácido 309 del F<sub>c</sub> en el sector C<sub>H1</sub>2.

En las IgA<sub>2</sub> se distinguen los alotipos Am1 y Am2.

Entre las cadenas del tipo k, el sistema InV provee tres variantes alotípicas.

### Idiotipos

Las Ig son particulares en cuanto que son capaces de inducir anticuerpos en base estrictamente individual; o sea, es posible reconocer serológicamente a una molécula de Ig con actividad estrictamente reconocida como anticuerpo. Se trata de un grado de especificidad que reconoce la modalidad particular —única entre todas las demás Ig— del sitio activo que le permite reaccionar específicamente con un determinante antigénico.

### Proteínas de mieloma

En el mieloma múltiple se producen grandes cantidades de Ig homogéneas en cuanto a movilidad electroforética, clase sub-

clase, tipo, subtipo, grupo, subgrupo y alotipo. Su origen es la proliferación neoplásica de una clona de células plasmáticas responsable de la gammapatía monoclonal, a diferencia de la hiperglobulinemia gamma observada en trastornos tales como cirrosis e infecciones crónicas, que conducen a gammapatías policlonales.

En algunas proteínas de mieloma se han demostrado actividades de anticuerpo con características de combinación y avidez correspondientes a los anticuerpos de baja especificidad; los antígenos reaccionantes han sido toxinas de estreptococo, lipoproteínas, polisacáridos vegetales, transferrinas y determinantes antigénicos tan específicos como el DNP (dinitrofenol).<sup>12</sup>

Las proteínas de Bence Jones, eliminadas por la orina de los enfermos con mieloma, son cadenas L diméricas —o  $L_2$ — que producidas en exceso o como resultado de un ensamble deficiente H-L, se combinan entre sí formando moléculas con peso molecular de 45 000, susceptibles de eliminación urinaria. En esas proteínas es posible identificar tipo, subtipo y los marcadores genéticos de las cadenas L que forman las proteínas del mieloma presentes en el plasma.<sup>13</sup>

Algunas cepas de ratones, *v.gr.*: la BALB/c, desarrollan mielomas mediante estimulaciones antigénicas con aceite mineral; el estudio de su formación muestra que las cadenas H y L se producen en polisomas de tamaño proporcional a la magnitud molecular de la cadena polipeptídica y que el substrato histológico es un tumor de células plasmáticas.

Dado que la transformación neoplásica ocurre en cualquier plasmocito y que las concentraciones del suero reflejan la proporción de células plasmáticas productoras,

los mielomas más frecuentes son los de IgG, seguidos por los de IgA e IgM; resultan excepcionales los de IgD e IgE. La proporción de mieloma tipo  $k$  sobre los de tipo  $\lambda$  es un poco mayor a 2.0

### Estructura y funciones

La degradación proteolítica de las Ig, bajo condiciones controladas, produce, de manera repetible, fragmentos en los que se han identificado casi todas las funciones adscritas a las Ig.

La papaína produce los fragmentos denominados  $F_{ab}$  y  $F_c$ ; los dos fragmentos  $F_{ab}$  son idénticos y en ellos están ubicados los sitios activos de los anticuerpos, en tanto que el  $F_c$  contiene la mayoría de las estructuras responsables de las propiedades *efectoras*, no relacionadas con la combinación antígeno-anticuerpo.

Los  $F_{ab}$  están formados por la totalidad de la cadena L y el fragmento denominado  $F_a$  de las cadenas H en que participan  $V_H$  y  $C_{H1}$ . El  $F_c$  está formado únicamente por cadenas H, desde el aminoácido 225 hasta el 446 terminal, o sea,  $C_{H2}$  y  $C_{H3}$ . En otras condiciones la papaína puede producir un fragmento diferente llamado  $F'_c$  que comprende un hilo desde el aminoácido 342 hasta el 432.

La pepsina, según las condiciones experimentales, conduce a la destrucción del  $F_c$  y no separa a los dos  $F_{ab}$ , con lo que se tiene al fragmento  $(F_{ab})_2$  divalente, el cual, por reducción de su enlace -S-S- intercatenario, produce dos  $F_{ab}$  con actividad de anticuerpo monovalente. Bajo otras condiciones, la pepsina genera un equivalente al  $F_c$  de la papaína, sólo que más reducido, ya que comprende los residuos del 335 al 446 terminal y se le llama pF $_c$ .

La tripsina y la quimotripsina producen fragmentos parecidos al  $F_c$ , pero de diferente magnitud molecular según la enzima proteolítica.

### *Regiones de homología y teoría de los dominios*

La repetición de enlaces -S-S-, que abarcan 65 aminoácidos, en cada segmento de 110 aminoácidos en las cadenas L y cada 115 aminoácidos en las cadenas H, la disposición lineal periódica de los enlaces -S-S-, y sobre todo el parecido en la estructura primaria de los segmentos de 110-115 aminoácidos, hace evidente que existen regiones de homología a lo largo de las cadenas polipeptídicas H y L de las Ig. En efecto, las  $V_H$  y las  $V_L$  constituyen la región donde se localiza el sitio activo de la Ig en su combinación con el antígeno; enseguida se encuentra la formada por la  $C_L$  y la  $C_{H1}$ , que corresponde a la región constante del  $F_d$ . Los fragmentos  $F_{ab}$  y el  $F_c$  se enlazan y mueven al través de la región de la bisagra y después de ella, caminando hacia el extremo con-COOH libre; se tiene una región homológica formada por los dos segmentos  $C_{H2}$ , que van desde el aminoácido 225 al 336-340, y finalmente el segmento  $C_{H3}$  que comprende los residuos del 336-340 al 446 con -COOH libre.

Edelman<sup>14</sup> ha propuesto que amén de la localización funcional del sitio activo en el dominio o región de  $V_H$ - $V_L$ , en los otros segmentos de homología o *dominios*, están ubicados efectores de las otras funciones biológicas de las Ig, no relacionadas con la propiedad de anticuerpo, o sea la unión específica con el antígeno.

Hay evidencia experimental de que la región  $C_{H2}$ , cuando se agrega en particu-

las de látex, es capaz de activar el sistema del complemento,<sup>15</sup> de que la región  $C_{H3}$  exhibe actividad citofílica hacia los macrófagos, misma que está ausente en la región  $C_{H2}$  y de que el fragmento pFé que comprende el  $C_{H3}$  es capaz de interferir con la anafilaxia pasiva cutánea en el cobayo, probablemente al través de la competencia con los receptores de anticuerpos en las células cebadas.<sup>16</sup>

### *Diversidad funcional según clases y subclases*

La teoría de los dominios pretende ser válida para cualquier Ig y en el caso del sitio activo no hay duda; pero, tratándose de la fijación del C o de la citofilia, la generalización no es válida para todas las clases de Ig. La exploración de las funciones biológicas de las Ig en relación a su localización según clases y subclases ha revelado las siguientes peculiaridades:

#### FIJACIÓN DEL COMPLEMENTO

Los complejos antígeno-anticuerpo formados por  $IgG_1$ ,  $IgG_2$ ,  $IgG_3$  y por  $IgM$ , fijan el complemento desde C1 a C9; las  $IgG_4$ ,  $IgA$ ,  $IgD$  e  $IgE$  no fijan C. Dado que el dominio  $C_{H2}$  existe en todas las Ig, deben ocurrir diferencias entre los dominios que finalmente son responsables de la reacción con C1q. Edelman sugiere que, en base a la forma en T de las Ig cuando no están combinadas con el antígeno, el extremo-COOH libre de la cadena L, o sea el segmento  $C_L$ , estorba la correcta exposición del dominio  $C_{H2}$  en donde se inicia la fijación del C, pero que al combinarse con el antígeno, las ramas del segmento  $F_{ab}$  pueden extenderse casi 90° y de esa manera quedan expuestos los sitios

Cuadro 4 Inmunoglobulinas humanas: propiedades biológicas

Parámetro	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgA	IgM	IgD	IgE
Anticuerpos	Antitoxinas, Anti-Rh	Neutralizantes Anti- dextranas levanas	Neutralizantes Anti-Rh	Anti- factor VIII	Secre- torios	Bactericidas, autoanti- cuerpos, he- terófilos	Nin- gunos	Reaginas atópicas
Eficiencia aglutinante relativa (µg N)		1.0			2-10	10-25	(?)	0
Eficiencia hemolítica relativa (µg N)		1.0			0.0	5-10	(?)	0
Reactividad con el factor reumatoide					(?)	0	(?)	0
Fijación del C								
Ruta clásica	++	+	+++	0	0	++++	0	0
Ruta corta	++	+	+++	0	+	++++	0	0
Anafilaxia pasiva cutánea	+++	0	+++	+++	0	0	0	0
Receptor de macrófagos	+++	0	+++	+++	0	0	(?)	0
Reactividad con la proteína A	+++	+++	0	+++	0	0	(?)	0
Actividad reagínica	0	0	0	0	0	0	0	+++
Transferencia placentaria	++++	++++	++++	++++	0	0	0	0,±

adecuados para la fijación de C1<sub>q</sub> en el Fc.<sup>17</sup>

Cuando se agregan las IgA de mieloma son capaces de activar la ruta corta de fijación del C, a partir de C3.<sup>18</sup>

#### TRANSPORTE PLACENTARIO

Se trata de un proceso altamente específico mediante el cual las IgG son transferidas con gran selectividad en relación a las otras Ig;<sup>19</sup> hay dudas acerca de la transferencia de IgG<sub>2</sub>, pero la demostración por Virella<sup>20</sup> de una embarazada

con mieloma IgG<sub>2</sub> que dio a luz un producto con la IgG<sub>2</sub> monoclonal en la sangre del cordón, no deja lugar a discusión respecto a su transferencia placentaria.

Gitlin ha encontrado que la IgE puede ser transportada al feto, aunque las cantidades son muy reducidas comparativamente a las IgG.<sup>21</sup>

No hay evidencia de que haya transporte de IgA. Cuando se la encuentra en sangre del cordón se considera que hubo contaminación externa en la manipulación de la muestra o que ocurrió una trans-fusión materno-fetal *in utero*.

Las IgG poseen un receptor capaz de adherirse a la membrana de los macrófagos; sin embargo, las subclases IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub> carecen de esa propiedad que es fundamental para la actividad opsonizante de los anticuerpos.

En el caso de la IgE, la interacción es con los basófilos y con las células cebadas, previa combinación con un antígeno multivalente; el resultado es una alteración en la permeabilidad de la membrana y la liberación de sustancias vasoactivas que al actuar sobre la musculatura lisa de los órganos de choque producen el fenómeno de la anafilaxia.

En la anafilaxia pasiva cutánea las IgG<sub>2</sub> no son capaces de producir los cambios de permeabilidad característicos.

#### REACTIVIDAD CON LA PROTEÍNA A DEL ESTAFILOCOCO

La proteína A del estafilococo dorado reacciona con el fragmento F<sub>c</sub> de las IgG formando un precipitado; las IgG<sub>3</sub> son la excepción a esta capacidad de interacción.<sup>22</sup>

#### REACTIVIDAD CON LOS FACTORES REUMATOIDES

En el caso de los factores reumatoides, o sea, los anticuerpos anti-Ig y en particular los anti-IgG, exhiben una selectividad semejante a la reactividad con la proteína A del estafilococo, esto es, dan pruebas positivas frente a IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>, pero son negativas cuando hay IgG<sub>3</sub>. No se conoce por ahora si el mismo sitio participa en las reacciones frente a la proteína A y a las IgG.

#### SELECTIVIDAD DE LAS ACTIVIDADES DE ANTICUERPOS ESPECÍFICOS

Hay pocos ejemplos de selectividad absoluta de una clase especial de anticuerpo hacia una clase o tipo de Ig y la regla es que la heterogeneidad constituye la característica común. Los niveles de selectividad son:

- a) *Selectividad absoluta:* Las reagentas atópicas se han localizado sólo en la clase de la IgE; las crioaglutininas de algunas anemias hemolíticas parecen estar localizadas únicamente en Ig del tipo *k*.
- b) *Selectividad preferente:* Los anticuerpos anti-Rh pertenecen casi exclusivamente a las subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>; los anticuerpos anti-antígenos somáticos de las enterobacteriáceas son IgM; las antitoxinas bacterianas son IgG; gran parte de los anticuerpos presentes en las secreciones son IgA diméricos y los factores reumatoides son casi siempre IgM.
- c) *Selectividad baja:* Las aglutininas de las bacterias pueden ser IgM, IgG o IgA y la misma distribución muestran los anticuerpos neutralizantes de los virus. Los anticuerpos fijadores del C pueden ser IgM o IgG.

#### *Metabolismo*

Tomando en cuenta la heterogeneidad fisicoquímica y química de las Ig no es de extrañar que muestren grandes diferencias en sus características metabólicas; por otra parte, su distribución en los compartimientos vasculares y la selectividad de algunos anticuerpos en clases o subclases, dan como resultado comportamientos muy dispares en su manejo metabólico.<sup>24</sup>

Cuadro 5 Inmunoglobulinas humanas: características metabólicas

Parámetro	IgG <sub>1</sub>	IgG <sub>2</sub>	IgG <sub>3</sub>	IgG <sub>4</sub>	IgA	IgM	IgD	IgE
Niveles séricos (mg/100 ml)	800	270	100	40	250	140	10	0.05
Distribución	Intravascular (45%) e intersticial				Intravascular (50%) secreciones	Intravascular (80%)	Intravascular (75%)	Intravascular (50%)
Poza metabólica (mg/kg)	1 150				230	49	1.5	0.04
Biosíntesis relativa	1.0				1.0	0.20	0.01	0.001
Catabolismo (% de la poza metabólica degradado por día)	6.0				25	15	35	70
Vida media (días)	22	22	8	22	6	5	2.8	2.4

Si a las IgG se les da un valor convencional de 1.0 para denotar la magnitud de su biosíntesis, las IgA tienen el mismo valor, las IgM resultan con 0.2, las IgD con 0.01 y las IgE tienen un valor relativo de 0.001. Si se considera la fracción de la poza metabólica que se degrada diariamente, los valores son de 6, 25, 11-19, 37 y 70 para las IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, respectivamente. La combinación de los dos factores determina que las vidas medias de las Ig sean mayores para las IgG (22 días) y menos para el resto, *v.gr.*: 6 días para las IgA, 5 para las IgM y menos de 3 para las IgD e IgE.

La distribución intra y extravascular de las IgG y su menor peso molecular las hacen muy vulnerables a las modificaciones en la permeabilidad renal, en tanto que las IgM, de circulación estrictamente intravascular, se ven menos afectadas por trastornos de permeabilidad.

Los niveles en el suero o su vida media en el plasma no son índices fieles del es-

tado funcional de las Ig; en efecto, las IgA, cuya localización en los epitelios y su presencia en las secreciones parece ser fundamental, no pueden examinarse al través de las variaciones en el suero. Las IgE tienen una distribución parecida a las IgA.

#### Contenido en carbohidratos

Las Ig son glucoproteínas cuyo contenido en carbohidratos varía desde 2.9 por ciento en las IgG hasta 12 por ciento en las IgM e IgD, con 7.5 por ciento en las IgA y 10.7 por ciento en las IgE.

La porción de carbohidrato se localiza en el dominio C<sub>H2</sub> de las IgG y se extiende al C<sub>H3</sub> en las IgM; las unidades de monosacáridos son glucosa, galactosa, fucosa y ramnosa, sin que se conozca cuál es la función que desempeñan en la molécula de Ig. Se ha propuesto que son necesarios para el transporte intracelular y su secreción por la célula plasmática.<sup>25</sup>

### *Estimulador tiroideo de larga duración (LATS)*

En el plasma de pacientes con hipertiroidismo existe un factor que libera  $^{131}\text{I}$  del tiroides de ratones que han sido previamente tratados con el isótopo; a diferencia de la hormona estimulante del tiroides de origen hipofisario (HET), el efecto máximo del LATS se alcanza a las 7 horas, *versus* 2-3 horas en el caso de la HET. El factor ha sido identificado como una IgG; la actividad como LATS radica en los fragmentos  $F_{ab}$ , no requiere de complemento, es inactivado por sueros anti-k, anti- $\lambda$  anti- $F_{ab}$ , lo que descarta un posible origen monoclonal. Queda por demostrar que el antígeno con el cual reacciona específicamente sea una estructura presente sólo en la glándula tiroides y aunque hay pruebas que apuntan en esa dirección, no son definitivas.<sup>26</sup>

Parece que es el primer caso de una Ig con actividad relacionada muy de cerca con las acciones hormonales y se especula respecto a las interrelaciones de la HET, el LATS y la intervención del AMP cíclico.<sup>27</sup>

### *Fragmentación in vivo de las inmunoglobulinas*

La producción de una molécula de Ig implica la biosíntesis de las cadenas H y L en polisomas separados, la de los fragmentos de oligosacáridos y el ensamble de las partes individuales; los defectos en la unión de las diversas cadenas llevan a la presencia de productos "anormales" de las cadenas L (proteínas de Bence Jones), o de las cadenas H (enfermedades de cadenas pesadas)<sup>28</sup> o de ambas cadenas, con la producción de Ig incompletas pero con ambas clases de cadenas.

En otras ocasiones ocurren biosíntesis incompletas de una clase de cadena, *v.gr.*: en la amiloidosis, cuyo material característico muestra secuencias borradas del original de las Ig; en la proteína de Deutsch<sup>29</sup> con faltantes en el  $F_a$  y muy probablemente en la llamada  $\beta_1$ -microglobulina,<sup>30</sup> que representa muy posiblemente un dominio con semejanzas a los  $C_L$ ,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  y  $C_{H3}$ .

### REFERENCIAS

1. Haurowitz, F.: *The evolution of selective and instructive theories of antibody formation*. En: *Antibodies*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Col Spring Harbor, 1967, v. 32 p. 559.
2. *Nomenclature for human immunoglobulins*. Bull. W. H. O. 30:447, 1964.
3. Dorrington, K. J. y Tanford, C.: *Molecular size and conformation of immunoglobulins*. En: *Advances in immunology*. Nueva York, Academic Press, 1970, v. 12, p. 333.
4. Haber, E. y Cathou, R. E.: *The three dimensional structure of immunoglobulins*. En: *Immunoglobulins: Cell bound receptors and humoral antibodies*. Amsterdam, North Holland Pub. Co. 1972, v. 26, p. 61.
5. Morrison, S. L. y Koshland, M. E.: *Characterization of the J chain from polymeric immunoglobulins*. Proc. Nat. Acad. Sci. 69:124, 1972.
6. Cebra, J. J.: *Rabbit secretory Ig A: Molecular structure, isolation of its secretory component, and cellular localization of its parts*. The secretory immunologic system. Bethesda, U. S. Department, 1969, p. 29.
7. Putnam, F. W.; Titani, K. y Whitley, E.: *Chemical structure of light chains: amino acid sequence of type K Bence Jones proteins*. Proc. Roy. Soc. Lond. 116:124, 1966.
8. *An extension of the nomenclature for immunoglobulins*. Bull. W. H. O. 41:975, 1969.
9. Solomon, A. y McLaughlin, C. L.: *Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins. II. Immunochemical differentiation and classification of kappa-chains*. J. Exp. Med. 130:1295, 1969.
10. Natvig, J. B. y Kunkel, H. G.: *Human immunoglobulins: classes, subclasses, genetic variants, and idiotypes*. En: *Advances in immunology*. Nueva York, Academic Press, 1973, v. 16, p. 1.
11. *Notation for genetic factors of human immunoglobulins*. Bull. W. H. O. 33:721, 1965.

12. Potter, M.: *Myeloma proteins (M-components) with antibody-like activity*. New Engl. Med. 284:831, 1971.
13. Cohn, M.: *Natural history of the myeloma*. En: *Antibodies*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Col Spring Harbor, 1967 v. 32, p. 211.
14. Edelman, G. M. y Gall, W. E.: *The antibody problem*. Annu. Rev. 38:415, 1969.
15. Kehoe, J. M. y Fougereau, M.: *Immunoglobulin peptide with complement fixing activity*. Nature 214:1212, 1969.
16. Yasmeen, D.; Ellerson, J. R.; Dorrington, K. J. y Painter, R. H.: *Evidence for the domain hypothesis: Location of the site of hypothesis: Location of the site of cytophilic activity toward guinea pig macrophager in the C<sub>H</sub>3 homology region of human immunoglobulin G*. J. Immunol. 110:1706, 1973.
17. Edelman, G. M.: *Antibody structure and molecular immunology*. En: *Immunoglobulins*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 190:5, 1971.
18. Müller Eberhard, H.: *Biochemistry of complement*. En: *Progress in immunology*. First International Congress of Immunology. Nueva York, 1971, p. 553.
19. Gitlin, D.; Kumate, J.; Urrusti, J. y Morales, C.: *The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus*. J. Clin. Invest. 43:1938, 1964.
20. Virella, G.; De Pascale, A. y Lippi, V.: *Placental transfer of a Ig G<sub>2</sub> monoclonal protein*. Experientia 27:324, 1971.
21. Miller, L.; Zapata, R.; Hutchinson, D. L. y Gitlin, D.: *Meternofetal passage of human IgE in the pregnant monkey, mouse, rat and guinea pig*. Fed. Proc. 32:1013, 1973.
22. Kronvall, G.: *Interactions between staphylococcal protein A and  $\gamma$  globulins*. Disertación doctoral. Universidad de Lund, 1971.
23. Gaarder, P. L. y Natvig, J. B.: *Hidden rheumatoid factors reacting with "non a" and other antigens of native autologous Ig G*. J. Immunol. 105:928, 1970.
24. Strober, W.; Blaese, R. M. y Waldmann, T. A.: *Abnormalities of immunoglobulin metabolism*. En: *Plasma protein metabolism. Regulation of synthesis, distribution and degradation*. Tothschild, M. A. y Waldmann, T. (Eds.). Nueva York, Academic Press, 1970, p. 287.
25. Melchers, F. y Knopf, P. M.: *Biosynthesis of the carbohydrate portion of immunoglobulin chains: relation to secretion*. En: *Antibodies*. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. Col Spring Harbor, 1967, v. 32, p. 255.
26. Burke, G.: *The long-acting thyroid stimulator of Graves' disease*. Amer. J. Med. 45:435, 1968.
27. Roitt, I. M. y Doniach, D.: *The long acting thyroid stimulator (LATS) in thyrotoxicosis*. En: *Current problems in immunology*. Westphal, O.; Bock, H. E. Grundmann, E. (Eds.). Nueva York, Springer-Verlag, Berlin, 1969.
28. Terry, W. D. y Ein, D.: *Structural studies of gamma heavy chain disease proteins*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 190:467, 1971.
29. Deutsch, H. F. y Suzuki, T.: *A crystalline  $\gamma^{H1}$  human monoclonal protein with an extensive H chain deletion*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 190:472, 1971.
30. Peterson, P. A.; Cunningham, B. A.; Berggard, I. y Edelman, G. M.:  $\beta_2$ -microglobulin—A free immunoglobulin domain. Proc. Nat. Acad. Sci. 69:1697, 1972.

### III METABOLISMO DE LAS INMUNOGLOBULINAS

DAVID KERSHENOBICH \*

Uno de los avances más importantes para la comprensión de la respuesta inmune ha sido el reconocimiento de que existen cinco moléculas de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE), que difie-

ren tanto en su estructura química como en su función biológica.

Las concentraciones séricas de las diferentes clases de inmunoglobulinas (Ig) reflejan el balance entre su síntesis, su distribución y su catabolismo, teniendo cada una de ellas una vía metabólica particular.

\* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de la Nutrición.

Con el uso de aminoácidos radiactivos, ya sea en perfusión de órganos aislados o en incubación de tejidos o células, se ha demostrado que las Ig se sintetizan en bazo, médula ósea, ganglios linfáticos y pulmón. Además, la IgA se ha encontrado en glándulas mamarias y salivales, en linfocitos humanos y en la mucosa de una variedad de tejidos humanos normales.<sup>1-5</sup>

Se requieren aproximadamente 30 minutos para que el anticuerpo producido a nivel subcelular llegue al líquido extracelular. Las cadenas polipeptídicas de inmunoglobulinas se sintetizan y compartimentalizan en el retículo endoplásmico; posteriormente, se liberan al citoplasma y se les agrega una molécula de carbohidrato. En una fase final, antes de que la inmunoglobulina se secrete, se le une ácido siálico, aunque es posible que adquiera éste en la membrana del aparato de Golgi, inmediatamente antes de difundir a través del citoplasma.

No se conocen aún las cantidades exactas de Ig sintetizadas *de novo*, que se

liberan de las células plasmáticas a los ganglios linfáticos. En el caso de las macroglobulinas, su concentración en los linfáticos periféricos es aproximadamente de  $\frac{1}{16}$  parte de la correspondiente en la sangre, mientras que el resto de las Ig aparecen en los ganglios linfáticos al mismo tiempo que en la circulación portal o hepática y con actividades específicas similares.<sup>6</sup>

En el cuadro 1 se señalan los resultados de diferentes estudios del metabolismo de inmunoglobulinas en adultos humanos normales. Existe una variación considerable en la concentración de las diferentes Ig, que varía de 1 200 mg./100 ml. para IgG, a 0.05 mg./100 ml. para IgE. La poza total tiene, sin embargo, un rango similar para cada una de estas proteínas. La fracción de la poza intravascular catabolizada por día varía de 6.3 por ciento para IgG a 89 por ciento para IgE.

La síntesis de IgG es de 32 mg./kg./día, aproximadamente, bastante similar a la de IgA, pero es casi cinco veces la de

Cuadro 1 Metabolismo normal de inmunoglobulinas

Inmunoglobulinas	No. de estudios	Concentración sérica (mg/ml)	Fracción intravascular (%)	Poza circulante total (mg./Kg)	T $\frac{1}{2}$ (días)	Catabolismo fraccionado (% de la poza intravascular)	Síntesis (mg/Kg/día)	Referencia
IgG	23	12.1	45	494	23	0.067	34	Solomon y col., 1963 <sup>18</sup>
IgG	21	12.6	52	527	19	0.069	36	Andersen, 1964 <sup>19</sup>
IgG	4	9.1	48	.....	20	0.050	32	Kershenobich y col., 1973 <sup>20</sup>
IgM	7	0.93	76	37	5.1	0.187	6.9	Barth y col., 1964 <sup>9</sup>
IgM	4	0.78	.....	35	.....	0.11	4.5	Birke y col., 1967 <sup>9</sup>
IgM	4	0.48	86	.....	4.8	0.18	7.0	Kershenobich y col., 1973 <sup>20</sup>
IgA	12	2.5	42	95	5.8	0.252	24	Strober y col., 1968 <sup>21</sup>
IgD	27	0.023	75	1.1	2.8	0.37	0.4	Rogentine y col., 1966 <sup>22</sup>

IgM, 100 veces la de IgD y alrededor de 2 000 veces la de IgE.

Se ha descrito una serie de factores fisiológicos que regulan la síntesis de Ig. Los órganos linfoides centrales, tales como la *bursa* de Fabricio en los pájaros, son de capital importancia en el desarrollo de las capacidades inmunológicas. Efectivamente, si se evita el desarrollo de la bursa mediante el uso de andrógenos *in ovo*, o bien, si se le extirpa, no se producen células plasmáticas ni centros germinales, ni anticuerpos circulantes. Estos animales pueden tener una ausencia casi completa de Ig en suero.<sup>7, 8</sup>

El factor principal que controla la síntesis de Ig en animales inmunológicamente competentes es la estimulación antigénica. Así por ejemplo, la producción de inmunoglobulinas G, A y M es aproximadamente 30 a 50 veces menor que lo normal en ratones que se desarrollan en un medio libre de gérmenes. En cambio, los ratones hiperinmunizados con hemocianina o que se desarrollan en un medio con cuentas bacterianas elevadas, exhiben una síntesis 5 a 10 veces mayor que lo normal.<sup>9-11</sup>

Otro factor que afecta la síntesis de Ig es la edad de los animales. En efecto, la síntesis de inmunoglobulinas, especialmente de IgG y de IgA, es muy baja en animales recién nacidos. Así por ejemplo, en conejos neonatos es unas 30 veces menor que la de los adultos. Otros factores fisiológicos incluyen al anticuerpo actuando como su propio regulador, así como los factores genéticos propios del individuo. Además, la administración de ciertas drogas, tales como los corticosteroides, el nitrógeno de mostaza y la 6-mercaptopurina, ocasiona una disminución en la síntesis de Ig.<sup>9</sup>

En relación al catabolismo, se conoce que los anticuerpos se destruyen, por lo menos en parte, en el sistema retículo-endotelial, particularmente hígado, pulmones y bazo.

Brambell<sup>12</sup> ha propuesto que la IgG pasa en forma continua a las células mediante un proceso de pinocitosis y que una fracción se pega a los receptores localizados en las paredes de las vesículas (fagosomas), las cuales se unen con los lisosomas y dan origen a los fagolisosomas, donde ocurre la digestión de las Ig no unidas a los receptores. Es decir, únicamente la globulina que se ha pegado a los receptores está protegida de la degradación enzimática y es capaz de regresar a la circulación. Esta misma teoría podría explicar el fenómeno de sensibilización anafiláctica y la transmisión de inmunidad de la madre al feto o al recién nacido.

El aspecto original de esta teoría es el asumir que existen receptores específicos capaces de proteger a los anticuerpos que se les unen e impedir su degradación (probablemente es sólo la fracción  $F_c$  de la inmunoglobulina la que se pega a los receptores). Esta hipótesis podría explicar el que en la aglobulinemia gamma se prolongue considerablemente la vida media de las Ig, asumiendo que prácticamente la mayor parte de las IgG estaría fijada a los receptores y escaparía de la degradación. La teoría no señala sitios específicos de catabolismo ya que éste puede ocurrir en cualquier parte del organismo en donde exista pinocitosis de las proteínas plasmáticas, lo que está de acuerdo con la idea expuesta por McFarlane,<sup>13</sup> de que el catabolismo de las proteínas plasmáticas puede ser un proceso generalizado que puede ocurrir en todas las células endoteliales.

Estudios con perfusión de hígado aislado indican que aproximadamente un 30 por ciento de la IgG se cataboliza en este órgano. Es difícil saber qué tan cercano es este valor a lo que ocurre *in vivo* ya que probablemente el hígado perfundido tiene una reducción en su capacidad funcional; aunque, por otra parte, la proteólisis extracelular debida a la liberación de proteasas durante la perfusión puede también contribuir a aumentar el catabolismo.<sup>14</sup> Aproximadamente siete por ciento del catabolismo diario ocurre en los pulmones; parte en la medula ósea, leucocitos polimorfonucleares, aparato gastrointestinal y riñón.<sup>15, 16</sup>

Entre los factores fisiológicos que regulan el catabolismo de las Ig está su relación con el metabolismo general. Efectivamente, el catabolismo de las Ig está en parte regulado por factores que afectan a otras proteínas y en parte por factores específicos para una o más de las clases de Ig. El grado del metabolismo general influencia el catabolismo de varias proteínas incluyendo a las globulinas gamma y éste probablemente sea el mecanismo responsable de las diferencias observadas en el grado de catabolismo entre diversas especies. Algunos parámetros útiles a este respecto serían el consumo de oxígeno, el peso corporal y otros.<sup>17</sup>

Otro mecanismo a través del cual se puede alterar el catabolismo de las Ig es mediante la administración de esteroides, los cuales se ha demostrado que, además de disminuir la síntesis, dan lugar a hipercatabolismo importante.<sup>17</sup>

Otro factor fisiológico que puede afectar el catabolismo de las Ig es su concentración sérica. A este respecto existen tres patrones diferentes a considerar. En el primero, ejemplificado por IgM e IgE, el

catabolismo fraccionado es independiente de la concentración sérica. De esta manera, el catabolismo fraccionado de IgM es esencialmente igual en sujetos normales que en pacientes con aglobulinemia gamma, que tienen concentraciones reducidas de esta Ig, o que en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, que tienen elevados niveles séricos de Ig. Esta falta de relación entre la concentración sérica de inmunoglobulina y la sobrevida de IgM e IgA implica que una fracción constante de proteína se elimina del plasma por unidad de tiempo, mediante algún mecanismo independiente de la concentración sérica de la proteína.

Otro patrón que puede ocurrir es el de la relación concentración/catabolismo, que se observa en el caso de IgG. En éste, el catabolismo fraccionado varía en proporción directa a la concentración de IgG plasmática. De esta manera, su catabolismo se reduce en forma importante (es decir, aumenta la sobrevida de la proteína) en pacientes que tienen concentraciones séricas bajas de globulina gamma y, por el contrario, cuando aumenta la concentración sérica de IgG, la vida media de la proteína disminuye considerablemente. Este efecto que se observa en el catabolismo de IgG varía por lo tanto con relación a su concentración sérica. La sobrevida de esta inmunoglobulina no se afecta por la concentración de otras Ig o de albúmina en el suero.

Indudablemente, el desarrollo de nuevos métodos de purificación de Ig y de su marcaje con sustancias radiactivas que permitan el estudio de su metabolismo en individuos normales, así como en pacientes con alteraciones inmunológicas, conducirá en el futuro a un mejor entendimiento de la respuesta inmune.

## REFERENCIAS

- Phillips, M. E. y Thorbecke, G. J.: *Serum protein formation of donor type in rat into mouse chimera*. Nature 207:376, 1965.
- Asofsky, R. y Thorbecke, G. J.: *Site of formation of immune globulins and a component of C3. II Production of immunoelectrophoretically identified serum proteins by human and monkey tissues in vitro*. J. Exp. Med. 114:471, 1961.
- Hochwald, G. M.; Jacobson, E. B. y Thorbecke, G. J.:  $^{14}\text{C}$  aminoacid incorporation into transferrin and B<sub>2</sub>A-globulin by ectodermal glands in vitro. Fed. Proc. 23:557, 1964.
- Lawton, A. R.; Asofsky, R. y Mage, R. G.: *Synthesis of secretory IgA in the rabbit. II Production of alpha, light and T chains by in vitro cultures of mammary tissue*. J. Immunol. 104:388, 1970.
- Matsuoka, Y.; Moore, G. E. y Pressman, D.: *Isolation and characterization of IgA produced by an established human lymphocytoid cell line*. J. Immunol. 104:1, 1970.
- Alper, G. A.; Peters, S. H.; Birch, A. G. y Garner, F. H.: *Haptoglobin synthesis. I. In vitro studies of the production of haptoglobin, fibrinogen and  $\gamma$  globulin by the canine liver*. J. Clin. Invest. 44:574, 1965.
- Glick, B.; Chang, T. S. y Jaap, R. G.: *The bursa of Fabricius and antibody production*. Poultry Sci. 35:224, 1956.
- Cooper, M. D.; Peterson, R. D. A.; South, M. A. y Good, R. A.: *The function of the thymus system and the bursa system in the chicken*. J. Exp. Med. 123:75, 1966.
- Bocci, V.: *Metabolism of plasma proteins*. Archivio di Fisiologia 67:315, 1970.
- Bern Kim, Y.; Bradley, S. G. y Watson, D. W.: *Ontogeny of the immune response. I. Development of immunoglobulins in germ free and conventional colostrum-deprived piglets*. J. Immunol. 97:52, 1966.
- Bern Kim, Y.; Bradley, S. G. y Watson, D. W.: *Ontogeny of the immune response. IV. The role of antigen elimination in the true primary immune response in germfree, colostrum piglets*. J. Immunol. 99:320, 1967.
- Brambell, F. W. R.: *The transmission of immunity from mother to young and the catabolism of immunoglobulins*. Lancet 2:1087, 1966.
- McFarlane, A. S.: *Catabolism of plasma proteins*. Lancet 1:131, 1963.
- Cohen, S.: *Gamma globulin metabolism*. Brit. Med. Bull. 19:202, 1963.
- Andersen, S. B.; Glenert, J. y Walleveick, K.: *Gamma globulin turnover and intestinal degradation of gamma globulin in the day*. J. Clin. Invest. 42:1873, 1963.
- Poortmans, J. y Jeanloz, R. W.: *Quantitative immunological determination of 12 plasma proteins excreted in human urine collected before and after exercise*. J. Clin. Invest. 47:386, 1968.
- Waldmann, T. A.; Blaese, R. M. y Strober, W.: *Physiological factors controlling immunoglobulin metabolism*. En: *Plasma protein metabolism*. Nueva York, N. Y. Academic Press, 1970, p. 269.
- Solomon, A.; Waldmann, T. A. y Fahey, J.: *Metabolism of normal 6.6 S gamma globulin in normal subjects and in patients with macroglobulinemia and multiple myeloma*. J. Lab. Clin. Med. 62:1, 1963.
- Andersen, S. B.: *Metabolism of human gamma globulins*. Oxford, Blackwell Ltd. 1964.
- Kershenovich, D.; Guevara, L. y Alarcón-Segovia, D.: *Metabolismo de inmunoglobulinas en hepatopatías crónicas graves*. (En prensa).
- Strober, W.; Wochner, R. D.; Barlow, M. H.; McFarlane, D. E. y Waldham, T. A.: *Immunoglobulin metabolism in ataxia telangiectasia*. J. Clin. Invest. 47:1905, 1968.
- Rogentine, G. N.; Rowe, D. S.; Bradley, J.; Waldmann, T. A. y Fahey, J. L.: *Metabolism of human immunoglobulin D (IgD)*. J. Clin. Invest. 45:1467, 1966.

## IV INMUNODEFICIENCIAS

ROBERTO KRETSCHMER

Hace 20 años, Bruton describió el caso de un joven que padecía infecciones fre-

\* Sección de Inmunología. Departamento de Investigación Científica. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

cuentes y graves y cuyo suero carecía de las entonces recientemente descritas globulinas gamma. Esta descripción marca el inicio de una nueva era en la inmunobiología, que se ha visto enriquecida al paso

de los años con numerosos y fascinantes ejemplos de defectos inmunológicos, cuya comprensión demanda un marco de referencia conceptual. Sin esta referencia lógica, la multitud de síndromes —que además amenaza con aumentar constantemente— se vuelve un caleidoscopio de entidades, ocasionalmente adornadas de algún epónimo curioso. A pesar de su inevitable sabor clínico y anecdótico, no hay que olvidar que algunos de los conceptos fundamentales de la inmunología moderna han emergido precisamente del seno de las inmunodeficiencias.<sup>1</sup>

La descripción detallada de los numerosos síndromes de inmunodeficiencia no tiene como finalidad coleccionar rarezas —que lo son a juzgar por su frecuencia, estimada en *m* caso por cada 100 000 nacimientos— sino la de integrar un esquema biológico operante de los distintos mecanismos de defensa que los organismos superiores utilizan en su adaptación al medio.<sup>2</sup> Por ello es que resulta a veces inevitable mencionar los defectos primarios en la fagocitosis y en el sistema del complemento cuando se habla de deficiencias inmunológicas, aunque estrictamente no lo sean. Sin embargo, la frecuencia relativa de las inmunodeficiencias muestra una cifra extremadamente baja para estas dos últimas entidades, por lo que bien puede dárseles cabida en este capítulo (cuadro 1).<sup>2</sup> Además, si bien los anticuerpos representan las estructuras defensivas más sofisticadas por su enorme diversidad y exquisita especificidad, su expresión biológica se logra amplificando fenómenos más arcaicos e inespecíficos como la inflamación y la fagocitosis, actuando el complemento como enlace en algunos niveles. Para los fines limitados de esta presentación, sin embargo, nos vamos a referir

**Cuadro 1** Frecuencia estimativa de las inmunodeficiencias

Grupo	% del total
Deficiencia de anticuerpos humorales	50-75
Deficiencia combinada (humoral y celular)	10-25
Deficiencia de anticuerpos celulares	5-10
Deficiencia fagocítica	1-2
Deficiencia de complemento	<1

fundamentalmente a defectos en los anticuerpos celulares y/o humorales. La observación retrospectiva de 20 años de estudio de estos experimentos sobre la naturaleza de las inmunodeficiencias, permite destacar los siguientes conceptos de interés general, ya que una descripción detallada de ellas trasciende los objetivos de esta presentación y puede por otra parte obtenerse de revisiones recientes y textos especializados.<sup>2, 3</sup>

I. Ninguno de los numerosos, y con frecuencia genéticamente determinados, síndromes de inmunodeficiencia parece deberse a una alteración en los genes estructurales de las moléculas que intervienen en el fenómeno inmunológico. Si los anticuerpos fueran proteínas de estructura simple, sería conceptualmente plausible postular un defecto en el gene estructural como causa de la aglobulinemia gamma, por ejemplo. Sin embargo, los anticuerpos traducen en su versatílísimo repertorio estructural, la diversidad que la presión evolutiva demanda para que una especie sobreviva. Por lo mismo, una explicación tan sencilla como lo es la pretendida alteración en los genes estructurales, resultó una fantasía transitoria. Las inmunodeficiencias más bien parecen traducir trastornos en la maduración y en el des-

arrollo de las distintas estirpes celulares que intervienen en la función inmunológica.<sup>4</sup> Esto a su vez se antoja simplista si se considera, por otra parte, la llamada enfermedad de cadenas pesadas, entidad en que sí parece existir una importante delección en el gene estructural, o más probablemente en la transcripción del mismo, de una estirpe de inmunoglobulinas, que se manifiesta entre otras cosas por una susceptibilidad anormal a las infecciones, por un mecanismo similar a lo que ocurre en el mieloma. Evidentemente nada es totalmente sencillo en biología y el campo de las inmunodeficiencias no es una excepción.

II. Las inmunodeficiencias sugirieron inicialmente y luego confirmaron, la existencia de una clara dicotomía en la función inmunológica: la inmunidad celular y la inmunidad humoral.<sup>4</sup> Igualmente, fue el estudio histopatológico de estos síndromes el que más contribuyó a la delineación de los compartimientos tisulares y celulares de ambas ramas de la respuesta inmune. Así mismo, de ello emana el crucial concepto de las estirpes celulares T (tímica) y B (bursal o su equivalente), que intervienen en el fenómeno inmunológico. Así, los centros germinativos, la pulpa roja esplénica, las células plasmáticas y los linfocitos pequeños de estirpe B constituyen la orquesta responsable de la inmunidad humoral, madurada y dirigida por la bolsa de Fabricio en las aves o su equivalente en los mamíferos. Por otro lado, la zona cortical profunda o paracortical de los ganglios linfáticos, la pulpa blanca esplénica, los linfocitos efectores y los linfocitos de estirpe T, forman el equipo responsable de la inmunidad celular, el cual es madurado y dirigido por el timo. Este concepto, clave de la inmu-

nobiología moderna, no se hubiera podido integrar sin la información derivada del estudio de las inmunodeficiencias.

III. En estos dos decenios, las inmunodeficiencias se deslindaron en términos simplistas, puramente blancos o negros. Ahora es necesario abandonar este reduccionismo y percatarnos por una parte de la gran complejidad biológica de muchos de estos cuadros, y por otra, proyectar estos conocimientos a entidades menos espectaculares pero mucho más frecuentes. La innegable inmunodeficiencia —preponderantemente del tipo celular— que acompaña a la desnutrición calórico-proteica, es el mejor ejemplo de ello.

IV. Finalmente, al no existir aún un criterio etiológico, genético o histopatológico de estas enfermedades, parece razonable clasificarlas con un criterio funcional, atendiendo a si el defecto abarca exclusivamente a la inmunidad celular (células T), la humoral (células B) o ambas (mixta). La Organización Mundial de la Salud, a través de un comité de expertos, ha propuesto una clasificación operante que se basa precisamente en la existencia de un mínimo de tres compartimientos celulares, a saber: el de las células estaminales, el de las células T y el de las células B. La clasificación propuesta se muestra en el cuadro 2.<sup>5</sup>

Esta clasificación sugiere algunas consideraciones clínicas, patológicas y biológicas de interés. En términos generales, los pacientes afectados en sus células B sufren, y ocasionalmente sucumben a, infecciones por microorganismos piógenos encapsulados (neumococos, estafilococos, estreptococos, meningococos y *Haemophilus influenzae*). Aparentemente, el defecto se resume en una torpeza en la fagocitosis, la facilitación de la cual requiere

Cuadro 2 Clasificación de inmunodeficiencias primarias (Resumen, OMS, 1973)

- Inmunodeficiencias de células B
  - Aglobulinemia gamma infantil ligada al sexo
  - Deficiencias selectivas de inmunoglobulinas
  - Hipoglobulinemia gamma transitoria de la infancia
  - Inmunodeficiencia ligada al sexo, con hiper-IgM
  - Inmunodeficiencia variable
- Inmunodeficiencias de células T
  - Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge)
  - Linfopenia episódica con linfocitotoxina
- Inmunodeficiencias de las células estaminales
  - Inmunodeficiencia con hipoplasia generalizada del tejido hematopoyético
  - Inmunodeficiencia grave combinada:
    - autosómica recesiva
    - ligada al sexo
    - esporádica
- Inmunodeficiencias de células T y B
  - Inmunodeficiencia con normo/hiperglobulinemia gamma
  - Ataxia-telangiectasia
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - Inmunodeficiencia asociada a timoma
  - Inmunodeficiencia asociada a enanismo de miembros cortos

niveles adecuados de anticuerpos y complemento. Además, estos pacientes presentan un alto riesgo de presentar padecimientos de la colágena, especialmente aquellos individuos con deficiencia selectiva de IgA. Es posible que detrás de esta alteración esté un defecto en la depuración de antígenos, similar al defecto de la fagocitosis antes señalado, o bien, lenidad en la discriminación de antígenos en el tubo digestivo por parte de la IgA secretora, que condiciona estos estados inflamatorios no supurativos.

Por otra parte, los pacientes con defectos en la estirpe celular T presentan un riesgo más grande a las infecciones. Predominantemente sufren y frecuentemente sucumben a infecciones virales (citomegalovirus, herpesvirus, viruela [vacuna], varicela y sarampión), por BCG, entero-

patógenos gramnegativos y monilias. Es evidente que una alteración en las células T constituye una lesión mucho más profunda en la integridad de los mecanismos de defensa del huésped que la que representan los defectos en las células B, como lo demuestra el curso aparatoso y frecuentemente fatal de estos pacientes. Otro riesgo serio condicionado por un defecto en las células T, es el de la aparición de neoplasias malignas, linfoides y no linfoides. El mecanismo de este fenómeno podría ser igualmente una torpeza en el manejo de virus oncógenos, o bien, un abatimiento en la función de vigilancia inmunológica contra mutantes neoplásicas. Esta última constituye una de las fronteras más dinámicas de la inmunobiología y se ha visto considerablemente apoyada por observaciones en el campo de las inmunodeficiencias.<sup>6</sup>

Histopatológicamente, los defectos de células T se acompañan de linfopenias absolutas o relativas, así como de escaso desarrollo de tejido linfoide paracortical en los ganglios linfáticos; mientras que en los defectos de células B faltan conspicuamente o están alteradas funcionalmente las células plasmáticas y/o sus precursoras, y el desarrollo de los centros germinativos es paupérrimo. La distinción entre linfocitos T y B en la circulación —antes imposible ya que bajo el microscopio convencional son idénticos— es factible actualmente por medio de técnicas de inmunofluorescencia, formación de rosetas con glóbulos rojos y, elegantemente, por medio del microscopio electrónico de barrido. Este concepto, aparentemente simple, ha abierto nuevas dimensiones operantes en el campo de las inmunodeficiencias.<sup>7</sup> Así, la imagen simplista adoptada en la definición inicial de estos

síndromes, se ve amenazada y no corresponde a la que se nos ofrece en el presente y futuro inmediato. La inmunofluorescencia nos ofrece un ejemplo de esta aparentemente desenfrenada carrera de complejidades: mientras que los pacientes con aglobulinemia gamma ligada al sexo carecen de fluorescencia membranal en sus linfocitos circulantes, algunos pacientes con deficiencia selectiva de IgA muestran fluorescencia anti-IgA normal en sus linfocitos circulantes. Este hecho señala que lo que a primera vista parecían dos ejemplos de una misma categoría (esto es, ausencia de células B), en realidad constituyen dos defectos a niveles funcionales diferentes: falta de células B en el caso de la aglobulinemia gamma infantil ligada al sexo, y un probable defecto en la liberación, que no en las síntesis, de IgA por parte de las células B (alfa) en algunos de los pacientes con deficiencia selectiva de IgA.

Uno de los caminos de investigación más prometedores en el campo de las inmunodeficiencias lo es el hecho ya señalado de que los genes estructurales, o su transcripción, de las moléculas que participan en las distintas funciones inmunológicas, están básicamente intactos. Así lo sugiere el hecho de que no se haya descrito hasta la fecha una deficiencia absoluta de inmunoglobulinas y, por otra parte, el que los pacientes con deficiencia pura de células T (aplasia tímica) muestren una recuperación espontánea gradual de la función de estas células si el tiempo de sobrevida lo permite. Así mismo, si se hibridizan células de médula ósea de pacientes con aglobulinemia gamma con fibroblastos Lesch-Nyhan, las primeras logran sintetizar inmunoglobulinas en forma normal, lo que sugiere que los genes

estructurales de tales proteínas se encuentran intactos, existiendo probablemente un mecanismo represor removible. La posibilidad de una alteración a nivel de los genes reguladores de los niveles séricos de inmunoglobulinas queda desde luego como una alternativa viable; de hecho, la existencia de dichos genes ha sido repetidamente sugerida, sobre todo en el caso de IgE. Resulta de interés señalar que en algunos casos de inmunodeficiencia grave combinada se ha logrado demostrar la deficiencia de una enzima, la adenosina-deaminasa, lo que constituiría un paso más en el proceso de identificación etiológica de estos padecimientos.

El estudio de las inmunodeficiencias probablemente constituye uno de los ejemplos más claros en medicina de cómo el estudio de fenómenos raros y la observación astuta aportan información crítica para la solución de problemas de mayor importancia.<sup>8</sup> Para aquellos que demandan utilitarismo y estricta relación "costos-resultados" en la investigación, anteponiendo la relevancia a la curiosidad, puede ser muy ilustrativa una mirada al campo de las inmunodeficiencias y su notable contribución a la inmunobiología.

Lo que parece irrelevante hoy, bien puede ser crucial en la integración de conceptos fundamentales mañana. La pretensión de inmediata aplicabilidad en la investigación médica puede no ser el único camino para resolver problemas centrales de la salud.

Se insiste constantemente que las inmunodeficiencias se traducen invariablemente como susceptibilidad aumentada a las infecciones. Sin embargo, no puede calificarse sino como irritante la detallada descripción de Fudenberg del caso de una enfermera —que seguramente no vivía en

un ambiente estéril— en la que por casualidad se descubrió una deficiencia casi absoluta de inmunoglobulinas y de inmunidad celular, la cual nunca padeció de infecciones frecuentes o graves.<sup>9</sup> Es obvio que en el campo de la inmunodeficiencia aun hay mucha inmunoignorancia.

## REFERENCIAS

1. Rosen, F. S.: *Defects in immunological development in man*. En: *Ontogeny of acquired immunity*. A Ciba Foundation Symposium. Porter, R. y Knight, J. (Eds.). Amsterdam, Elsevier, 1972.

2. Stiehm, R. y Fulgenitti, V. A.: *Immunologic disorders in infants and children*. Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1973.
3. Good, R. A.; Finstad, J. y Gatti, R. A.: *Bulwarks of bodily defense*. En: *Infectious agents and host reactions*. Mudd, S. (Ed.). Filadelfia, W. B. Saunders Co. 1970.
4. Kretschmer, R. R.: *Inmunodeficiencias*. Rev. Lat. Microbiol. 12:247, 1970.
5. Cooper, M. D.: *Classification of primary immunodeficiencies*. New Engl. J. Med. 288:966, 1973.
6. Allison, A. C.: *Cell mediated immunity and resistance to infection*. WHO, Technical Report Series No. 519. Ginebra, 1973.
7. Moore, E. C. y Meuwissen, H. J.: *Immunologic deficiency disease*. N. Y. State J. Med. 15:2437, 1973.
8. Wedgwood, R. J.: *Immunodeficiency and immunobiology*. Pediatrics 47:801, 1971.
9. Fudenberg, H.: *Primary immunodeficiencies*. Pediatrics 47:927, 1971.

## V EXCESO DE ANTICUERPOS

DONATO ALARCÓN-SEGOVIA \*

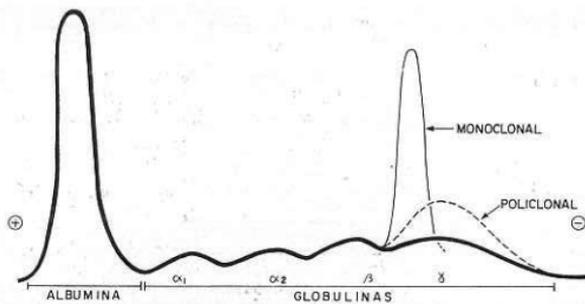
Los niveles séricos de inmunoglobulinas que resultan de la síntesis y el catabolismo de los anticuerpos, pueden encontrarse muy por encima de lo normal cuando la síntesis sea excesiva, sin que lo compense el catabolismo, o cuando éste disminuya considerablemente. De estas dos posibilidades teóricas, la primera, o sea la que implica un aumento en la síntesis, es la que se suele ver en la clínica.

Las hiperglobulinemias gamma pueden ser, por su carácter homogéneo o heterogéneo, monoclonales o policlonales. Las primeras implican que uno solo, o unos cuantos grupos de células de la misma estirpe genética, han proliferado por hi-

perplasia o neoplasia y, siendo funcionalmente activos, producen una inmunoglobulina homogénea, no sólo en cuanto a su fragmento Fc sino también en lo que respecta a sus cadenas ligeras ( $\kappa$  o  $\lambda$ ) y a sus porciones variables del fragmento Fab. En cambio, en las segundas ha habido un aumento en la producción de anticuerpos de más de una línea celular, por lo que aun cuando éstos lo sean a un solo antígeno, pueden ser heterogéneos tanto en su clase como en la composición de las porciones variables de sus moléculas.

En la electroforesis de proteínas (figura 1), las hiperglobulinemias gamma monoclonales formarán un pico de base angosta que ilustra tanto su homogeneidad de migración en el campo eléctrico

\* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

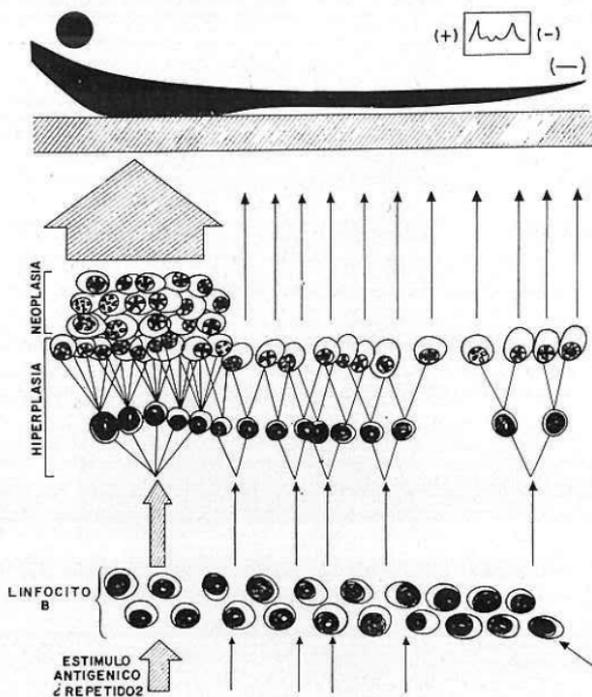


1 Patrones electroforéticos de las proteínas séricas: normal (línea gruesa); en hiperglobulinemia gamma monoclonal (línea delgada), y en hiperglobulinemia gamma policlonal (línea interrumpida).

como su cantidad aumentada. Las hiperglobulinemias gamma policlonales exhibirán una curva más elevada que la curva normal de globulina gamma pero de base igualmente ancha; esto refleja también su cantidad aumentada, pero nos indica

su heterogeneidad de migración en el campo eléctrico.

La inmunolectroforesis nos permite todavía mejor discernimiento, ya que al aprovechar tanto la migración en el campo eléctrico como su precipitación ulterior



2 Alteraciones celulares en la inmunolectroforesis en casos de gammopatía monoclonal.

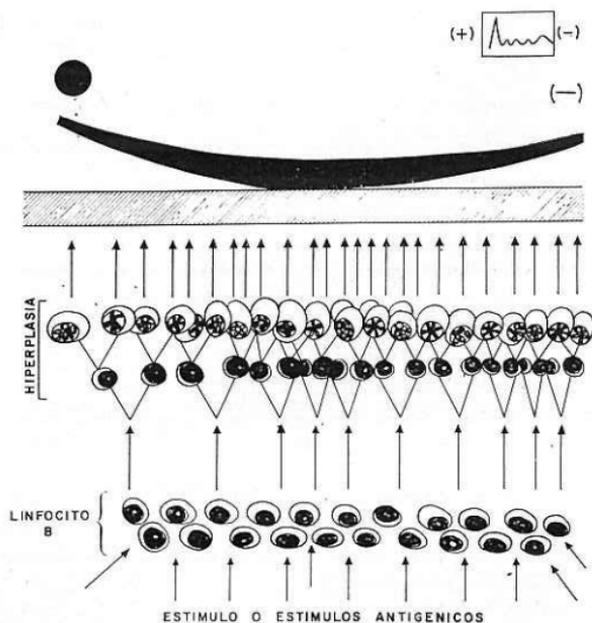
por anticuerpos contra todos los componentes del suero humano, o monoespecífico para alguno de ellos, hace posible detectar una mayor concentración de proteína de migración homogénea en un arco de precipitación indicadora de la presencia de un componente monoclonal.

En la figura 2 se ilustra lo que ocurre a nivel celular en una hiperglobulinemia gamma monoclonal y su repercusión en el arco de inmunoglobulina G de una inmunoelectroforesis. Se especula aquí el que un estímulo antigénico repetitivo sobre un clono de células pueda redundar en hiperplasia primero y neoplasia más tarde, con formación en exceso de una inmunoglobulina homogénea.

En cambio, en la figura 3 se muestra la mecánica celular que lleva a un aumento policlonal de inmunoglobulina, con un arco que no revela aumento de una de sus porciones sino de él en su totalidad.

En clínica, la inmunoelectroforesis permite detectar un componente monoclonal que puede estar escondido en una curva de hiperglobulinemia gamma policlonal estudiada por mera electroforesis, así como definir también cuál es la inmunoglobulina implicada, ya que por electroforesis éstas se agrupan en la región distal de la beta y en toda la de la globulina gamma.

La determinación de que una hiperglobulinemia gamma es mono o policlonal



3 Alteraciones celulares en la inmunoelectroforesis en casos de gammopatía policlonal.

Cuadro 1 Hiperglobulinemia gamma

Monoclonal "maligna" Inmunoglobulina	Padecimiento
IgG	Mieloma G
IgA	Mieloma A
IgD	Mieloma D
IgE	Mieloma E
IgM	Macroglobulinemia de Waldenstrom.
Enfermedad de cadenas pesadas	
gamma	
alpha	
mu	
Enfermedad de cadenas ligeras	

es importante en clínica porque su significado a menudo es radicalmente diferente. Las monoclonales se asocian primordialmente con neoplasias, mientras que las policlonales lo hacen con padecimientos infecciosos, parasitarios o autoinmunes.

La asociación de las hiperglobulinemias gamma monoclonales con neoplasias no es casual, ya que éstas son tumores de células productoras de anticuerpos, generalmente funcionantes (cuadro 1).

A las neoplasias que producen inmunoglobulinas G, A, D o E se les considera como mielomas de sus correspondientes tipos, mientras que a las productoras de IgM se les llama macroglobulinemia de Waldenstrom por los caracteres clínicos de rareza de lesiones osteolíticas y manifestaciones debidas a la mayor concentración de IgM, con su gran peso molecular, que consisten principalmente en trastornos a nivel de microcirculación.

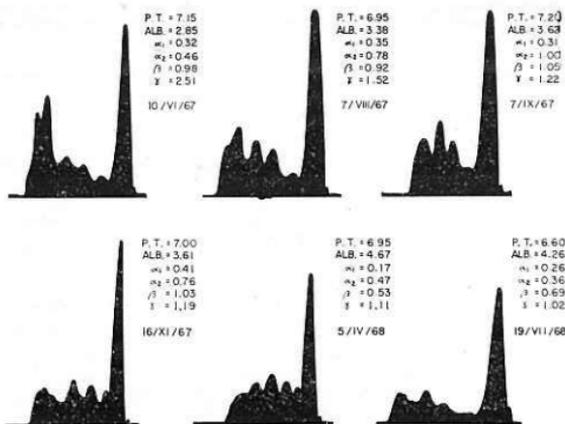
En la resultante molecular de estas neoplasias interviene el grado de diferenciación de las mismas. En el caso de un tumor bien diferenciado, se producirá primordialmente una proteína idéntica a la normal, con formación de pocas cadenas

ligeras sueltas que se manifiestan en la orina como proteína de Bence-Jones. Una mayor indiferenciación neoplásica podrá llevar a la formación de gran cantidad de cadenas ligeras sueltas, que excepcionalmente puede ser exclusiva, o casi exclusiva, causando lo que Williams llama enfermedad de cadenas ligeras, o bien, puede producir poca Ig o no producirla en lo absoluto, ocasionando lo que recientemente se ha descrito como mieloma hiposecretor o no secretor, según sea el caso. Por último, se pueden producir proteínas anormales, que consisten principalmente en cadenas pesadas incompletas (tal vez esto se deba más a un defecto en la información genética para su producción que a la indiferenciación neoplásica), ocasionando lo que se conoce como enfermedad de cadena pesada, que cursa con un cuadro clínico más afín al linfoma que al mieloma mismo. Las cadenas pesadas involucradas en este padecimiento conservan su porción Fc intacta, por lo que se les puede dividir, de acuerdo a la clase de éste, en gamma, mu y alpha. El cuadro clínico de esta última es peculiar porque suele afectar el intestino, a manera de linfoma primario, causando absorción intestinal deficiente. Esta alteración se presenta más frecuentemente en gente del Mediterráneo, particularmente en levantinos.

Hay padecimientos no malignos en los que puede ocurrir hiperglobulinemia gamma monoclonal (cuadro 2). De éstos,

Cuadro 2 Hiperglobulinemia gamma

Monoclonal "benigna"
Asociada a padecimientos diversos
Idiopática —?→ mieloma
Diclonal "maligna"
Diclonal "benigna"



4 Gammopatía biclonal en una paciente con síndrome de Sjögren. Respuesta al tratamiento con esteroides y clorambucil.

los más frecuentes son la hepatitis crónica activa, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren. También hay situaciones en las que se encuentra un componente monoclonal sin que haya enfermedad demostrable y en algunos de estos casos se ha venido a desarrollar un mieloma después de más de diez años.

Tanto en mielomas como en padecimientos no neoplásicos puede haber más

de un componente monoclonal, sea diclonal, tri o tetraclonal, como se observó en la electroforesis practicada a una paciente con síndrome de Sjögren con una gammopatía biclonal, ambos de cuyos componentes monoclonales correspondieron a IgM, pero uno era de cadenas kappa y el otro de lambda, obteniéndose una notable respuesta al tratamiento con esteroides y clorambucil (figura 4).

La hiperglobulinemia gamma policlonal puede ocurrir en muy diversos padeci-

Cuadro 3 Algunos padecimientos en los que se puede encontrar hiperglobulinemia gamma policlonal (concentración de globulina gamma > 2.5 g./100 ml.)

Hepatitis crónica activa
Cirrosis biliar primaria
Síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso generalizado
Artritis reumatoide
Esclerodermia
Polimiositis
Sarcoidosis
Lepra lepromatosa
Tuberculosis
Micosis
Leishmaniasis
Brucelosis
Endocarditis bacteriana
Osteomielitis
Neoplasias

Cuadro 4 Relación entre sí de las tres principales inmunoglobulinas en 143 pacientes tuberculosos

IgG	IgA	IgM	Número	Por ciento
↑	↑	↑	37	26
↑	↑	→	1	0.7
↑	→	↑	76	53
↑	→	→	24	17
→	↑	↑	1	0.7
→	↑	→	0	0
→	→	↑	0	0
→	→	→	4	2.7

↑ = Ig mayor que la media en controles más una desviación estándar.

→ = Ig menor que la media en controles más una desviación estándar.

Cuadro 5 Relación entre sí de las tres principales inmunoglobulinas en 481 sueros de pacientes con lupus eritematoso

IgG	IgA	IgM	Por ciento
↑	↑	↑	2.2
↑	↑	→	1.4
↑	→	↑	10.6
↑	→	→	8.9
→	↑	↑	7.0
→	↑	→	5.1
→	→	→	42.6
→	→	↑	21.8

↑ = Ig mayor que la media en controles más una desviación estándar.

→ = Ig menor que la media en controles más una desviación estándar.

mientos (cuadro 3). Los patrones de elevación de las Ig suelen ser muy variables aun tratándose de un mismo padecimiento, como ocurre en tuberculosis y en lupus eritematoso generalizado (cuadros 4 y 5). Sin embargo en algunas entidades, aumenta preferentemente una inmunoglobulina; así ocurre con la IgG en la hepatitis crónica activa y con la IgM en la cirrosis biliar primaria. No obstante lo anterior, aún no está claro porque ocurre esto ni cuál o cuáles son los anticuerpos que causan estas elevaciones de inmunoglobulinas, si bien lo más probable es que el nivel sérico resulte de la suma algebraica de diversos anticuerpos presentes.

Hasta aquí se ha hecho referencia a situaciones primordialmente; a continuación se revisará brevemente las resultantes. Los aumentos de anticuerpos que se han descrito pueden verse acompañados, paradójicamente, de cierta deficiencia en la capacidad de producirlos contra otros antígenos. Esto ocurre particularmente en las neoplasias productoras de inmunoglobulinas, cuyo antígeno correspondiente

rara vez es demostrable, las cuales aparentemente interfieren con la función de los demás clones de linfocitos B. El sistema inmunológico dependiente del timo o de efectores celulares, también puede ser bloqueado por los mismos anticuerpos, impidiendo su acción, lo que se ha preconizado como mecanismo importante en el desarrollo de neoplasias.

Por último, la presencia misma de macromoléculas puede interferir con la reología adecuada de la sangre a nivel capilar, tanto por su gran tamaño, en caso de IgM, como por su agregación formando dímeros, en el caso de IgG o IgA, causando un síndrome de hiperviscosidad sérica, o bien, porque tengan tendencia a polimerizarse con el frío, como es el caso de las crioglobulinas, ocasionando fenómeno de Raynaud, púrpura y ulceraciones cutáneas con la exposición al frío.

## REFERENCIAS

1. Alarcón Segovia, D. y Fishbein, E.: *Serum immunoglobulins in pulmonary tuberculosis*. Chest 60:133, 1971.
2. Alarcón Segovia, D. y Fishbein, E.: *Serum immunoglobulins in systemic lupus erythematosus*. Clin. Sci. 43:121, 1972.
3. Alarcón Segovia, D.; Fishbein, E.; Abruzzo, J. L. y Heimer, R.: *Serum hyperviscosity in Sjögren's syndrome. Interaction between serum IgG and IgG rheumatoid factor*. Ann. Intern. Med. 80:35, 1974.
4. Edelman, G. M.; Cunningham, B. A.; Gall, W. E.; Golthieb, P. D.; Rutishauser, U. y Waxdal, M. J.: *The covalent structure of an entire G immunoglobulin molecule*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 63:78, 1969.
5. Fahey, J. L.; Barth, W. F. y Solomon, A.: *Serum hyperviscosity syndrome*. J. A. M. A. 192:464, 1965.
6. Franklin, E. C.; Frangione, B. y Cooper, S.: *Heavy chain diseases*. Ann. NY Acad. Sci. 190:457, 1971.
7. Haber, E.: *Homogeneous elicited antibodies: induction, characterization, isolation and structure*. Ann. NY Acad. Sci. 190:285, 1971.
8. Meltzer, M. y Franklin, E.C.: *Cryoglobulinemia — a study of 29 patients*. Amer. J. Med. 40:828, 1966.

9. Sanders, J. H.; Fahey, J. L.; Finegold, I.; Ein, D.; Reisfeld, R. A. y Berard, C.: *Multiple anomalous immunoglobulins. Clinical, structural and cellular studies in three patients.* American Journal of Medicine, 47: 43, 1969.
10. Scharf, M.D. y Laskov, R.: *Synthesis and assembly of immunoglobulin polypeptide chains.* Progr. Allergy 14:37, 1970.
11. Seligman, M.; Mihaesco, E. y Frangione, B.: *Studies on alpha chain disease.* Ann. NY Acad. Sci. 190:487, 1971.

A partir de su próximo volumen 108, GACETA MEDICA DE MEXICO únicamente aceptará trabajos cuya presentación se ajuste en todos sus aspectos a lo que está señalado en el reglamento respectivo. Las instrucciones correspondientes aparecerán en el No. 1 de ése y todos los subsecuentes volúmenes de la revista.