



Trabajos Originales

# *Deficiencia de subclases de IgG, asma bronquial e infección recurrente*

Martha Lozano, Francisco Leal, Maritza González, José Yung

Recientemente se ha informado un posible incremento de la incidencia de deficiencia de subclases de IgG en pacientes con asma bronquial. Esto obviamente predispone a la aparición de infecciones recurrentes y de secuelas respiratorias inherentes a la inmunodeficiencia, lo cual empeora el curso de la enfermedad asmática. Informamos acerca de un grupo de siete pacientes en los cuales estudiamos dicha asociación.

Adicionalmente nos referimos, en otro contexto, al grupo de

pacientes asmáticos sin infección recurrente patológica en quienes la administración de inmunoglobulinas muestra claros efectos benéficos y comentamos algunos mecanismos propuestos para la acción de las inmunoglobulinas en estos casos.

Finalmente, es de especial interés para nosotros sensibilizar a los clínicos respecto a esta asociación y a la importancia de estudiar el perfil humoral de estos pacientes e instaurar una terapia oportuna con inmunoglobulinas en los casos en que esté indicada, lo cual va a beneficiar en forma decisiva la evolución y el pronóstico de estos pacientes.

## Introducción

La deficiencia de subclases de inmunoglobulina G (IgG) se considera actualmente como una de las inmunodeficiencias más comunes. Aunque la deficiencia selectiva de IgA es aún la inmunodeficiencia primaria más frecuente (1:500 individuos), en estudios colaborativos de bancos de sangre suizo-suecos se encontró que 2.5% de población sana presentaba niveles bajos de subclases de IgG. Oxelius (1) informa que 10 a 14% del total de las inmunodeficiencias primarias son debidas a la deficiencia de subclases de IgG. La asociación entre deficiencia de subclases de IgG y una incidencia aumentada de infección, principalmente del tracto respiratorio, ha sido objeto de intensa investigación, demostrándose ampliamente dicha relación (2-6).

Dra. Martha Lozano: Pediatra Alergóloga. Unidad de Alergia e Inmunología Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos. Santafé de Bogotá; Francisco Leal: Pediatra Inmunólogo. Jefe Unidad de Alergia e Inmunología. Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos. Santafé de Bogotá; Maritza González: Bacterióloga. Unidad de Alergia e Inmunología. Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos. Santafé de Bogotá; José Yung: Bacteriólogo. Profesor Asistente. Facultad de Bacteriología. Universidad de los Andes. Santafé de Bogotá.

Igualmente, se ha observado una deficiencia de subclases de IgG en pacientes con enfermedad asmática y alérgica coexistentes o aisladas (4, 7-11) y en enfermedades autoinmunes (11-13).

Loftus et al en su estudio de 82 pacientes asmáticos informaron que un tercio de ellos, menores de siete años, presentaba deficiencia de subclases de IgG, siendo más frecuente la deficiencia de IgG2 y en cinco de ellos se encontró una deficiencia asociada de IgA; la deficiencia múltiple de subclases se presentó predominantemente en sus pacientes asmáticos lactantes, que en su mayoría tenían pruebas cutáneas de alergia negativas y niveles de IgE normales; es importante anotar que la evaluación de estos dos últimos parámetros se hace más positiva con el incremento de la edad.

Smith et al informaron que 33 de sus 37 pacientes asmáticos estudiados presentaron niveles bajos o en el límite inferior dentro del rango normal de las subclases G1, G2 y G4; arguyen la posibilidad de que, dado que las infecciones virales son la principal causa de exacerbación del asma y teniendo en cuenta que estos pacientes presentaban infecciones más frecuentes y severas que niños con niveles dentro del rango normal, éstas podrían explicar el peor curso de la enfermedad asmática.

Otros estudios, realizados en épocas en las que no se disponía de técnicas de medición de subclases o por lo menos de técnicas confiables, han informado niveles bajos de IgG total en niños con asma crónica severa (14,15). Las enfermedades atópicas incluyendo el asma extrínseca, han sido asociadas con

Edad	IgG1 (%)			IgG2 (%)			IgG3 (%)			IgG4 (%)		
	-2DS	x	+2D	-2DS	x	+2D	-2DS	x	+2D	-2DS	x	+2D
Madres	39.5	51.0	61.7	16.7	30.0	43.2	1.8	11.5	19.8	2.0	7.4	13.5
Cordón	33.5	49.7	66.9	18.6	27.9	38.5	3.7	13.6	23.3	2.6	8.7	15.1
Mes												
1	50.7	60.2	69.8	18.0	29.3	40.6	4.7	6.7	8.7	2.2	3.6	5.1
2	48.8	62.5	76.2	16.8	27.5	38.2	2.0	6.5	10.9	1.2	3.5	5.8
3	41.1	58.8	76.3	14.0	29.1	44.1	4.4	8.0	11.7	2.0	4.0	6.00
4	40.6	59.1	77.5	11.3	27.3	43.3	2.6	8.9	15.1	1.2	4.7	8.1
5	34.4	50.0	65.6	20.2	32.0	43.8	5.2	8.8	12.5	1.4	5.2	9.
6	49.6	66.9	94.2	7.0	22.7	38.3	2.2	6.9	11.6	1.7	3.5	5.3
7	42.6	66.4	90.3	6.0	23.1	40.0	2.8	6.6	15.2	1.3	3.8	6.3
8	47.0	63.5	79.9	13.3	25.0	36.7	2.0	7.3	12.6	1.8	4.1	6.4
9	52.2	68.7	95.1	8.3	22.0	35.9	2.7	6.0	9.2	1.4	3.2	5.
10	50.6	63.5	76.3	16.9	26.8	36.7	1.2	6.2	11.2	1.5	3.5	5.5
11	44.3	60.6	76.9	13.6	27.6	41.6	1.3	7.6	13.9	2.0	4.1	6.2
12	46.2	62.6	79.0	12.6	25.2	37.8	1.8	8.2	14.5	1.8	4.0	6.2
Año												
1	46.2	62.6	79.0	12.6	25.2	37.8	1.8	8.2	14.5	1.8	4.0	6.2
2	45.4	63.6	81.9	11.2	23.8	36.4	3.6	7.1	10.6	1.1	4.5	7.9
3	43.6	62.5	81.3	9.0	25.5	41.6	2.0	7.8	13.5	1.3	4.2	7.1
4	43.5	60.8	78.1	16.0	26.5	36.9	4.0	7.0	10.0	2.3	4.4	7.4
5	49.4	62.9	76.4	9.8	24.9	40.0	2.1	8.0	13.8	1.4	4.5	7.6
6	42.5	61.2	79.9	13.7	26.2	38.7	2.5	8.1	13.7	1.0	4.5	8.
7	48.6	63.7	78.8	11.5	24.5	37.5	2.2	8.2	14.2	0.5	3.5	6.9
8	43.2	60.0	76.8	15.7	26.3	36.9	4.1	8.9	13.7	2.0	4.7	7.4
9	36.9	58.0	79.1	11.7	28.7	45.7	3.2	8.9	14.6	2.0	4.3	6.6
10	35.5	54.6	70.7	16.7	28.8	40.9	1.3	8.4	15.5	1.5	4.5	7.5
11	39.8	64.4	89.0	7.8	23.0	38.2	1.9	8.3	14.6	0.8	3.4	6.
12	47.5	59.3	71.1	13.7	25.3	36.9	4.9	8.4	11.9	1.3	4.3	7.3
13	45.7	59.7	73.9	18.8	26.9	35.0	4.5	9.1	12.4	1.9	4.3	6.7
14	48.4	59.8	71.1	17.3	27.4	37.5	4.0	8.2	12.4	1.3	4.6	7.9
15	46.2	67.5	88.7	7.8	25.9	40.0	3.3	6.3	9.3	1.6	3.7	5.8
16	53.5	67.5	81.5	13.5	22.3	31.1	4.5	6.3	8.1	2.0	4.6	7.2

Yung j. et al. Laboratorio de inmunología. Hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos, Bogotá

Tabla 1. Niveles de subclases de inmunoglobulina G en población normal de Santafé de Bogotá

deficiencia de IgG (16), deficiencia de la actividad opsonizante (17), deficiencia de la fracción C2 del complemento (18) y posiblemente con deficiencia de subclases de IgG. No se ha aceptado todavía una inmunodeficiencia específica como factor predisponente del asma, pero la asociación de ésta con una variedad de anomalías parece indicar que alguna forma de alteración de la regulación de la inmunidad o un retardo de la maduración posiblemente primarios, pueden estar relacionados con su patogenia (7). Se sugiere también que los defectos del sistema inmune pueden afectar la exclusión de antígenos (situación relevante en el lactante) y el aclaramiento de antígenos absorbidos, lo cual es posible que

esté relacionado con la deficiencia de subclases de IgG (7).

Queda planteada también la posibilidad de la disminución de los niveles de IgG, secundaria a terapia esteroidea en pacientes asmáticos (8).

Por otra parte, independientemente de que exista o no una deficiencia de subclases de IgG con infección recurrente patológica, se ha planteado el uso de inmunoglobulinas en el manejo del asma severa, pensando en su posible función inmunorreguladora, uso similar al propuesto en algunos procesos autoinmunes. Se han logrado resultados favorables en asmáticos severos (19, 20). Los mecanismos de acción señalados son: la inducción de anticuerpos antiidiotipo, el bloqueo del receptor Fe de los macrófagos y de

## Deficiencia de subclases IgG

<b>* Parámetros de alto riesgo</b>
- Intercrisis sintomática de obstrucción (en reposo o con ejercicio leve).
- Asma perenne
- Antecedentes de <i>status asmático</i>
- Antecedentes de complicaciones como neumotórax o neumomediastino.
- Deformidad torácica secundaria
- Cambios súbitos en el patrón de presentación del asma
- No respuesta al tratamiento con un manejo adecuado
<b>* Parámetros de bajo riesgo</b>
- Intercrisis asintomática (excepto con ejercicios intensos)
- Ninguno de los factores anteriores mencionados

Tabla 2. Parámetros de riesgo

otras células del sistema retículo-endotelial y la estimulación de células T supresoras (CD8), que actúan como células inmuno-rreguladoras (19).

Por la respuesta favorable a la administración de inmunoglobulinas y por los informes de múltiples estudios previos acerca de la demostración de autoanticuerpos anti P-receptores en asmáticos (21-23), cabe plantear la posibilidad de un componente autoinmune en el asma bronquial.

En el presente trabajo informamos acerca de un grupo de pacientes en quienes estudiamos la asociación entre asma bronquial (especialmente de alto riesgo) y un incremento de la incidencia de deficiencia de subclases de IgG; describimos particularmente las subclases involucradas y el curso clínico de estos pacientes. Adicionalmente, hemos querido despertar el interés de los clínicos en esta asociación, lo que redundaría en un diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos, que permitan minimizar o evitar las secuelas de esta entidad.

Finalmente, es de anotar que establecimos rangos de normalidad basados en estudios previos realizados en nuestro laboratorio (los primeros realizados en población colombiana) en 400 pacientes sanos, datos aún no publicados (Tabla 1), y que presentan una excelente correlación con los informados previamente en la literatura (24).

### Material y métodos

Escogimos 18 pacientes asmáticos de la consulta de dos de los autores y de la consulta de alergia del Hospital Infantil Universitario Lorencita Villegas de Santos de Santafé de Bogotá. Se

estudiaron pacientes con asma de severidad variable, que referían cuadros sugestivos de infección recurrente. Las edades estuvieron comprendidas entre 2.2 y 16 años (media: 9.1); en cuanto al sexo, 13 eran varones y cinco mujeres.

Distribuimos nuestros pacientes asmáticos según su riesgo en dos grupos, estableciendo la severidad del curso de la enfermedad con base en parámetros utilizados en el Servicio de Neumología de nuestro hospital: alto y bajo riesgo (Tabla 2). La muestra estaba conformada por 10 pacientes de alto riesgo y ocho pacientes de bajo riesgo.

Realizamos determinaciones de IgG total e IgA por el método de inmunodifusión radial y de los niveles de subclases de IgG (G1, G2, G3 y G4) por el método de inmunoensayo enzimático (ELISA), utilizando un suero de referencia de la OMS.

Interpretamos como niveles deficientes de las diferentes subclases, los que se encontraron por debajo de 2 desviaciones estándar (DS) de la media para la edad, según los resultados del estudio previamente realizado en nuestro laboratorio en población colombiana.

### Técnica

Se fijó el anticuerpo monoclonal a una dilución 1/1000 para cada subclase, en placas de poliestireno de fondo plano durante 24 horas a 4°C; luego se practicaron tres lavados con fosfato *buffer* salino (PBS) a PH:7.2 y se agregó *buffer* de bloqueo durante una hora a 37°C con dos lavados posteriores con PBS. Las muestras y los controles se trabajaron por duplicado, diluidos 1/20 en *buffer* de bloqueo, por tres horas a 37°C y

se realizaron tres lavados con PBS-Tween 20 y un lavado con agua destilada. Se agregó el conjugado (anti IgG humana marcada enzimáticamente), durante una hora a 37°C, seguidamente realizamos tres lavados con PBS-Tween 20 y un lavado con agua destilada; luego agregamos el sustrato diluido en *buffer* de dietanolamina por 30 minutos a temperatura ambiente y se detuvo la reacción con una solución para tal fin. Entonces leímos absorbancia a 405 nm.

Como control se utilizó un suero de la OMS (WHO Pool 6797) cuya concentración de IgG total es de 800 mg/dL, con valores de G1:510 mg/dL, G2:260 mg/dL, G3: 44mg/dL y G4:50mg/dL.

Además se utilizó un pool normal cuya concentración de IgG total fue 1250 mg/dL, con valores de G1: 837.5mg/dL, G2: 275mg/dL, G3: 87.5mg/dL, G4: 50mg/dL. La concentración de la muestra se halló por curva de calibración.

### Resultados

Se presentan en la Tabla 3. De nuestros 18 pacientes asmáticos con historia sugestiva de infección recurrente encontramos que siete presentaban deficiencia de una o más subclases de IgG; uno presentaba aumento de una subclase y 10 presentaban niveles normales.

De los siete pacientes en déficit de subclases, seis eran asmáticos de alto riesgo y uno era de bajo riesgo.

De los pacientes con niveles normales de subclases, tres eran de alto riesgo y siete eran de bajo riesgo.

En cuanto a las subclases que presentaban deficiencia, tres pacientes presentaron deficiencia

Pacientes	Edad	IgG total (mg/dL)	IgG1 (%)	IgG2 (%)	IgG3 (%)	IgG4 (%)	IgA (mg/dL)	Riesgo Asma	Alteración
1.	4	1.722	66.4	26.3	4.3	2.4	65.8	alto	G4 ↓
2	16	1.300	64.4	22.3	9.9	3.4	159	alto	G3 ↑
3	2	1.260	56.0	32.0	8.7	3.8	69	bajo	N
4	2.5	2.173	63.0	26.7	7.2	3.1	nd	alto	N
5	7	897	86.2	7.8	4.0	2.0	135	alto	G2 ↓
6	2	1.314	48.5	39.5	7.9	4.1	64	alto	N
7	14	772	78.0	8.6	8.6	4.8	88	alto	G2 ↓
8	5	1.160	54.9	36.9	4.2	4.0	162	alto	G3 ↓
9	6.5	1.565	76.0	6.0	17.0	0.6	106	alto	G2G4 ↓
10	7	1.114	67.0	18.7	9.0	5.3	153	alto	N
11	3	729	71.0	13.1	10.0	5.9	59	bajo	N
12	12	1.607	62.8	16.4	14.0	6.4	182	alto	G2 ↓
13	8	1.320	66.9	26.9	3.3	2.8	236	bajo	G3 ↓
14	3	1.190	67.5	21.9	5.9	4.6	210	bajo	N
15	5	1.060	59.3	23.0	13.0	4.3	67	bajo	N
16	3.5	840	61.7	24.0	9.2	5.4	140	bajo	N
17	4	1.097	59.6	24.8	6.3	5.7	11	bajo	N
18	6	1.490	63.0	21.9	9.5	5.4	182	bajo	N

nd: No detectable  
N : Normal  
Alt: Alteración

↓ Disminuido  
↑ Aumentado

Tabla 3. Niveles de IgG Total, IgA y subclases de G en 18 pacientes con asma e infección recurrente.

de G2 (dos de ellos con aumento asociado de G1 y uno sin aumento asociado de otra subclase), dos presentaron deficiencia de G3, uno presentó deficiencia de G4 y otro deficiencia combinada de G2 y G4 (Tabla 4).

Los tres pacientes con deficiencia de G2 eran todos asmáticos de alto riesgo. De los pacientes con deficiencia de G3, uno era de alto riesgo y otro de bajo riesgo. Los pacientes con deficiencia aislada de G4 y combinada de G2 y G4 se comportaron ambos como asmáticos de alto riesgo (Tabla 5).

Con respecto a la deficiencia asociada de IgA informada en la literatura (25), ésta no fue corroborada por nosotros, ya que los dos pacientes que presentaron deficiencia de IgA presentaron niveles normales de subclases de IgG.

### Discusión

Debido a que nuestros pacientes fueron seleccionados dentro de un grupo de individuos con in-

fección recurrente, no podemos inferir la prevalencia de deficiencia de subclases de IgG para pacientes asmáticos; sólo pretendemos llamar la atención de los clínicos sobre esta asociación.

Queremos mencionar los puntos de coincidencia entre nuestros hallazgos y otros informados previamente en la literatura (7, 8) con respecto a las subclases de IgG más frecuentemente deficitarias: en primer lugar, la deficiencia de G2 (tres pacientes), en segundo lugar, la deficiencia de G3 (dos pacientes) y finalmente, un paciente que presentaba deficiencia aislada de G4 y otro con deficiencia combinada de G2 y G4. Debe mencionarse el predominio casi absoluto (seis de siete pacientes) de asmáticos de alto riesgo entre nuestros casos.

Cuatro de nuestros siete pacientes con deficiencia de subclases de IgG que presentaban historia de infección respiratoria recurrente muy importante, han recibido terapia de suplencia con

## Deficiencia de subclases IgG

Subclase IgG	Deficiente	pacientes (n)
Deficiencia	G2	3
Deficiencia	G3	2
Deficiencia	G2-G4	1
Deficiencia	G4	1

Tabla 4. Deficiencia de subclases de IgG en 7 pacientes con asma e infección recurrente

Subclase	deficiente (No. ptes)	Alto riesgo (No. ptes)	Bajo riesgo
Deficiencia	G2	3	-
Deficiencia	G3	1	1
Deficiencia	G2-G4	1	-
Deficiencia	G4	1	-
No. ptes : Número de pacientes			

Tabla 5. Severidad del asma y deficiencia de subclases de IgG

inmunoglobulinas por vía intramuscular cada 21 días desde hace aproximadamente un año (no ha podido administrárseles la forma intravenosa por restricciones económicas), presentando una clara y marcada mejoría de la evolución del asma bronquial (desde el punto de vista clínico, de las pruebas de función respiratoria y de los requerimientos farmacológicos), así como un control significativo de los cuadros de infección respiratoria. Los mecanismos involucrados en los beneficios obtenidos en los pacientes con infección recurrente patológica, son obvios; sin embargo no están demostrados los mecanismos involucrados en el caso de pacientes asmáticos sin infección recurrente patológica. Demostraciones previas de autoanticuerpos anti P-receptores en el asma (21-23), así como la respuesta favorable al tratamiento con inmunoglobulinas (19, 20), deben estimularnos a seguir investigando acerca de las alteraciones en pacientes asmáticos que juegan un papel patogénico como son una alteración neuroreguladora vagal y de neuropéptidos y la inflamación asociada o no a hipersensibilidad tipo I, entre otras. Debe investigarse si estamos frente a una entidad con un componente autoinmune, con anomalías en la inmunorregulación como una alteración en la red idiotipo-antiidiotipo y de la función de células T supresoras, que serían mejoradas con la administración de inmunoglobulinas.

Nuestros pacientes se están realizando actualmente controles del perfil humoral con miras a suspender la administración de inmunoglobulinas, ya que desde el punto de vista clínico (princi-

pal parámetro), la evolución lo permite.

Finalmente, debemos advertir al clínico que antes de iniciar la administración de inmunoglobulinas, es necesario descartar una deficiencia asociada de IgA o la presencia de autoanticuerpos anti IgA, en cuyo caso sólo deben administrarse inmunoglobulinas en una preparación altamente purificada o exenta de IgA.

### Summary

Recently a deficiency of IgG subclasses has been described in asthmatic patients; this will obviously, in association to recurrent respiratory infections, lead to a worse course of the asthmatic illness itself.

We report a group of 7 patients in which we studied such association. Additionally, we refer in another context to the group of asthmatic patients without pathologic recurrent infection in which immunoglobulin administration also shows clear beneficial effects. We comment on the plausible mechanisms which have been proposed in this regard. Actually we were very interested in the sensitization of clinicians about this association and the importance of studying the humoral profile of these patients and to administrate opportune therapy with immunoglobulins if indicated (significant clinical relevance). This will cause a decisive beneficial effect in the progression of disease and prognosis of these patients.

### Referencias

1. Oxelius V. Immunoglobulin G subclasses and human disease. *Am J Med* 1986; 11:11-17.
2. Morell A. IgG subclass deficiency: A personal view point. *Ped Inf Dis J* 1990; 9:54-58.

3. **Ferrante A.** IgG subclass deficiency: Fact or fiction? *Ped Inf Dis J* 1990; **9**, 8: S3-S63.
4. **Levinsky R.** IgG subclass deficiencies. International Congress and Symposium Series. 1989; **143**: 1-69.
5. **Heiner D.** Significance of Immunoglobulin G subclasses. *Am J Med* 1984; **76**:1-6
6. **Jiang L.** Immunoglobulin G subclass deficiency in children with recurrent respiratory tract infections. *Chin Med J* 1991; **104**:119-123.
7. **Loftus B, Price J, Lobo-Yed A, et al.** IgG subclass deficiency in asthma. *Arch Dis Child* 1988; **63**: 1434-1437.
8. **Smith T, Morris E, Bain R.** IgG subclasses in nonallergic children with chronic chest symptoms. *J Pediatr* 1984; **105**: 896-901.
9. **Soderstrom T, Soderstrom R, Bengtsson U, et al.** Clinical and immunological evaluation of patients low in single or multiple IgG subclasses. *Monogr Allergy* 1986; **20**: 135-142.
10. **Bjorkander J, Bengtsson U, Oxelius VA, et al.** Symptoms in patients with lowered levels of IgG subclasses, with or without IgA deficiency, and effects of immunoglobulin prophylaxis. *Monogr Allergy* 1986; **20**: 157-163.
11. **Hanson L, Soderstrom R, Avanzini A, et al.** Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1988; **7** (5): S17-S21.
12. **Bremard-Oury C, Aucouturier P, Le Deist F, et al.** The spectrum of IgG2 deficiencies. In: Vossen J. Griscellic, eds. Progress in immunodeficiency research and therapy. Vol II. Amsterdam: *Excerpta Medica*; 1986: 235-239.
13. **Bussel J, Morell A, Skavaril F.** IgG2 deficiency in autoimmune cytopenias. *Monogr Allergy* 1986; **20**: 116-118.
14. **Collins Williams C, Tkachyk SJ, Toft B, et al.** Quantitative immunoglobulin levels IgG, IgA and IgM in children with intractable asthma. *Ann Allergy* 1969; **27**: 533.
15. **Berger W, Pollock J, Kiechel F, et al.** Immunoglobulin levels in children with chronic severe asthma. *Ann Allergy* 1978; **41**: 67.
16. **Taylor B, Norman AP, Orgel MA, et al.** Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile asthma. *Lancet* 1973; July **21**: 111-113.
17. **Richardson VF, Larcher VF, Price A.** A common congenital immunodeficiency predisposing to infection and atopy in infancy. *Arch Dis Child* 1983; **58**: 799-802.
18. **Turner MW, Mowbray JF, Harvey BAM, et al.** Defective yeast opsonisation and C2 deficiency in atopic patients. *Clin Exp Immunol* 1978; **34**: 253-259.
19. **Mazer B, Gelfand E.** An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J All Clin Immunol* 1991; **87**, 5: 976-983.
20. **Page R, Friday G, Stillwagon P.** Asthma and selective immunoglobulin subclass deficiency: Improvement of asthma after immunoglobulin replacement therapy. *J Pediatr* 1988; **112** (1): 127-131
21. **Fraser CM, Venter JC, Kaliner M.** Autonomic abnormalities and autoantibodies to beta-adrenergic receptors. *N Engl J Med* 1981; **305**: 1165-1170.
22. **Venter JC, Fraser CM, Harrison LC.** Autoantibodies to B2 adrenergic receptors: A possible cause of adrenergic hyporesponsiveness in allergic rhinitis and asthma. *Science* 1980; **207**: 1361-1363
23. **Roitt I, Brostoff J, Male D.** Immunology. 3a. ed. London: Mosby; 1993: 6.
24. **Oxelius V.** IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand* 1979; **68**: 23-27.
25. **Oxelius V, Laurell AB, Lindquist B, et al.** IgG subclasses in selective IgG deficiency: Importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981; **304**: 1476.