

INMUNOGLOBULINA D

Alejandro G. Dijkstra

La inmunoglobulina D es una inmunoglobulina que migra en la zona de las betas lentas o gamas rápidas, tiene una constante de sedimentación de 7-8 S, un peso molecular de 184.000 D, tiene un porcentaje de hidratos de carbono de 13%, el peso molecular de la cadena H es de 69.700 D, la vida media es de 2,8 días, la cantidad sintetizada por día oscila entre 0,028 - 1,49 mg/kg/día; no fija complemento, no atraviesa placenta, es relativamente lábil a la degradación por calor y por enzimas proteolíticas. (1)

La concentración sérica de la IgD en las distintas edades figura en la tabla I donde se puede observar el bajo nivel sérico de la IgD en comparación con el de las otras inmunoglobulinas. (2)

Tabla I
Niveles de inmunoglobulina en mg. %

	IgG	IgA	IgM	IgD
Suero de Cordón	837-1722	1	3.2-11.0	< 1
6 semanas	339-858	0.9-21.7	13.2-71.0	< 1
3 meses	287-924	2.0-57.1	18.0-80	<1- 2.3
4 ½ meses	289-656	5.1-30.0	19.8-96.8	< 1
6 meses	220-846	2.5-47.0	27.2-90.8	< 1
9 meses	220-791	6.90-47.0	18.0-104	< 1
1 año	321-820	6.9-34.0	20.3-91.5	< 1-1.9
1 ½ año	336-1062	9.3-41.0	34.0-89.9	< 1-1.8
2 años	453-1125	13.3-65.5	35.5-96.8	< 1-3.2
3 años	613-1317	14.5-116	230-102	< 1-9.0
4 años	360-1203	24.3-189	28.5-104	< 1-6.6
5 años	500-1128	7.4-137	32.2-101	< 1-6.1
Adultos	756-2210	50.8-337	20.6-279	<1-55.7

Esta diferencia no pudo ser explicada solamente por su baja velocidad de síntesis. Los niveles séricos de IgD, en un estudio realizado, fueron sólo de 1/465 del nivel medio de la IgG, pero la síntesis por día fue de 1/100, las diferencias en el catabolismo de las dos inmunoglobulinas son la causa primaria de la discrepancia.

Las diferencias demostradas entre el metabolismo de la IgD y de las otras inmunoglobulinas figuran en la tabla II.-(3).

Tabla II

	IgG	IgA	IgM	IgD
Niveles séricos mg/ml	6.0-15	0.19-4.95	0.57-1.98	0.003-0.141
Velocidad síntesis mg/kg/día	16-51	2.67-55.0	3.16-16.9	0.028-149
Fracción de pool intra- vascular catalizada x día	0.058-0.078	0.144-0.338	0.141- 0.251	0.18-060
Distribución intravas- cular %	32-53	40	65-100	63-86

La distribución de la IgD entre el compartimiento intravascular y el extravascular también es diferente al de las otras inmunoglobulinas; aproximadamente el 75% del total de IgD está en el espacio intravascular.

La IgD no fue detectada en plasma obtenido durante los primeros seis meses de vida y muy rara vez fue encontrada en plasma cordón. La edad de aparición de la IgD fue de 7 meses. El 20% de los chicos de 1 año tienen valores detectables de IgD, a los 5 años fue detectada en el 61% de los chicos. (4,5)

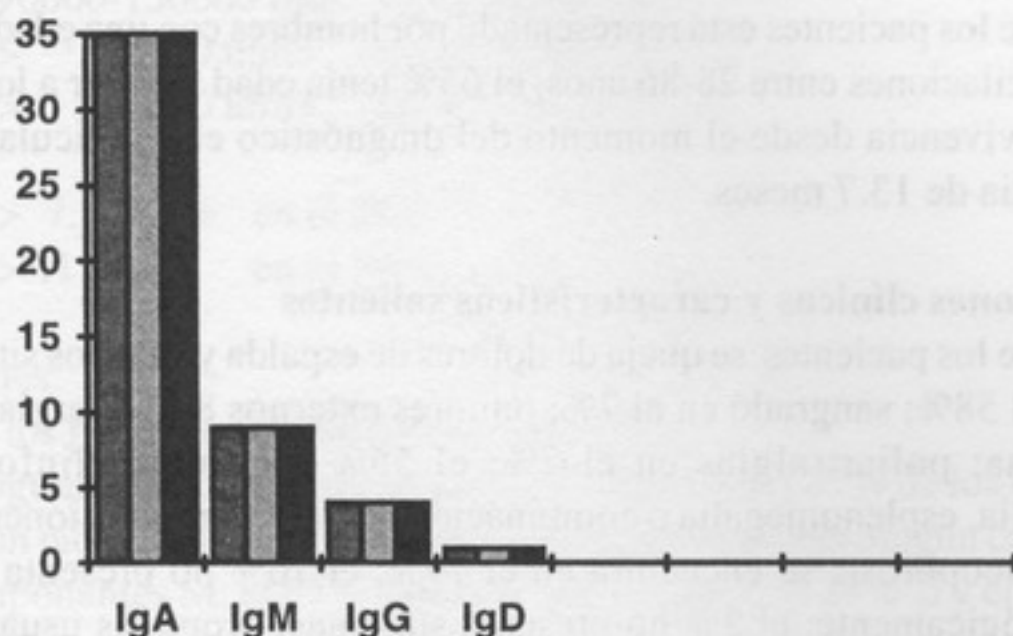
Los estudios realizados para detectarla en otros fluidos del organismo como calostro, saliva, secreción intestinal, bilis, orina, secreción lagrimal, LCR, no pudieron determinar su presencia usando como método la inmunodifusión radial.

La sensibilidad del RIA permite la medida de IgD en suero de sangre de cordón umbilical; además se puede detectar en lavado nasal y lavado bronquial y leche humana. (6)

En los nódulos linfáticos y en el bazo muy pocas células reaccionaron con compuestos fluorescentes a IgD; especímenes de mucosa intestinal que fueron analizados proveyeron la evidencia de que hay pocas células que contienen IgD. (7)

La densidad de población promedio de células que contienen IgD encontrada fue de 2700/(mm³). (8)

Densidad promedio de células que contienen inmunoglobulina que están presentes en la mucosa intestinal



Los tejidos de mucosa rectal estudiados también fueron muy pobres en IgD. (9) El volumen promedio de células que contiene IgD en el tracto gastrointestinal fue de 620/u3 (Los volúmenes para otras inmunoglobulinas fueron para: IgA 594/u3, IgM 649/u3, IgG/583 u3); una gran cantidad de células que contienen IgD fueron encontradas en un biopsia rectal de un paciente con colitis ulcerativa.

En comparación con los tejidos anteriores la adenoides fueron más ricas en células que contenían IgD.

Mieloma IgD

La incidencia de mieloma IgD (40-49), descrito en 1965 por Rowe y Fahey, ha sido estimado como el 0.8% de los componentes M y el 2.1% de los mielomas en particular. El tipo de mieloma ha sido en 90% de los casos a cadena λ y está complicado frecuentemente por falla renal asociada con excesiva proteinuria de Bence Jones (presente en el 92% de los casos), síndrome hipercalcémico y amiloidosis renal, leucemia a células plasmáticas fue reportada en el 5% de los mielomas a IgD y sólo en el 1,6-2% de otros tipos de mielomas. El principal rasgo que caracteriza a este mieloma son las células plasmáticas circulantes, persistente bajo valores de proteínas totales séricas, ausencia de un pico angosto en la región gamma por electroforesis, proteinuria con proteínas de Bence Jones identificada generalmente como cadena lambda, hiperazotemia e hipercalcemia, marcado decaimiento de IgG, IgA, e IgM y en contraste la aparición de un componente «M» correspondiente a IgD descubierto por inmunoelectroforesis, un bajo porcentaje de rosetas E y detección de IgD/lambdas ambos en la superficie de linfocitos periféricos y en citoplasma de células plasmáticas.

192 - INVESTIGACIONES

Más del 50% de los enfermos tenían linfadenopatías o hepatoesplenomegalia, lesiones osteolíticas y focos extraóseos e 2/3 de los casos.

El 76% de los pacientes está representado por hombres con una edad media de 56 años, con oscilaciones entre 28-86 años, el 65% tenía edad inferior a los 60 años.

La supervivencia desde el momento del diagnóstico era particularmente baja, con una media de 13.7 meses.

Manifestaciones clínicas y características salientes

El 72% de los pacientes se queja de dolores de espalda y de otros sitios; malestar general en el 58%; sangrado en el 7%; tumores externos 8%; letargia y disturbios en la marcha; poliartralgias en el 2%; el 55% presentaba linfadenopatía; hepatomegalia, esplenomegalia o combinación de las mismas, lesiones osteolíticas con o sin osteoporosis se encuentra en el 79%; el 16% no presenta alteraciones óseas radiológicamente; el 2% no presenta síntomas; proptosis usualmente en el 9%; parálisis ocular 1%; infiltrados mielomatosos subcutaneos 18%; infiltrados en piel 6%; hallazgos relacionados con amiloidosis como: macroglosia, tumores subcutáneos y artropatía en el 6%; el 1% presenta síndrome nefrótico; insuficiencia renal en el 70%; proteinuria de Bence Jones en el 92%; baja relación κ/λ (1:9), alta incidencia de amiloidosis 44%; corta sobrevida después del diagnóstico < a 24 meses.

Alta tendencia a leucemia células plasmáticas 12%; gran masa tumoral o infiltración extramedular.

Laboratorio:

Hemoglobina:	< 7.5 g%	en el 29%
	7.7-9.9 g%	en el 30%
	10-12.4 g%	en el 23%
	> 12.4 g%	en el 15%

Leucocitos:	< 3000 mm ³	en el 9%
	3000-4000 mm ³	en el 13%
	> 4000 mm ³	en el 73%

BUN:	< 30 mg %	en el 32%
	30-70 mg %	en el 36%
	> 70 mg %	en el 31%

No hay diferencia en la frecuencia de azotemia entre los tipos κ o λ de IgD.

Plasmocitosis en sangre periférica: 12%

Plaquetas: < 60000 mm³ en el 12%
 60000-90000 mm³ en el 17%
 90000-150000 mm³ en el . 7%
 > 150000 mm³ en el 61%
 > 500000 mm³ en el 3%

Acido Urico: > 7.5 mg % en el 76%

Calcemia: > 11 mg % en el 30%

Proteínas Totales:

El 71% de los pacientes tenían menos de 8 gr%.

El proteinograma sérico mostró un componente M en el 87% de los casos; 13% tenían más de un pico; 2% eran biclonales, en 12% no fue visible ningún componente.

De los componentes M: el 67% tienen movilidad en δ , el 29% β y el 1% en $\alpha 2$.

El nivel de paraproteína generalmente no es alto y esto se corresponde con la corta vida media de la molécula de IgD; el 61% de los pacientes presentan un nivel del componente M en el proteinograma < 2g%.

Inmunocuantificación:

IgG 566+- 320mg%
 IgA 65+- 63mg%
 IgM 25+- 20mg%
 IgD 1405+-1275mg%

Las proteínas de Bence Jones están presentes en el 70% de los casos; el 10% de los componentes tenían cadena liviana tipo κ , 90% λ .

La proteinuria de Bence Jones se encuentra en el 92% de los casos.

Células plasmáticas en Médula Osea :

La proporción de células plasmáticas estuvo en un rango de 5-100% con un desvío estandar medio de 49+-32%; sólo el 6% de los pacientes tenían < 10% de células plasmáticas .

Las características de las células plasmáticas variaban desde plasmocitos con apariencia anormal - linfocitos plasmocitoides plasmoblastos.

Sobrevida y causas de muerte

El 60% de los pacientes murieron en menos de 12 meses y sólo el 17% sobrevivieron más de 24 meses .

Las causas de muerte fueron 49% por fallo renal; causa cardiopulmonar 18%; infección 13% otras causas como: hipercalcemia , sangrado y caquexia 20%.

De los pacientes que fueron a autopsia, el 58% tenía complicación renal; el 73%

tenían infiltración mielomatosa extraósea: hígado, bazo, ganglios linfáticos, riñón; también se observó infiltración de glándula pituitaria y adrenal, cerebro, piel, músculo, pulmón y páncreas; se encontró amiloidosis en el 44% de los casos. El tiempo de sobrevida se correlacionó con la concentración de albúmina y de hemoglobina, pero no con el BUN.

Comparación de manifestaciones clínicas entre mieloma IgD y otros mielomas:

Manifestación	IgD	IgG	IgA	BenceJones
Edad media en el momento del diagnóstico (años).	56,2	62	64	56/69
Frecuencia hombre /.mujer	3:1	1:1	1:1	1:1
BUN. > 30mg%	67%	14%	33%	78%
Ca > 11mg%	30%	8/33%	47/59%	33/62%
«M» g% (media)	1.7	4.3	2.8	
κ/λ	1:9	2:1	2:1	1.3:1
Bence jones en orina:	92%	60%	70%	100%
Lesiones osteolíticas.	79%	57%	65%	78%
Sobrevida media: (meses)	9 κ	35	22	28
	λ	25	19	11

Sólo una tercera o cuarta parte de los pacientes con mieloma IgG o IgA tienen menos de 60 años, a diferencia del 65% de los pacientes con mieloma IgD.

La anemia con hemoglobina menor a 10g% se detectó en el 61% de los pacientes con mieloma IgD, a diferencia de los pacientes con otros mielomas donde se detectó en el 47%.

La frecuencia de la amiloidosis es más alta (44%) que en otros mielomas (15%).

La infiltración extraósea fue similar a otros mielomas; comparando pacientes con componentes «M» IgD κ con λ no mostraron diferencias clínicas significativas.

Mieloma múltiple no secretor IgD(50)

Características salientes:

- Todos los casos reportados tenían cadena liviana κ (rara vez en mieloma múltiple IgD).
- Todos los casos reportados se presentaron en mujeres.

- La presencia de linfocitos B monoclonales llevando en su superficie IgDκ en sangre periférica .
- Generalmente el mieloma múltiple IgD no secretor mostró la combinación del mieloma múltiple IgD y del mieloma múltiple no secretor.
- Baja incidencia de insuficiencia renal < 10%.
- Hipercalcemia 7%.
- Amiloidosis 10%.
- Menor frecuencia en la disminución de hemoglobina y niveles policlonales de inmunoglobulinas.
- Mayor sobrevida media (39meses).

Aumento de IgD

Han sido encontrados niveles aumentados de IgD sérica en: infecciones crónicas (10), pacientes atópicos (11), chicos con osteomielitis crónica, sarcoidosis (12) (aunque algunos autores remiten niveles disminuidos de IgD en pacientes con edad mediana), fumadores (13), enfermedad granulomatosa crónica (1,5), síndrome de hiper IgE extrema (15) y desmedida susceptibilidad a la infección, chicos con Kwashiorkor, asbestosis, aspergilosis (16), tuberculosis (14), síndrome de Nezelof. (15)

IgD aumentada en: hiperparatiroidismo primario, diabetes resistente a la insulina (17), SIDA (36), post trasplante de médula ósea alogénico (18), Síndrome de Wiskott Aldrich (15), ataxia, telangiectasia, angioedema hereditario, lepra (19), infección por virus Epstein Barr.

Se han encontrado niveles altos de IgD en 2/3 de los pacientes con enfermedad de Hodgkin (20,21), en este grupo de pacientes se determinó que la edad influye en los niveles encontrados: pacientes con edades menores de 18 años tuvieron más altos niveles que los pacientes con más de 50 años (22), además, los pacientes esplenectomizados tuvieron niveles más altos que los pacientes no esplenectomizados.

Concentración sérica de IgD en pacientes con enfermedad de Hodgkin.e individuos normales.

Normales: 2-37ug/ml

Hodgkin: 5-640ug/ 5-640ug/ml

Pacientes esplenectomizados: 59.49+-2.25ug/ml

Pacientes no esplenectomizados: 30.68+-2.75ug/ml

Una correlación muy interesante fue encontrada entre los niveles de IgD y el tipo hitológico de la enfermedad de Hodgkin:

TIPO HISTOLOGICO	ug /ml
Predominio linfocitario	30.64+-3.78
Celularidad mixta	39.11+-3.34
Esclerosis nodular	45.17+-2.80
Depleción linfocitaria	284.97+-34.75

Fueron reportados niveles séricos aumentados de IgD durante el embarazo y los altos valores fueron correlacionados con la edad gestacional y con la posibilidad de incompatibilidad ABO/Rh; fueron hallados niveles bajos en partos prematuros. (23)

Sujetos alérgicos a la penicilina contienen IgD específica para el benzilpenicilloil (24), algunos autores han demostrado actividad de anticuerpos de IgD contra el toxoide diftérico (25), las proteínas de la leche (26), antígenos nucleares y antígenos tiroideos, la insulina en los diabéticos (27), el trigo en enteropatías inducida por gluten (28), membrana basal glomerular en Síndrome de Goodpasture. (29)

Además se ha encontrado IgD en la superficie de eritrocitos de pacientes con anemia hemolítica por penicilina G (30).

IgD Receptor linfocitario

La IgD (con IgM) es la Ig predominante sobre la superficie de las L.B. humanos, lo que ha sugerido que la IgD se halla involucrada en la diferenciación de estas células (51-54).

La proporción de IgD unida a las células plasmáticas en muchos tejidos linfáticos y en médula ósea es baja y guarda paralelismo con las concentraciones séricas de IgD; cerca de 3-5% de los linfocitos periféricos en adultos y del 10-15% en recién nacidos tienen IgD asociadas a sus membranas (52,55). No hay correlación entre la presencia de la IgD unida a los linfocitos de sangre periférica y las concentraciones séricas, esta disociación está más claramente ejemplificada en recién nacidos que tienen bajos o indetectables niveles séricos de IgD (56-58).

La presencia de IgD e IgM en la superficie de una significativa proporción de linfocitos de sangre periférica es de especial interés (esta asociación es más llamativa en estudios de linfocitos de casos de leucemia linfática crónica) (59,60). La mayor parte de las células portadoras de IgD también portan IgM y viceversa (52).

Un promedio del 75% de células positivas para IgD fueron positivas también para IgM, y un promedio del 82% de células IgM positivas tenían IgD. Fueron obtenidos valores similares de linfocitos de recién nacidos. Como muestran estos porcentajes, una minoría de células IgD positivas carecen de IgM y una minoría de células IgM positivas carecen de IgD.

Hubo una considerable variación entre los distintos linfocitos en la claridad de la imagen para IgD y IgM, sugiriendo que individualmente las células positivas difieren en la cantidad de inmunoglobulina de sus membranas .

% de células positivas

	IgD	IgM	IgD-IgM (*)	IgM-IgD
Recién nacido	7-26.1	9-18.2	86-86.2	82-91.2
Adultos	2-17.1	2-7.5	67-91.4	60-93.4.

(*) Células inicialmente identificadas como IgD positivas que fueron encontradas también IgM positivas.

En otras experiencias, las células fueron expuestas a una mezcla de conjugados de a-IgD y a- cadenas livianas marcadas con fluorocromos diferentes .

De las células IgD positivas un promedio del 55% eran de tipo κ y el 41% λ .

Las experiencias realizadas posteriormente mostraron que la IgD de una célula fue de un solo tipo de cadena liviana y que el tipo de cadena liviana de la IgD e IgM de las mismas células eran idénticas.

La posibilidad de que la IgD fuera adquirida por un proceso citolítico (que sería un mecanismo que explicaría la diferencia entre la alta proporción de linfocitos humanos de sangre periférica que contiene IgD en su membrana, en contraste con la baja concentración presente de IgD en suero) fue excluída debido a que la IgD unida a los linfocitos fue de un solo tipo de cadena liviana y por la demostración de la reaparición de IgD en la membrana de linfocitos durante la incubación en un medio libre de IgD. En base a estos hallazgos es que se propone que la IgD funciona como un receptor antigénico del linfocito.

Es el linfocito B inmaduro portador únicamente de IgM de superficie que evoluciona a una célula que produce simultáneamente IgM e IgD y es en forma subsecuente capaz de cambiar a la producción de IgG, IgA o IgE. La gran proximidad de las regiones C_m y C_i (sólo 2500 pares de bases las separan en el ratón) permite la producción simultánea de IgM e IgD, las cuales portan la misma región variable ensamblada.

El 87% de las células plasmáticas productoras de IgD presentes en el bazo de individuos normales pertenecían al tipo λ . (61)

La relación κ/λ de células plasmáticas IgD positivas en médula ósea mostró una gran variación entre los individuos: en el 84% de los casos fue < 1.0 y, en 1/3 de los sujetos, la relación fue < 0.2 .

Se pudieron correlacionar los porcentajes de células plasmáticas IgD positivas y la relación κ/λ . Las personas con niveles séricos aumentados de IgD, o aumento en el número de células plasmáticas IgD positiva de médula ósea, a menudo mostraron un cambio en la relación hacia el tipo κ .

Desde el punto de vista funcional las inmunoglobulinas son un receptor de importancia en los linfocitos B.

Están representados por moléculas monoméricas de IgM, en algunos casos de IgD.

El linfócito pre B tiene su citoplasma cadenas pesadas de inmunoglobulinas, pero no tiene IgM en la membrana. Al madurar aparecen las moléculas de IgM en su superficie para actuar como receptores de antígenos.

La presencia de moléculas de IgD se da únicamente en mamíferos de mayor grado de desarrollo evolutivo y debe tener implicaciones importantes.

Esta inmunoglobulina está presente en los linfocitos B maduros y, ausente, en los inmaduros.

El comportamiento de unos y otros en relación con dosis pequeñas de antígenos, externos o con antígenos propios del organismo, es diferente.

La tolerancia que el sistema inmune adquiere frente a los antígenos propios de cada organismo es posible, según parece, porque los linfocitos B del feto carecen de IgD y se dejan tolerar.

El linfocito B que sólo posee IgM en su membrana produce anticuerpos tipo IgM, en tanto que aquellos linfocitos que además de la IgM poseen IgD son capaces de transformarse en células plasmáticas productoras de las demás clases de anticuerpos.

Genéticamente es la última inmunoglobulina en aparecer en la escala zoológica, lo que implica una jerarquía importante, no esclarecida todavía.

Diversos estudios han demostrado la existencia de receptores para IgD en linfocitos T periféricos, tanto en subpoblaciones CD4 como en CD8.

Estos receptores pueden ser inducidos por IL-2, IL-4, IFN- δ (62-68)

Recientes estudios con IgD humano han mostrado que el receptor para IgD pueden ser inducido en Linfocitos T de sangre periférica de adultos jóvenes, en cambio los Linfocitos T de un porcentaje significativo de individuos mayores a 70 años no responden a IgD.

El AMPc causa inducción de los receptores para IgD, además un inhibidor de la adenilciclase inhibe la inducción de los receptores para IgD por la IgD.

La incubación con activadores de la proteinkinasa C (PKC), cuando se combinan con ionóforos de calcio, pueden causar inducción de los receptores para IgD; además los inhibidores de PKC inhiben completamente la inducción de los receptores para la IgD.

Además la quelación de calcio intracelular o extracelular previene la inducción de los receptores para IgD por IgD.

La inyección de a-IgD causa la aparición de ³ 30% de células T en el bazo.

En base a varios trabajos se sugiere que la IgD, unida a la membrana de Linfocitos B, tiene una doble función: una como receptor antigénico y otra como ligando para Linfocitos T con receptor para IgD.

Por lo tanto la IgD media un aumento de la producción de anticuerpos vía receptor para IgD en los Linfocitos T.

IgD Sérica en mujeres embarazadas (23)

Aunque la concentración de IgD constituye el 0.2% de las inmunoglobulinas séricas, el número de linfocitos que tienen IgD en su superficie han mostrado ser del 2,7% que representó el 18% del total de los linfocitos que tienen inmunoglobulina en su membrana .

Elevados niveles de IgD en sueros de embarazadas han sido reportados por varios autores (31,32,33); sin embargo, el rol que juega el embarazo y el parto no se ha clarificado.

Aunque la IgD no cruza la placenta y sólo el 4,5% de los sueros de cordón normales contienen cantidades medibles de IgD presumiblemente de origen fetal. (34)

Contrastando con la virtual ausencia de IgD en suero de cordón, es alto el número de linfocitos que tienen IgD en su superficie en sangre de cordón (15%vs 2,7% en sangre de adulto normal), la mayoría de los cuales portan simultáneamente IgM en su superficie. (35)

Valores IgD en el parto (36)

(Distribución trimodal en los tres grupos)

Mujeres control	3.09+- 2.24mg%.
Parto atérmino	2.99+-1.83mg%.
(38-42semanas)	
Parto prematuro	1.97+-1.35mg%

(25-37semanas).

No hubo diferencias significativas entre los grupos .

Una significativa correlación exponencial se encontró entre la IgD materna y la edad gestacional; pero el peso del recién nacido no se correlacionó con la concentración de IgD en partos a término.

Ha sido propuesto que los niveles aumentados de IgD en sueros maternos a término representan anticuerpos directos contra antígenos leucocitarios o trofoblásticos y contra algún factor que se encuentra frecuentemente en plasma de embarazadas que es capaz de inhibir los cultivos mixtos de leucocitos .

Una muy atractiva posibilidad es que este factor pueda pertenecer a la clase IgD.

No se encontró correlación significativa entre IgD materna a término y HLA o grupo sanguíneo materno en disparidad materno-fetales. Tampoco hubo correlación entre el nivel de IgD y el número de partos.

Cambios séricos de IgD en fumadores (13)

Se ha demostrado en un estudio que el nivel sérico de IgD es más alto en fumadores que en no fumadores.

Fumadores: 408.6 ug/dl.

No fumadores: 202.0ug/dl.

El promedio del nivel de IgD fue el más alto en aquellos fumadores que no inhalan activamente el humo, seguidos por aquellos fumadores moderados y en último lugar los grandes fumadores que inhalan activamente el humo.

Los cambios en los niveles de IgD estuvieron más relacionados con el número de cigarrillos fumados por día que con el hábito de inhalar activamente el humo. Los niveles de IgD en el grupo de los que raramente fuman fue similar al de los no fumadores; los datos correspondientes a los ex fumadores sugieren que al dejar de fumar se normalizan los valores, la relevancia clínica de estos cambios en no fumadores ha sido demostrada .

HIV e Inmunoglobulina D

Un significativo aumento de IgD fue característico de hombres homosexuales que eran HIV positivo pero asintomáticos o parcialmente sintomáticos. (69)

El aumento de IgD se hizo más progresivamente pronunciado en pacientes con un incremento en la severidad de la infección y alcanzó el nivel más alto en pacientes con complejo relacionado al SIDA (ARC).

En pacientes con ARC, el nivel de IgD se incrementó 8,8 veces sobre el normal, el cual fue desproporcionalmente grande comparándolo con: 2.4 veces de IgG, 1.8 veces la IgA y 1.6 veces la IgM.

El nivel de IgD disminuyó en pacientes con SIDA aunque se mantuvo aumentado respecto de los controles.

Los datos sugieren una inusual activación de los Linfocitos B que sería la responsable de este tipo de hiperganmaglobulinemia visto en esta enfermedad y que la actuación de los Linfocitos B ocurre en forma temprana en la patogénesis de la infección con HIV, a menudo antes de desarrollar los síntomas y continúa a través del curso de la infección .

Promedio de IgD en adultos heterosexuales: 12ug /ml.

Promedio de IgD en homosexuales sero negativos: 26.6ug /ml

Promedio de IgD en homosexuales sero positivo: 63.1ug /ml.

Promedio de IgD en pacientes con alto riesgo: 75.0ug /ml.

Promedio de IgD en pacientes con ARC: 105.9 ug /ml.

Promedio de IgD en pacientes con SIDA : 44.7ug /ml.

El incremento de IgD se correlacionó significativamente con los incrementos de IgG, IgA y el porcentaje de Linfocitos B y con la disminución en porcentaje de Linfocitos Thelper; aparte la frecuencia de Linfocitos Thelper circulantes se asoció negativamente con los niveles de IgG e IgA. No hubo correlación significativa entre los niveles séricos de IgD y el porcentaje de Linfocitos T supresores o el nivel sérico de IgM.

Mientras que el inusual aumento de IgD parece ser independiente de la infección por virus Epstein Barr y citomegalovirus (70,71), hay un número de otras posibles explicaciones consideradas para el inusual tipo de actuación de los Linfocitos B en infección por HIV.

A) La producción de IgD puede constituir una inusual respuesta a este particular agente infeccioso. Mientras que la producción de anticuerpos IgD específicos han sido reportados infrecuentemente en infecciones; anticuerpos IgD contra autoantígenos han sido observados en un número de estudios. La posibilidad existe de que la IgD observada pueda contener un alto nivel de anticuerpos específicos contra el HIV o autoanticuerpo; además, varios tipos de autoanticuerpos han sido reportados en pacientes con SIDA. (72-74)

B) La infección directa de Linfocitos B con HIV puede gatillar la activación de Linfocitos B, la sobre producción de IgD y la hiperglobulinemia; además, hay reportes en la literatura en los que se sugiere que los Linfocitos B deben estar infectados y que in vitro líneas celulares 6B pueden ser infectadas (75-77).

C) Las proteínas virales pueden servir para estimular los Linfocitos B en la ausencia de una infección de Linfocitos B o alternativamente, linfoquinas producidas por otras células infectadas pueden activar los Linfocitos B. (78)

D) La sobre producción de inmunoglobulinas puede resultar de la defectuosa regulación de los Linfocitos T supresores. (79)

E) La estimulación de Linfocitos B para producir IgD por algún otro mecanismo propuesto puede resultar en la inducción de receptores para Fc de IgD en los Linfocitos T. Los niveles aumentados de IgD pueden, por lo tanto, perpetuar y aumentar las aberraciones inmunorregulatorias de esta enfermedad.

Síndrome de Hiper IgD

Hay una considerable variación biológica en la concentración de IgD en gente de la misma edad. (4,6)

Los niveles de IgD de una población no se distribuyen normalmente. Un estudio de 300 individuos con edad comprendida entre 6-18 años mostró que el 14% de los individuos tenían valores extremadamente bajos de IgD (38). Este último fenómeno parece estar genéticamente determinado por una herencia recesiva autosómica y una asociación con HLA, tal cual fueron descriptas. En contraste, un número sustancial de individuos sanos mostraron un aumento en los niveles de IgD sérica pero no se puede discernir algún tipo de herencia o asociación con HLA.

El rol de la IgD en la enfermedad no está claro.

Asimismo, fueron hallados aumentados los niveles de IgD sérica en pacientes con varios tipos de enfermedades por inmunodeficiencia, en pacientes con infecciones severas recurrentes del tracto respiratorio y en algunos pacientes con una variedad de síndromes clínicos o anormalidades.

Recientemente ha sido descripta una entidad clínica, designada como Hiper IgD, síndrome que se caracteriza por fiebre periódica y linfadenopatías asociadas con aumento en los niveles de IgD por arriba de 6000IU/ml (39). La fiebre recurre cada 1 a 2 meses, un episodio dura de 2-3 días y a veces está acompañado por rash erisipela-like, linfadenopatías cervical, dolor abdominal y artritis. Ninguna causa viral ha sido identificada; clínicamente el síndrome de fiebre periódica se parece a la fiebre mediterránea familiar en algunos aspectos, pero la respuesta a la colchicina es equívoca.

De los 18 pacientes: 8 tenían fiebre periódica; otros pacientes: Síndrome de Heiner, fiebre del heno, bronquiectasia, artritis postinfecciosa, artritis reumatoidea, agammaglobulinemia ligada X, hipogammaglobulinemia común variable, deficiencia IgM.

En años recientes la estructura y biología molecular de IgD ha sido resuelta; en contraste, sin embargo, la función biológica de esta inmunoglobulina está lejos de esclarecerse; además, nada se sabe del significado de la concentración anormal de IgD en pacientes. Aumentos de la concentración de IgD han sido mencionados como: embarazo, lepra, tuberculosis, infecciones parasitarias y por hongos, enfermedad de Hodgkin y SIDA. Además, altos niveles de IgD sérica ha sido reportado en individuos con varios tipos de inmunodeficiencias como ataxia telangiectasia y disimmunoglobulinemia tipo Rosen; incrementos transitorios de IgD han sido descriptos después de trasplante de médula ósea.

El aumento de IgD podría ser tanto una causa como un efecto en esta anormalidad; según una hipótesis el síndrome consistiría en una exagerada e incontrolada reacción de hipersensibilidad tipo III posiblemente envolviendo inmunocomplejos que contienen IgD.

La presencia de complejos IgD en varias muestras indican que no son patagnomónicos del síndrome de fiebre periódica. Aunque la naturaleza de los inmunocomplejos de esta enfermedad no se ha definido, una selectiva desregulación en la síntesis de IgD (e IgA) en la fiebre periódica por un mecanismo implicado puede ser imaginado.

Con respecto a los valores séricos de IgM, IgG, e IgA de los pacientes, la más estrecha observación consiste con el aumento sérico de IgA en pacientes con fiebre periódica.

Concurrentemente al aumento de IgD en suero y saliva, ocurre en algunos pacientes pero no es la regla.

Nos inclinamos a asumir que la IgD sérica de los pacientes refleja predominantemente ser IgD derivada de la médula ósea y sólo algunos pacientes tienen aumentada síntesis de IgD en la glándula salival.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ROWE, D. S.; DOLDER, F.; WELSCHER, H. D.; *Immunochemistry*, 1969, 6:437.
- 2) LEVINE, B. B. Y REDMOND, A. *Int. Arch. Allergyappl. Immunology*, 1967, 31:594.
- 3) ROSENTINE, G. N.; ROWE, D. S.; BRADLEY, I.; WALDMANN, T. A.; FAHEY, J. L. *J. Clin. Invest.*, 1966, 45:1467.
- 4) ROWE, D. S.; GRABBE, P. A.; TURNER, M. W., *Clin. Exp. Immunol.* 1968, 3:477.
- 5) JOHANSSON, S. G. O.; BERG, T. *Acta pediat. Scand.*, 1967, 56:572.
- 6) DUNNETTE, S. L.; GLEICH, G. J.; MILLER, D. R. ; KYLE, R. A. *J. Immunol.* 1977, 119:1727.
- 7) ROWE, D. S. *Nature*, 1966, 211:424.
- 8) CRABBE, P. A.; HEREMANS, J. F. *Alta. Clin. Belg.*, 1966; 21:73.
- 9) CRABBE, P. A.; CARBONARA, A. O.; HEREMANS, J. F. *Lab. Invest.*, 1965; 14:235.
- 14) BUCKLEY, C. E.; TRAYER, H. R. *Clin. Exp. Immunol.* 1972; 10:257.
- 15) BUCKLEY, R. H.; FISCUS, S. A. *J. Clin. Invest.*; 1975; 55:157.
- 17) PAPADOPOULOS, N. M.; FRIERI, M. *Clin. Immunol. Immunopathol.*; 1984; 32:248.
- 18) MARMOR, M. *Clin. Exp. Immunol.*, 1987; 68:5-14.
- 20) WAGENER, D. J. H.; VAN MUNSTER, P. J. J.; HAANEN, C. *Eur. J. Cancer*, 1976; 12:683.
- 21) CORTE, G.; FERRARINI, M.; TONDA, P.; BARGELESI, A. *Clin. Exp. Immunol.*, 1977; 28:359.
- 36) KRESTCHMER, R. R.; GOMEZ ESTRADA, H.; MARGAIN, J. C.; ARELLANO, J.; RAMOS, R.; LANDAZURI, P. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1975; 4:9.
- 37) HIEMSTRA, Y.; VOSSEN, J.; VAN DER MEER, J. W. A.; WEEMAES, C. M. R.; OUT T, A.; ZEGERS, B. J. M. *J. Clin. Immunol.* 1989; 9:393.
- 38) DUNNETTE, S. L.; GLEICH, G. J.; WEINSHILBOUM, R. M. *J. Clin. Invest.*, 1978; 62:248.
- 39) VAN DER MEER, J. W. M.; VOSSEN, J. M.; RADL, J.; VAN NIEUWROOP, J. A.; MEYER, C. J. L. M.; LOBATO, S.; VAN FURTH, R.; *Lancet*, 1984; 19:1087-1090.
- 40) JANCELEWICS, T.; TAKATSUKI, K.; SUGAI, S.; PRUZANSKI, W. *Archs. Intern. Med.*, 1975; 135:87.

- 41) VIRGOLINI, L.; SALA, G.; TONUTTI, E.; MORO, A.; ROSSI, P.; ROCCO, M.; TOSO, C. *Haematologica*, 1985, 70:523.
- 42) FAHEY, J. L.; CARBONE, P. P.; ROWE, D. S.; BACHMAN, R. *Am. J med.* 1968.
- 43) CAVO, M., GOBBI, M. FREJAJILLE, C. *Haematologica*, 1982, 67:760.
- 44) HOBBS, J.R., SLOT, G.M.J., CAMPBELL, H., CLEIN, G.P., SCOT, T.J.T., CROWTHER, D., SWAN, H.T., *LANCET*, 1966, 2:614.
- 45) SCOTT J.T., CROWTHER, D., SWAN H.T., *LANCEY*, 1966, 2:614.
- 46) JOHNSTON J.B., WEINERMAN B., COONEY T., BOWMAN D.M., PETTIGREW N.M., *AM.J. Clin.Pathol*, 1982, 77:60.
- 47) ROCCO M., TOSO C. *Haematologica*, 1985, 70:523.
- 48) SCHULMAN P., SUN T., SHARER L., HYMANP, VINCIGUERRA V., FEINSTEIN M., BLANCK R., SUSIN M., DEGNAN T.J., *Cancer*, 1980, 46:152.
- 49) SHIMAMOTO Y., ANAMIY, YAMAGUCHI M., *EUR J.*, *Haemtol*, 1991, 47:262.
- 50) TADASCHI, KANO, YUKIE, NIWA A.M., *J. Clin. Pathol*, 1987, 88:516-9.
- 51) KNAPP W., BOLHVIS R.L.H., RADL J., HIJMANS W., *J. Immunol*, 1973, 111:1295.
- 52) VANBOXEL J.A., PAUL W.E., TERRY W.D., GREEN I. *J. Immunol*, 1972, 109:648.
- 53) ROME D.S., HUG K., FAULK W.P., MC. CORNICK J.N., GERBE R.H., *NAT, New Biol.*, 1973, 242:155.
- 54) RETH M., HOMBACH J., WIENANDS J., CAPBLELL K.S., CHIEN N., JUSTEMENET L.B., CAMBIER J.C., *Immunol. Today*, 1991, 12:196.
- 55) AISENEERG A.C., BLOCH K.J.M *N. Engl. J. Med*, 1972, 287:272.
- 56) KLAPPER D.G., MENDENHALL H.W., *J. Immunol*, 1971, 107:912.
- 57) EVANS H.E., AKAPATA S.O., GLASS C. *Am.J.Clin.Pathol.*, 1971, 56:416.
- 58) LESLIE G.A., SWATE T.E., *J. Immunol*, 1972, 109:47.
- 59) ROWE D.S., HUG K., FORNI L., PERNIS B., *J. Exp.Med.*, 1973, 138:965.
- 60) FU S., WINCHESTER R.J., KWNKEL H.G., *J. Exp.Med.*, 1974, 139:451.
- 61) VAN NIEVWKOOP J.A., RADL, J., *Clin. Exp. Immunol*, 1985, 60:654.
- 62) COICO R.F., XUE B., WALLACE D., SISKIND G.W., THORBECK E.G. J., *Nature*, 1985, 316:744.
- 63) COICO R.F., XUE B., WALLACE D., SISKIND G.W., THORBECK E.G. J., *Nature*, 1985. 162:1852.
- 64) COICO R.F., BERZOFISKY J.A., SISKING G.W., THORBECKE G.J., *J. Immunol*, 1987, 138:4.
- 65) COICO R.F., FINKELMAN F., SWENSON G.D., SISKIND G.W., THORBECKE G.J., *Proc.Nat.Acad.SCI.USA*, 1988, 85:559.
- 66) COICO R.F., SISKIND G.W., THORBECKE G.J., *Immunol. Rev.*, 1988, 105:45.
- 67) AMIN A.R., COICO, R.F., THORBECKE G.J., *Res Immunol*, 1990, 141:94.

- 68)ADACHI M., ISHIZAKA K., Res. Immunol, 1990, 141:86.
- 69)MIZUMA H., ZOLLA PAZNER S., LITWIN S., WAFI.EL-SADR; SHARPE S., ZEHR B., WEISS S., SAXINGER W.C., MARMOR. Clin. Exp. Immunol, 1987, 68:5.
- 70)CRAWGORD D. H., WELLER J., ILIESCU V., WARA D. W., BR.J., Vener Dis, 1984, 60:258.
- 71)GROOPMAN J.E., GOTTLIEB M.S., Nature, 1983, 303:575.
- 72)ZOLLA, PAZNER S., WILLIAM D., EL-SADR W., MARMOR M., STAHL R.J., Amer. Med. Assoc., 1984, 251:2951.
- 73)WILLIAMS R.C., MASUR H., SPIRA T.J., Clin. Immunol., 1984, 4:118.
- 74)DORSETT B., CRONIN W., CHUMA V., IOACHIM H.I., Am. J. Med., 1985, 78:621.
- 75)CASAREALE D., SINANGIL F., HEDESKOG M., WARD W., VOLSKY D.J., SONNABEND, Aida Research, 1984, 1:253.
- 76)MONTAGNIER L., GRUEST J., GUETARD D., NUGEYRE T., BARRE-SINDUSSI F., CHERMANN F.C., BRUNET J.B., KLATZMAN D., GLUCKMAN J.C., Science, 1984, 225:63.
- 77)TERMSETTE M., MIEDEMA F., HUISMAN H.B., GOUDSMIT J., MELIEF C.J.M., Lancet, 1985, 1:815.
- 78)PAHWA S., PAHWA R., SAXINGER C., GALLO R.C., GOOD R.A., Proc. Natn Acad. SCI, 1985, 82:8198.
- 79)LANE H.C., DEPPER J.M., GREENE, LUC., WHALEN G., WALDMAN T.A., FAUCI A.S., N. Engl. J. Med., 1985, 313:79.
- 80)XUE B., COICO R., WALLACE D., SISKIND G.W., PERNIS B., THORBECKE G.J., Exp. Med., 1984, 159:103.