



Subclases de IgG: patologías asociadas

 12 min.



En este trabajo las Dras. Santillán y Osatinsky del Laboratorio Manlab nos presentan una revisión sobre las subclases de inmunoglobulinas G (IgG) y las patologías asociadas. En particular hacen referencia a

la IgG4 y su uso como biomarcador predictivo de pancreatitis autoinmune tipo I. Destacan la importancia de la cuantificación de las subclases de IgG ya que esto puede orientar al médico a un diagnóstico certero.



Santillán S. *, Osatinsky R. **

*Bioquímica Área Inmunología,
**Consultora y Jefa Área Proteínas.-
MANLAB, Diagnóstico Médico y Genómico



E-mail:
silvana.santillan@genesis-manlab.com.ar

BIO-RAD

Control de Calidad

Unity Real Time™ Quality Control

Controles valorados y no valorados.
Controles liofilizados y líquidos.
Multiparamétricos y especialidades.
Software Unity Web/Unity Real Time.
Informes interlaboratorios mensuales.
Control de calidad interno y externo.

- Inmunología
- Endocrinología
- Inmunosupresores
- Fertilidad
- Gases en Sangre
- Anemia
- Marcadores Óseos
- Drogas Terapéuticas
- Química Clínica
- Urianálisis
- Lípidos
- Hematología
- Reticulocitos
- Eritrosedimentación
- Torch
- Pediatría
- Etanol/Amonio
- Marcadores Cardíacos
- Isoenzimas
- Homocisteína
- Proteínas
- Factor Reumatoide
- Líquido Cefalorraquídeo
- Diabetes
- Hemoglobina Glicosilada
- Marcadores Tumorales
- Toxicología
- Marcadores de Hipertensión
- Compuestos Volátiles
- Metales en Orina
- Catecolaminas
- Coagulación y Hemostasia
- Paneles de Seroconversión
- Autoinmunidad

BIODIAGNOSTICO

Biodiagnostico S.A.

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" - C1107APB - Buenos Aires - Argentina - Tel./Fax: (+54 11) 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar - www.biodiagnostico.com.ar



Introducción

Las moléculas de anticuerpos son proteínas, por lo tanto, pueden ser inmunógenas. Todas las moléculas de anticuerpo comparten las mismas características estructurales básicas, pero tienen una variabilidad importante en las regiones que se unen a los antígenos. Se piensa que hay un millón o más de moléculas de anticuerpos diferentes en cada individuo, cada una de las cuales presenta secuencias únicas de aminoácidos en su sitio de unión con el antígeno.

Tienen una estructura básica simétrica compuesta por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas livianas idénticas. Tanto las cadenas pesadas como las livianas constan de regiones variables amino-terminales, que son las que reconocen el antígeno; y regiones constantes carboxi-terminales. Las regiones constantes de las cadenas pesadas son las que median las funciones efectoras.

Las moléculas de anticuerpos se pueden dividir en distintas clases y subclases, debido a las diferencias en la estructura de las regiones constantes de las cadenas pesadas. En el ser humano la IgG se subdivide en subclases muy relacionadas: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4.



Subclases de IgG

Clasificación	Concentración	Vida media	% +/-
IgG1	.. 4.2 – 13 g/L	21 días	60 %
IgG2	.. 1.2 – 7.5 g/L	21 días	30 %
IgG3	.. 0.4 – 1.3 g/L	7 días	4 %
IgG4	.. 0.01 – 2.9 g/L	21 días	6 %

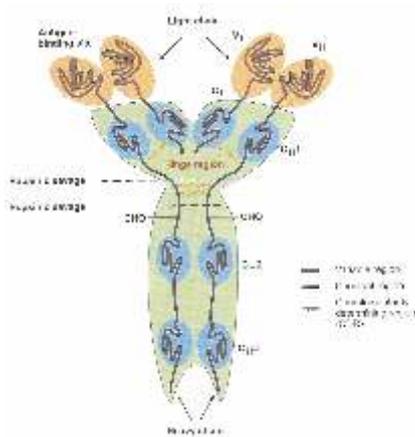
Las moléculas de anticuerpos son flexibles, lo que les permite unirse a diferentes estructuras antigénicas. Esta flexibilidad está localizada en la zona de la bisagra.

La IgG constituye casi el 80% del total de las inmunoglobulinas (Igs). Las inmunodeficiencias afectan selectivamente a uno o varios isotipos de Igs. Se han descrito deficiencias selectivas de subclases de IgG, donde las concentra-

ciones séricas de la IgG total son normales, pero la de una o más subclases son subnormales. La deficiencia de IgG3 es la más común en adultos y la de IgG2, asociada a la deficiencia de IgA en niños. Algunos individuos con éstas deficiencias tienen infecciones bacterianas recurrentes, pero otras no presentan ningún problema clínico. Las deficiencias selectivas de subclases de IgG suelen deberse a una diferenciación anormal de los linfocitos B y raramente a eliminaciones homocigóticas de los genes de la región constante.



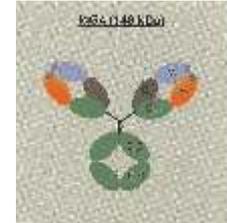
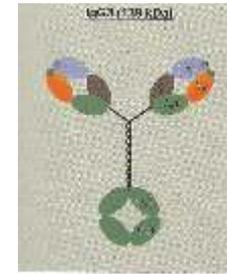
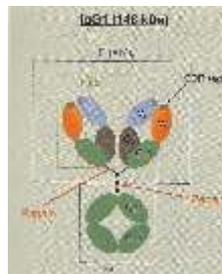
Estructura de la IgG



Human Blood Serum Proteins.- Wiley and Sons Ltd. -2008



Estructura de las subclases de la IgG



Human Blood Serum Proteins.- Wiley and Sons Ltd. -2008

Subclase IgG4 de la Inmunoglobulina G

La IgG4, es una de las subclases de IgG que se encuentra en menor concentración en individuos sanos (3 al 6 % de la IgG total). Se considera que su elevación asociada a determinadas patologías actúa en forma protectora, como en el caso de las manifestaciones inflamatorias en el transcurso de algunas parasitosis y en la inmunoterapia alérgeno-específica. También suele estar asociada con los efectos patogénicos directos, como en el péngfigo.

Estudios realizados a partir de 2001, reportan elevación de los valores de IgG4 durante la pancreatitis esclerosante (o "autoinmune"). Valores por encima de 1.35 g/L, pueden ser considerados como un marcador predictivo de pancreatitis autoinmune (AIP) tipo I. Dato aceptado en la literatura para diferenciarlo del cáncer pancreático.



Patologías asociadas a IgG4 elevadas

Cáncer	Pancreatic adenocarcinoma Bile duct cancer/choledangiocarcinoma Intraductal papillary mucinous neoplasm Squamous liposarcoma/mesothelioma Angiosarcoma/sarcoma
Autoimmune diseases	Autoimmune hepatitis Rheumatoid arthritis Sjogren's syndrome Scleritis/scleroderma Tularemia/dermatocyclophora
ANCA related vasculitis	Churg Strauss syndrome Microscopic polyangiitis Unspecified



Ayudando a las
personas a vivir
saludablemente

BD Vacutainer®

Solución integral al
alcance de su laboratorio.



BD Diagnostic Systems

Calidad, confiabilidad y servicio en
las soluciones de la microbiología.



BD Biosciences

Excelencia en herramientas
para investigación y diagnóstico.



Contáctenos al:

e-mail: crc_argentina@bd.com - tel: 0800 444 55BD (23) - www.bd.com

Infectious	Neoviral infections Systemic infections Viral infections
Others	Multicentric Castleman's disease ¹ Atypical histiocytosis (Sarcoid, pneumocystis, and hyaline vasculitis associated) Chronic hepatitis Drug reactions Eosinophilic asthma Eosinophilic pulmonary and fibroinflammatory lung pathogenesis Primary sclerosing cholangitis Chronic nodular interstitial disease pattern Scleritis disease Eosinophilic

International J Rheumatol 2012; (7):1-6.

Las enfermedades relacionadas a IgG4 (IgG4-RD), se caracterizan por presentar uno o varios órganos involucrados con procesos fibro-inflamatorios, que presentan tumefacción y hallazgos histopatológicos típicos. Los valores de IgG4 por encima de 1.35 g/L, constituyen un importante biomarcador de enfermedad y de criterio diagnóstico.

Los estudios epidemiológicos de IgG4-RD son escasos. La mayoría de los pacientes estudiados son mayores de 50 años y de sexo masculino. La verdadera prevalencia e incidencia es desconocida. Los trabajos más conocidos son los realizados en Japón y en los Estados Unidos.



Órganos involucrados en patologías relacionadas con elevación de IgG4

▶ Pancreas
▶ Bile duct
▶ Liver
▶ Gastrointestinal tract
▶ Salivary and lacrimal glands
▶ Orbit
▶ Retroperitoneum and mesentery
▶ Aorta
▶ Thyroid
▶ Lung
▶ Kidneys
▶ Breast
▶ Skin
▶ Pituitary gland
▶ Meninges
▶ Prostate
▶ Lymph nodes
▶ Pericardium

J Clin Pathol 2012; (65): 963-969

La nomenclatura y criterios diagnósticos empleados para definir éstas enfermedades, se continúan desarrollando. En un Consenso de Especialistas realizado en Boston en 2012 se decidió adoptar el término "IgG4-related disease" (IgG4-RD) que incluye a una serie de manifestaciones sistémicas.

Las manifestaciones clínicas de las IgG4-RD son variables, dependiendo de la actividad de la enfermedad y del órgano involucrado. Algunos pacientes son asintomáticos o con anomalías detectadas en forma ocasional al realizarse estudios radiológicos, bioquímicos o inmunológicos. Otros, en cambio, pueden requerir una atención y tratamiento urgente para prevenir la disfunción orgánica y/o un daño permanente. Al momento en que se realiza el diagnóstico puede predecirse su evolución en meses o años. Un 40% de los pacientes diagnosticados refieren historia de alergias, atopías, eczemas, asma o sinusitis crónica.

Una concentración elevada de IgG4 aislada del contexto clínico, no constituye diagnóstico. En el 70–80% de los pacientes se observa una elevación policlonal de IgG4, un 5% de individuos sanos también la presentan. Un 20–30% de pacientes suelen tener valores normales; dato que no los excluyen del diagnóstico.

La sensibilidad y especificidad de los valores séricos de IgG4 en el diagnóstico, varía del 68% al 95% y del 80% al 90% respectivamente.

Elevación de la IgE sérica, eosinofilia periférica, eritrosedimentación acelerada, proteína C reactiva aumentada, pueden estar asociadas pero son inespecíficas y no se las considera como marcadores diagnósticos.

Estudios realizados por Khosroshahi y colaboradores en 2010 en pacientes que presentaban enfermedades sistémicas relacionadas con IgG4 (IgG4-RSD), mostraron una respuesta incompleta al tratamiento con glucocorticoides y drogas antirreumáticas tradicionales que modificaban la enfermedad (DMARDs). La depleción de linfocitos B es una estrategia terapéutica conocida como efectiva en el pénfigo vulgaris. Los estudios consistieron

en medir la concentración de las inmunoglobulinas y de la IgG total y todas las subclases, previo y posterior al tratamiento con prednisona y DMARDs. Se observó únicamente descenso de la IgG4; que es muy pronunciado.

Entidades reconocidas como manifestaciones de enfermedades relacionadas con elevación de IgG4

Original terminology	Organ target
Autoimmune pancreatitis	Pancreas
Sclerosing cholangitis	Bile duct
Mikulicz's syndrome	Salivary and lacrimal glands
Waldenström's disease	Salivary and lacrimal glands
Meibom's disease	Thyroid
Sclerosing thyroiditis	Thyroid
Orbital disease	Orbit
Mediastinal disease	Mediastinum
Chronic sclerosing sialitis	Aorta
Chronic sclerosing dacryoadenitis	Accessory aorta
Chronic sclerosing dacryoadenitis	Orbital disease
Polysplasia (splenic atrophy) disease	Clonal, monoclonal IgG4 clones
Multiple sclerosis	Clonal, oligoclonal IgG4, intrathecal, monoclonal and oligoclonal
Multiple myeloma	Clonal

(Adaptadas de Khosroshahi y Stone.-Curr Opin Rheumatol.-2011;(23): 57–66.)

Las enfermedades asociadas a IgG4 (IgG4-RD) están evolucionando en forma continua, y pueden potenciar una patología multi-sistémica, con variadas formas de presentación. El reconocimiento de estas enfermedades es fundamental ya que permiten diferenciarla de formas malignas e implementar un rápido tratamiento, que responden en forma muy satisfactoria.

Conclusiones

Es evidente que siempre que se mencionaban a las subclases de IgG, el pensamiento se orientaba hacia las inmunodeficiencias, o se asociaban a las enfermedades alérgicas, casi todas ellas relacionadas con los aumentos de IgE.

Revisando la bibliografía de los últimos años referidos a éste tema nos encontramos con novedades importantes, a una pequeña parte de las cuales hacemos referencia en éste artículo. Al mismo tiempo que nos ofrecen la posibilidad de tener un biomarcador para una patología determinada, de alcance al laboratorio clínico. Como todos sabemos una sola determinación nunca hace diagnóstico, pero es de gran utilidad; considerando que

en algunas ocasiones al solicitar "cuantificación de las subclases de IgG", los resultados puedan orientar al médico a un diagnóstico certero.

En nuestro laboratorio las determinaciones de las subclases de IgG se realizan desde hace varios años en placas de cuantificación de IDR de la marca "The Binding Site", reconocidas internacionalmente, con los controles correspondientes. Con la adquisición del Nefelómetro BN Prospect, de Siemens, éstas determinaciones se llevan a cabo en dicho equipo. La nefelometría es considerada por los Consensos Internacionales como el "Estandar de Oro" para las cuantificaciones de proteínas, sobre todo de aquellas que en los individuos sanos se encuentran baja concentración.



MANLAB®

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

Bibliografía consultada

- 1- Armenaka M, Grizzanti J, Rosenstreich DL. Serum immunoglobulins and IgG subclass levels in adults with chronic sinusitis: evidence for decreased IgG3 levels. *Ann Allergy*. 1994; 72 (6): 507-14.
- 2- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22 (1): 21-30.
- 3- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol*. 2012; 22 (1): 1-14.
- 4- Yamamoto M, Takahashi H, Hasebe K, Suzuki C, Naishiro Y, Hayashi T, et al. The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome-expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48 (7): 860-2.
- 5- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001; 344 (10): 732-8.
- 6- Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, Daniel L and Schleinitz N. *Int J Rheumatol*. 2012; Article ID 602809.
- 7- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22 (1): 21-30.
- 8- Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from

- rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol*. 2012; 22 (3): 419-25.
- 9- Sah RP and Chari ST. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23 (1), 108-13.
 - 10- Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, et al. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. *Clin Chim Acta*. 2009; 408 (1-2): 25-8.
 - 11- Tabata T, Kamisawa K, Takuma K, et al. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease. *Intern Med*. 2011; 50 (2): 69-75.
 - 12- Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012; 22 (3): 414-8.
 - 13- Ryu JH, Sekiguchi H and Yi ES. Pulmonary manifestations of IgG4 related sclerosing disease. *Eur Respir J*. 2012; 39 (1): 180-6.
 - 14- Liu H and May K. Disulfide bond structures of IgG molecules: Structural variations, chemical modifications and possible impacts to stability and biological function. *MAbs*. 2012; 4 (1): 17-23.
 - 15- Saeki T, Saito A, Hiura T, Yamazaki H, Emura I, Ueno M, Miyamura S and Gejyo F. Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4: IgG4-related systemic disease. *Intern Med*. 2006; 45 (3): 163-7.

DIAGNOS MED S.R.L.

Conesa 859 (C1426AQR) CABA
Tel. 011 4552-2929 (Rot.) - Fax 011 4551-5296
info@diagnosmed.com - www.diagnosmed.com



www.diasource-diagnostics.com



- 1,25(OH) 2 Vitamina D, RIA CT
- 25 (OH) Vitamina D total (D2 + D3) elisa y próximamente ria fase sólida
- 25 (OH) Vitamina D3 ria fase sólida

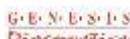
full spectrum cell analysis
eBioscience® Immunoassays
www.ebioscience.com

We have your solution...
Bead-Based Multiplexing

- FlowCytomix™ Multiple Analyte Detection System Comprehensive, Validated ELISA
- Platinum ELISA Kits
- Instant ELISA® Kits
- High Sensitivity ELISA Kits Coat-It-Yourself ELISA Products
- Ready-SET-Go!® ELISA Sets
- Ready-SET-Go!® ELISPOT
- ELISA Antibodies & Recombinants
- Cytokine elisa kits Th 17 Cell products.



www.diazyme.com



www.elisa.co.uk



www.molecularmd.com



www.biovision.com



www.insitus.com



www.alpco.com



www.salimetrics.com



www.quidel.com



www.rsrlltd.com



www.bendermedsystems.com



www.raybiotech.com