

INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E INMUNOLOGIA

## **Evaluación de la inmunidad celular en pacientes con alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas séricas**

Por:

MARIA NILA SANTOS LAGRESA\*, BENITO BERNAL\*\*, CARLOS CRUZ SOTOLONGO\*\*\*,  
GLORIA INCLAN\*, LUZ MIREYA MORERA\*\*\*\* y JOSE MANUEL BALLESTER\*\*\*\*\*

Santos Lagresa, M. N. y otros. *Evaluación de la inmunidad celular en pacientes con alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas séricas*. Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Se realizó la evaluación de los linfocitos T en 57 niños que asistían a la consulta de inmunodeficiencia primaria del IHI. Se dividieron los niños en tres grupos de acuerdo con el défi-

---

\* Especialista de I grado en inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología.

\*\* Especialista de I grado en pediatría. Jefe de la sección de inmunología clínica del Instituto de Hematología e Inmunología.

\*\*\* Licenciado en Biología. Investigador auxiliar. Departamento de inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología.

\*\*\*\* Licenciada en Bioquímica. Departamento de inmunología. Instituto de Hematología e Inmunología.

\*\*\*\*\* Especialista de I grado en Hematología. Profesor Titular. Investigador Titular. Jefe del departamento de inmunología del Instituto de Hematología e Inmunología.

cit selectivo del IgA, IgG e IgM. Se encontraron valores de linfocitos T evaluados a través de la roseta espontánea significativamente disminuidos en los tres grupos. Se halló sustancialmente disminuida la actividad funcional de estas células en respuesta a mitógenos (citoheмоaglutinina), en comparación con el grupo control en los déficits de IgG e IgA.

## INTRODUCCION

Es conocido el requerimiento de la cooperación entre linfocitos T, B y el macrófago para la síntesis de inmunoglobulinas.<sup>1-3</sup> Las alteraciones en la función de regulación del linfocito T pueden producir trastornos autoinmunes, déficit en los niveles de inmunoglobulinas y procesos atópicos.<sup>4</sup> No todas las clases de inmunoglobulinas dependen en la misma medida del linfocito T para que se produzca una síntesis adecuada; se admite timoindependencia para la IgM y dependencia tímica para la IgE, IgA e IgG, lo cual ha sido bien fundamentado en ratones y aves.<sup>5,6</sup> Se han realizado estudios en humanos de deficiencia de IgA y se ha encontrado disminución en el número de linfocitos T circulantes<sup>7</sup> y una baja liberación de interferón por estas células en respuesta a mitógenos<sup>8</sup> y trastornos en la diferenciación del linfocito B a célula plasmática.

En las deficiencias selectivas de IgG e IgM se han realizado pocos estudios en humanos. *Oxelius V. A.*<sup>9</sup> (1974) comunica una baja respuesta a la fitohemaglutinina (PHA). En los déficits de IgM no se han encontrado alteraciones en la inmunidad celular. Los déficits primarios de IgM son poco frecuentes y casi siempre secundarios a procesos atópicos, uremia, enfermedad celíaca, procesos linfoproliferativos, anemias hemolíticas o tratamiento con inmunosupresores.<sup>10</sup>

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento de las alteraciones de la población de linfocitos T en los déficits de inmunoglobulinas IgA, IgG o IgM, nos propusimos la evaluación de los linfocitos T a través de la roseta espontánea (RE) para cuantificar la población y la actividad funcional de estas células por la respuesta a mitógeno.

## MATERIAL Y METODO

Se realizó el estudio en 57 niños que asistían a la consulta de inmunodeficiencias de nuestra institución en los años comprendidos entre 1975-1978, cuyas edades fluctuaban de un mes a 14 años; los mismos no habían recibido tratamiento en el momento del estudio. Los síntomas predominantes en los casos evaluados fueron los correspondientes a infecciones respiratorias y gastrointestinales. Los pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo con el déficit selectivo de IgA, IgG o IgM evaluado, mediante la utilización de la técnica de cuantificación por inmunodifusión radial simple descrita por *Mancini*;<sup>11</sup> se utilizaron placas de cuantificación de la Hyland, EE.UU.

Los parámetros de la inmunidad celular evaluados fueron la cuantificación de linfocitos T a través de la técnica de la RE<sup>12</sup> y la actividad funcional de estas células en respuesta a la PHA.<sup>13</sup>

Como criterio de normalidad, se aplicó el establecido en nuestra institución a partir de grupos de individuos sanos para las edades de: 1, 3, 6 y 12 meses y 2, 5, 16 y 20 años.<sup>14</sup>

El análisis estadístico se realizó mediante la comparación de las medias muestrales, y se utilizó la t de Student. El nivel de significación estadístico empleado en todos los casos fue de  $p \geq 0.01$ .

#### RESULTADOS

La distribución de los pacientes evaluados de acuerdo con el déficit de inmunoglobulina con respecto a la edad, mostró que la edad más frecuente de aparición de déficit de IgA fue entre 6 meses y 5 años y la IgG entre 2 y 5 años. Los déficits de IgM estuvieron distribuidos entre 6 meses y 14 años (gráficos 1-3).

En el cuadro se dan los resultados obtenidos en los parámetros celulares en los diferentes grupos evaluados.

Gráfico 1

NIVELES DE IgA EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS. EL AREA SOMBREADA REPRESENTA LA VARIACION DE LOS NIVELES DE IgA CON LA EDAD EN INDIVIDUOS SANOS

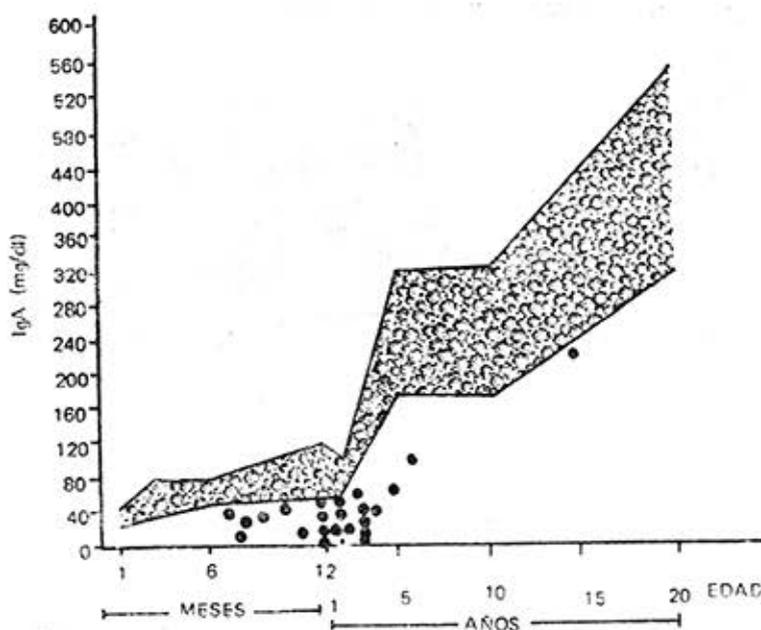


Gráfico 2

NIVELES DE IgG EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS. EL AREA SOMBREADA REPRESENTA LA VARIACION DE LOS NIVELES DE IgG CON LA EDAD EN INDIVIDUOS SANOS

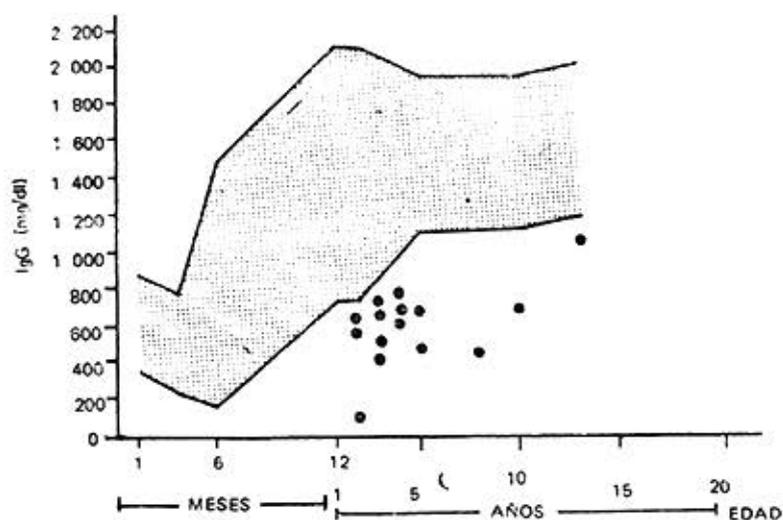
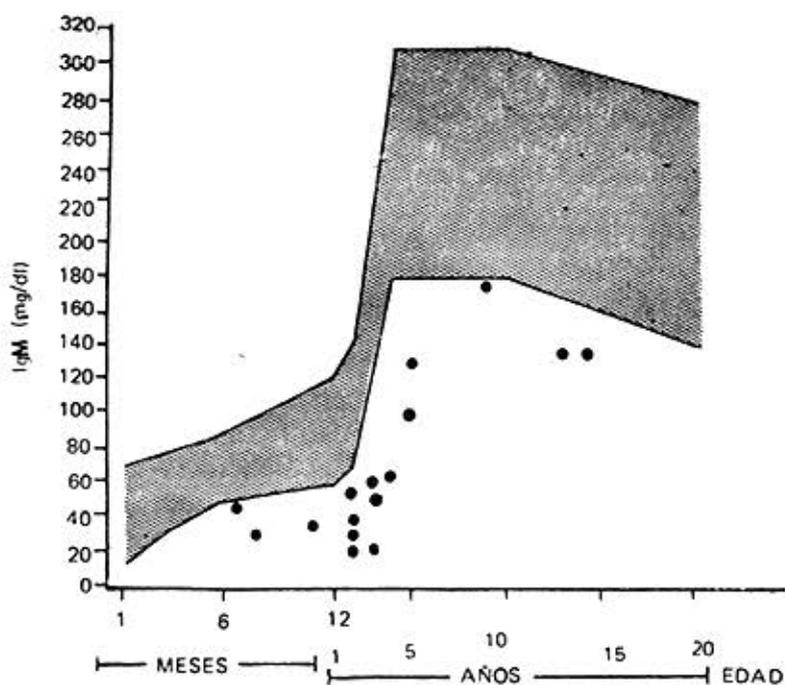


Gráfico 3

NIVELES DE IgM EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS. EL AREA SOMBREADA REPRESENTA LA VARIACION DE LOS NIVELES DE IgM CON LA EDAD EN INDIVIDUOS SANOS



## CUADRO

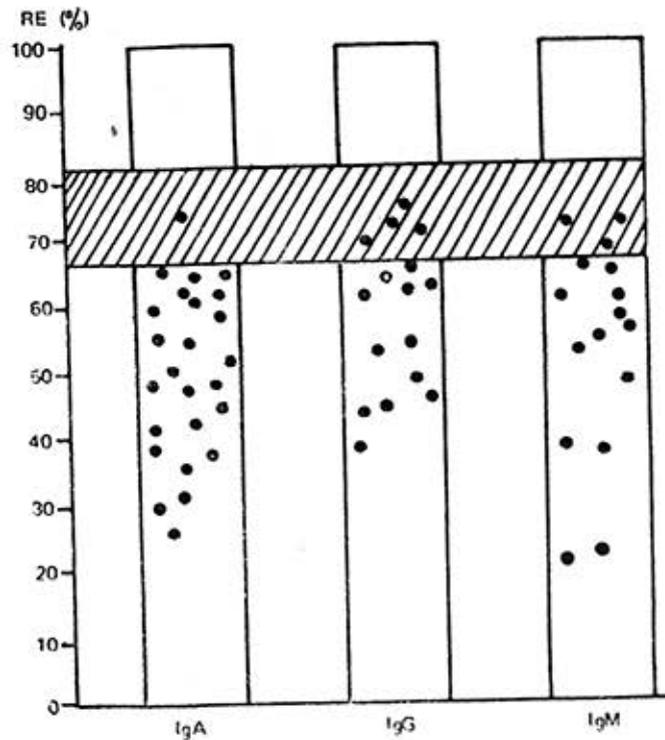
VALORES OBTENIDOS DE ROSETA ESPONTANEA (RE) Y TRANSFORMACION BLASTICA CON FITOHEMAGLUTININA (PHA) EN LOS GRUPOS EVALUADOS EN COMPARACION CON LOS CONTROLES NORMALES

| Deficiencia | N  | RE (%)<br>$\bar{x}$ | DS    | n  | TB (PHA) %<br>$\bar{x}$ | DS    |
|-------------|----|---------------------|-------|----|-------------------------|-------|
| IgA         | 25 | 50,56*              | 12,92 | 25 | 33,68*                  | 10,05 |
| IgG         | 16 | 58,56*              | 12,14 | 16 | 33,25*                  | 11,90 |
| IgM         | 16 | 53,81*              | 15,76 | 16 | 46,8                    | 12,10 |
| Controles   | 37 | 73,86               | 6,83  | 28 | 45                      | 6     |

\* Diferencia estadísticamente significativa  $p \geq 0,01$ .

**Gráfico 4**

VALORES DE ROSETA ESPONTANEA (%) EN LOS PACIENTES CON DEFICITS DE IgG, IgA o IgM

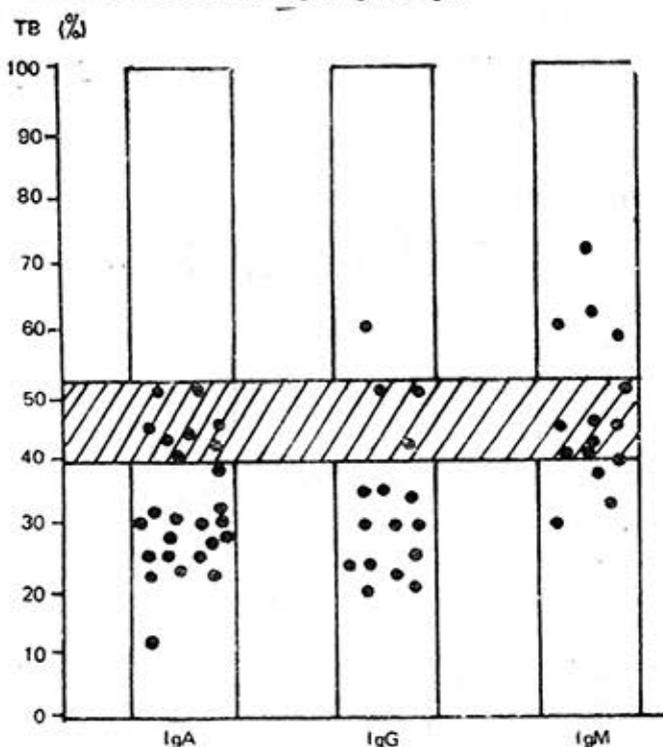


Se encontraron valores de RE significativamente disminuidos ( $p < 0,001$ ) en los tres grupos estudiados (gráfico 4).

La respuesta a la PHA se encontró significativamente disminuida en comparación con el grupo control en los grupos con déficits de IgG e IgA ( $p < 0,01$ ) (gráfico 5).

Gráfico 5

POR CIENTOS DE BLASTOS OBTENIDOS EN RESPUESTA A LA FITOHEMAGLUTININA (PHA) EN LOS PACIENTES CON DEFICITS DE INMUNOGLOBULINAS IgG, IgA e IgM



#### DISCUSION

Nuestros resultados en los déficits de IgG e IgA están de acuerdo con lo informado por otros autores y se corresponden con la timodependencia señalada en otras especies para la síntesis de estas inmunoglobulinas.<sup>7-10,14-17</sup>

Los bajos porcentajes de linfocitos T en sangre periférica en el déficit de IgM no están descritos, por lo que creemos que debe profundizarse

en el estudio de esta población de linfocitos en nuestros pacientes a través del uso de heteroantisueros y antisueros monoclonales o ambos, con el fin de evaluar la posibilidad de bloqueo del receptor de RE en estos pacientes por factores inhibidores del suero.

Los niveles de inmunoglobulinas de los controles se corresponden con los comunicados por otros autores en otras poblaciones,<sup>2</sup> excepto para las edades de 1-2 años para la IgG e IgM, lo que pudiera explicarse por la alta frecuencia de estímulos antigénicos (inmunizaciones, parasitismo e infecciones bacterianas) presentes en esas edades en países tropicales como el nuestro.

Pensamos que nuestro estudio aporta resultados útiles para la evaluación inmunológica de nuestros pacientes, al igual que constituye el punto de partida de otras investigaciones para la profundización de los mecanismos de regulación de la síntesis de inmunoglobulinas en las inmunodeficiencias primarias.

#### SUMMARY

Santos Lagresa, M. N. et al. *Evaluation of cell immunity in patients with alterations of serum immunoglobulin levels.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Evaluation of T lymphocytes was performed to 57 children attending to primary immunodeficiency outpatient service at the Institute of Hematology and Immunology. The children were clustered into three groups according to IgA, IgG, and IgM selective deficit. Values of T lymphocytes evaluated through spontaneous rosette were found significantly decreased within the three groups. In response to mitogens (cytohemagglutinin) functional activity of these cells were found substantially decreased in IgG and IgA deficits when compared with the control group.

#### RÉSUMÉ

Santos Lagresa, M. N. et al. *Evaluation de l'immunité cellulaire chez des patients ayant des altérations dans les taux d'immunoglobulines sériques.* Rev Cub Ped 56: 1, 1984.

Il a été réalisé l'évaluation des lymphocytes T chez 57 enfants traités dans le service d'immunodéficience primaire de l'Institut d'Hématologie et d'Immunologie. Les enfants ont été distribués en trois groupes suivant le déficit sélectif d'IgA, IgG et IgM. On a trouvé des valeurs de lymphocytes T, évalués suivant la rosette spontanée, significativement diminuées dans les trois groupes. L'activité fonctionnelle de ces cellules en réponse à des mitogènes (cytohémoagglutinine) était significativement diminuée par rapport au groupe de contrôle dans les déficits IgG et IgA.

#### BIBLIOGRAFIA

1. *Benacerraf, B.*: Textbook of Immunology. Ed.: B. Benacerraf; E. R. Unanue. The Williams and Williams company, Baltimore, 1979.
2. *Marchalonis, J. J.*: Inmunología clínica. Ed.: E. H. Fudenberg, 2da. Ed., El Manual Moderno. México, 1980.
3. *Mc Connell I: The Immune System.* Ed.: M. Y. Hobart; I Mc Connell. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1975.

4. *Talal, N.*: Recent development in autoimmunity. *Ricerca Clin Lab* 11:101, 1981.
5. *Ebersole, J. L.; M. A. Tambman; D. J. Smith*: The effect of neonatal thymectomy on the level of salivary and serum immunoglobulin in rats. *Immunology* 36:649, 1979.
6. *Perey, D. Y. E.; Bienenstock*: Effects of bursectomy and thymectomy on ontogeny of Fowl IgA, IgG and IgM. *J. Immunol* 3: 663, 1973.
7. *Schiff, R. I.; R. H. Buckley; R. B. Gibertsen; R. S. Metzgar*: Membrane receptors and in vitro responsiveness of lymphocytes in human immunodeficiency. *J Immunol* 112: 376, 1974.
8. *Epstein, L. B.; A. J. Ammann*: Evaluation of lymphocyte effector function in immunodeficiency diseases: abnormality in mitogen stimulated Interferon in patients with Selective IgA deficiency. *J Immunol* 112: 617, 1974.
9. *Oxelius, V. A.*: Chronic infections in a family with Hereditary deficiency of IgG<sub>2</sub> and IgG<sub>4</sub>. *Clin Exp Immunol* 17:19, 1974.
10. *Hayward, A. R.*: Immunodeficiency. Ed. John Turk, London. 1977.
11. *Mancini, B.; A. D. Carbonara; J. F. Heremans*: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2:235, 1965.
12. *Bach, J. F.*: Evaluation of T cells and thymic serum factors in man using the rosette technique. *Transplantation Rev* 16:196, 1973.
13. *Dionigi, R.; G. Bellinzona*: Cyclic variation in the response of lymphocytes to phytohemagglutinin in healthy individuals. *Transplantation* 16:556, 1973.
14. *Ballester, J. M.*: (Comunicación personal).
15. *Fancini, A. S.*: Human B cell function of polyclonally induced plaqueforming cell system. Cell triggering and Immunoregulation. *Immunol Rev* 45:85, 1979.
16. *Moretta, L.; S. R. Webb; C. E. Grossi; P. M. Lydyard; M. D. Cooper*: Functional analysis of two human T-cell subpopulations: help and suppression of B cell responses by T cells bearing receptors for IgM or IgG. *J Exp Med* 146:184, 1977.
17. *Moretta, L.; J. L. Pred' Homme*: FC receptors for IgG and IgM immunoglobulins on human T lymphocytes. Mode of reexpression after proteolysis or interaction with immune complexes. *J Immunology* 121:767, 1978.

Recibido: 6 de abril de 1983.

Aprobado: 29 de mayo de 1983.

Dra. *María Nila Santos*  
 Instituto de Hematología e Inmunología  
 Calzada de Aldabó y Calle E,  
 Altahabana, Ciudad de La Habana 8.  
 Apartado Postal 8070.