

NIVELES DE INMUNOGLOBULINA D EN PACIENTES CON AMIGDALITIS CRONICA

L. CARABALLO, A. ARANGO, H. HANSSEN, L. RAMIREZ

Se presentan los resultados de un estudio sobre los niveles de Inmunoglobulina D (IgD) en pacientes con amigdalitis crónica y un grupo de población general normal. Se discute acerca del posible papel de esta inmunoglobulina como anticuerpo funcional en la amigdalitis. Finalmente se señalan algunas conclusiones basadas en los resultados de este estudio.

INTRODUCCION

La función como anticuerpo protector para la IgD no está totalmente demostrada (1,2). Algunos estudios han señalado la presencia de células plasmáticas productoras de IgD en amígdalas extirpadas de pacientes con amigdalitis crónica (3, 4). Esto sugiere un posible papel de esta inmunoglobulina como mecanismo de defensa humoral, junto con otros anticuerpos, en estas afeccio-

nes. Además, hace pensar que estos órganos linfoides pueden ser importantes en la síntesis de la IgD detectable en sangre circulante.

Los estudios efectuados para relacionar las variaciones de los niveles sanguíneos de inmunoglobulinas con la extirpación de las amígdalas, hasta ahora han utilizado la cuantificación de IgG, IgA e IgM (5). Además, en Colombia no conocemos informes que establezcan el comportamiento fisiológico de los niveles de IgD en diferentes edades, sexo y otras condiciones.

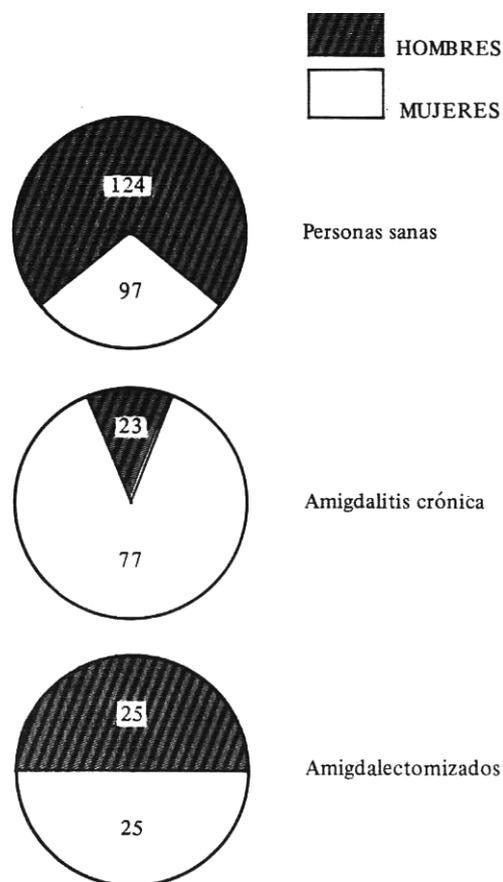
En el presente estudio se cuantifican los niveles de IgD en pacientes con amigdalitis crónica, amigdalectomizados y personas sanas.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron un total de 150 pacientes remitidos del servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, distribuidos así: 100 pacientes con diagnóstico de amigdalitis crónica en los cuales se descartó otro tipo de infección activa, y 50 tonsilectomizados, con edades comprendidas entre 6 y 60 años. El

Dr. Luis Caraballo G.: Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena; Drs. Ana Eugenia Arango R., Henry Hanssen V. y Luis Eduardo Ramírez G.: Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. Caraballo.



Gráfica 1- Niveles de Inmunoglobulina D. Composición de la población estudiada. Medellín 1976.

grupo control consistió en 221 personas sanas, sin antecedentes de infección faríngea, y con edades en igual margen que los anteriores (Gráfica 1).

Cuantificación de IgD. Los sueros se almacenaron inmediatamente después de su separación a -20° C, hasta su estudio.

La IgD se cuantificó utilizando el método de inmunodifusión radial (I R), según Mancini et al. (6), con antisueros obtenidos de la casa Hyland.

Análisis Estadístico. Se ha demostrado repetidamente que la concentración de Inmunoglobulinas séricas no siguen una distribución aritmética Gaussiana (7, 8). Por lo tan-

to, a todos los datos se les extrajo la raíz cuadrada antes de proceder al análisis, para el cual se obtuvo la t de Student en los diferentes grupos con el fin de valorar la significancia estadística.

RESULTADOS

No fué posible detectar los niveles de IgD en el 24% de los pacientes normales mediante el método antes descrito (IR).

Niveles del IgD con relación a la edad y al sexo en normales. Los niveles de IgD en la población normal estudiada resultaron ser mayores en los hombres que en las mujeres (Tabla 1 y Gráfica 2).

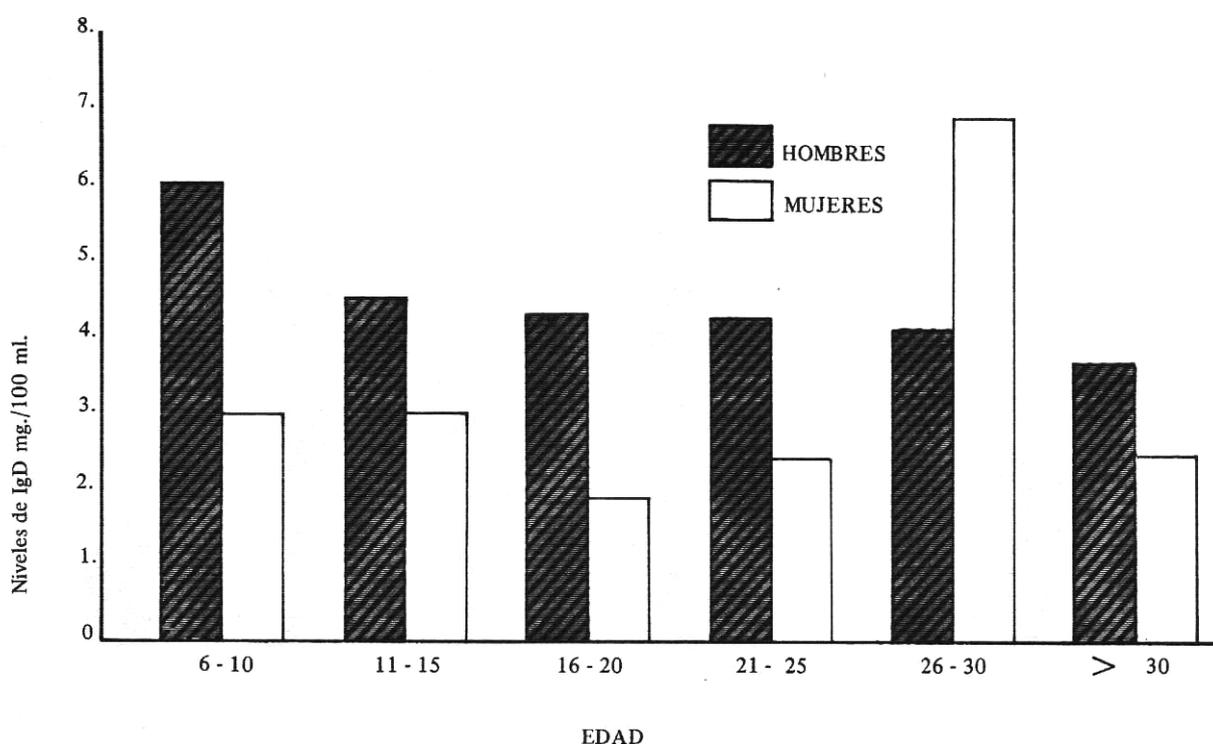
Este hallazgo se sucedió en todos los grupos etáreos, con excepción del grupo de edad de 26 - 30 años, donde se encontró una mayor concentración en las mujeres. En los hombres los niveles más altos se presentaron en el grupo de 6 a 10 años observándose una disminución progresiva a medida que aumentaba la edad en los diferentes grupos. En las mujeres los niveles IgD tuvieron un comportamiento diferente y se hallaron fluctuaciones en los diferentes grupos de edad (Tabla 1 y Gráfica 2).

Niveles de IgD con relación a la edad y al sexo en pacientes con amigdalitis crónica. En la Tabla 1 y Gráfica 3 se aprecian los valores hallados en los pacientes con amigdalitis crónica. En este grupo estudiado se encontraron los más altos valores en ambos sexos.

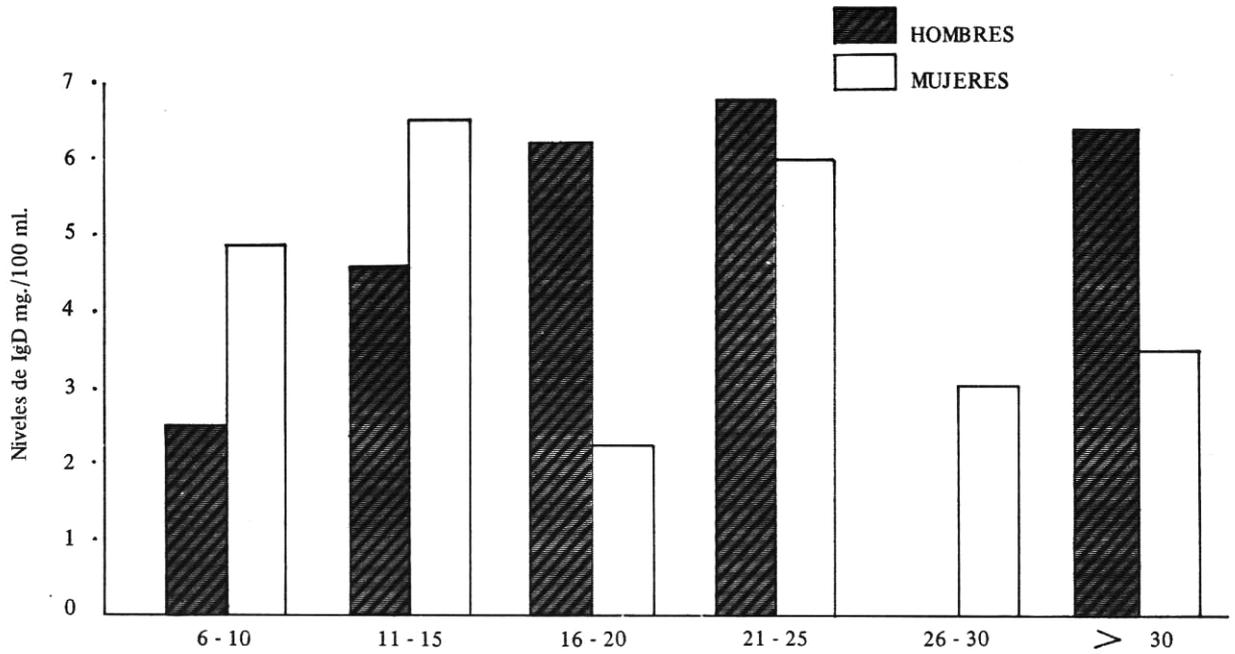
Niveles de IgD con relación a la edad y al sexo en pacientes amigdalectomizados. En la Tabla 1 y Gráfica 4 se aprecian los valores hallados en el grupo de pacientes amigdalectomizados. En este grupo se observaron niveles un poco más bajos que los encontrados en los casos de Amigdalitis crónica.

Tabla 1- Inmunoglobulina D en personas sanas, con Amigdalitis Crónica y Amigdalectomizados. Medellín 1976.

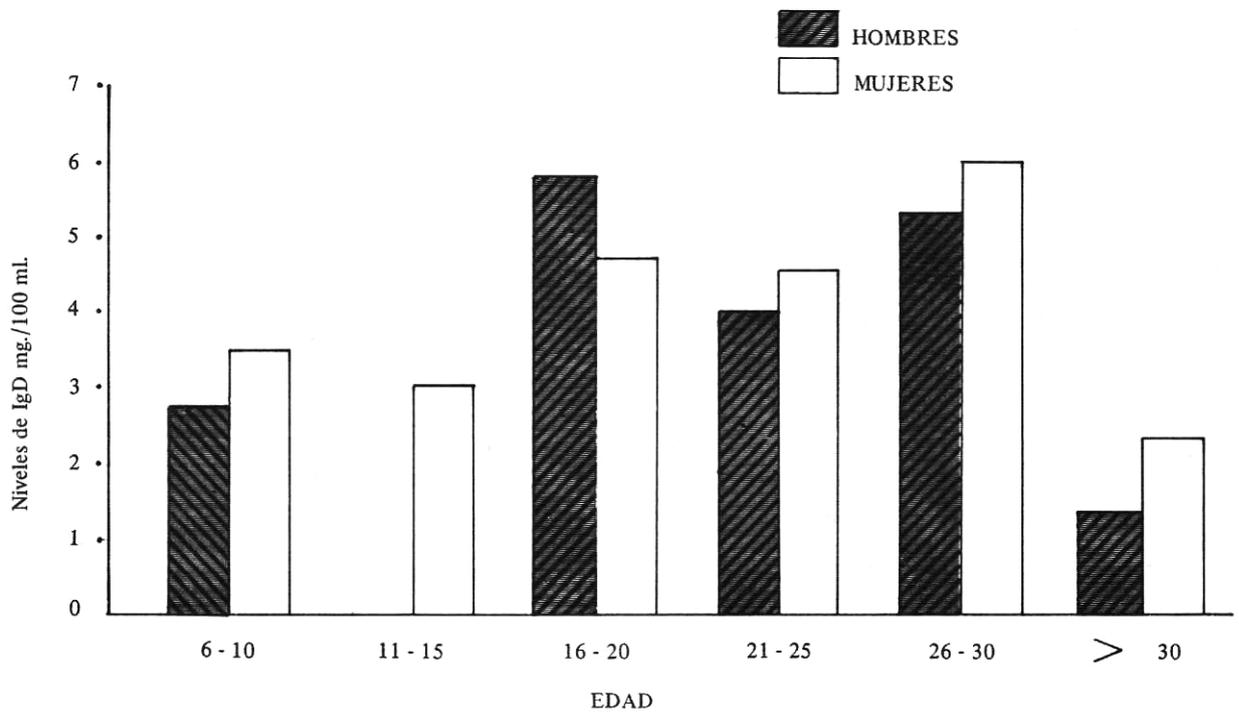
Sexo Edad	NORMALES		AMIGDALITIS CRONICA		AMIGDALECTOMIZADO	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
6 - 10	6.1	3.0	2.6	4.8	2.6	3.4
	± 3.9	± 2.1	± 2.1	± 4.5	0	± 4.9
11 - 15	4.5	3.0	4.6	6.5	-	3.0
	± 3.1	± 2.7	± 1.5	± 3.3	-	± 3.6
16 - 20	4.1	1.8	6.2	2.1	5.9	4.8
	± 3.7	± 2.8	± 3.8	± 1.4	± 2.3	± 1.6
21 - 25	4.0	2.5	6.4	5.8	4.0	4.5
	± 2.0	± 2.7	± 2.9	± 3.0	± 3.0	± 1.8
26 - 30	3.7	6.7	-	3.3	5.4	6.0
	± 3.5	± 6.0	-	± 1.4	± 3.4	± 4.6
>30	3.3	2.6	6.2	3.5	1.8	2.4
	± 3.3	± 1.7	± 5.7	± 3.1	± 3.1	± 1.7



Gráfica 2- Distribución según sexo y edad de Inmunoglobulina D en normales.



Gráfica 3— Distribución según sexo y edad de Inmunoglobulina D en pacientes con Amigdalitis Crónica.



Gráfica 4— Distribución según sexo y edad de Inmunoglobulina D en pacientes Amigdalectomizados.

DISCUSION

Desde su descubrimiento por Rowe en 1964 (9), la IgD y sus funciones biológicas han sido estudiadas por diversos investigadores. De esta forma se ha comprobado su función como anticuerpo contra penicilina (10), insulina (11), toxoide diftérico (12) y últimamente como anticuerpo antinuclear (13); aunque no se le ha demostrado un papel como anticuerpo protector en enfermedades infecciosas.

Recientemente, se ha demostrado la presencia de IgD en la superficie de un porcentaje importante de linfocitos B (LB) de sangre periférica, lo que ha sugerido un posible papel como receptor de antígenos (14). Se ha postulado que este receptor sea el más primitivo desde el punto de vista ontogénico en los LB, dado que la IgD es la inmunoglobulina de superficie predominante en los linfocitos en la sangre del cordón umbilical (14 - 16).

Además, la asociación frecuente con la IgM de superficie en los LB, ha llevado a formular la hipótesis de una transformación molecular de la IgD a IgM en el curso de la maduración inmunológica y la respuesta inmune (14, 17).

La concentración normal de IgD ha sido calculada en varios países como de 3 mg./1000ml. aproximadamente (9, 18). La elevación de estos niveles se ha descrito principalmente en pacientes con Mieloma de IgD (9, 19), en personas atópicas (8), y en algunas mujeres embarazadas y niños aparentemente sanos, en Africa (7, 20). Además, en pacientes con melanoma maligno, leucemia linfocítica crónica y linfosarcomas, se ha observado un aumento considerable de los LB portadores del IgD (1, 21, 22). En un porcentaje de la población normal no es posible detectar niveles de IgD, esto está fundamentalmente determinado por la sensibilidad de la técnica utilizada. En el presente estudio, un 24% del grupo control normal aparece con niveles no detectables

de IgD, lo cual se aproxima al 30% descrito por Berg y Johnsson (23) cuando utilizan el método de IR.

El comportamiento de los niveles de IgD en los dos sexos, observados en el presente estudio, aparentemente no manifiesta diferencia importante. Sin embargo, otros investigadores han descrito niveles más altos en mujeres que en hombres de edades entre 5-30 años (20). El nivel promedio de IgD encontrado en el grupo normal de este trabajo fué de 3.5, con una amplia $DS \pm 3.0$ lo cual concuerda con los informes de otros investigadores, en otros países.

El amplio margen en estos niveles, fenómeno que aún permanece sin explicación, también corrobora los hallazgos de otras personas (9, 24). La pequeña pero progresiva disminución de los niveles de IgD observada en el grupo masculino estudiado, no es lo suficientemente significativa para pensar en una mayor actividad biológica de esta inmunoglobulina en épocas tempranas del desarrollo, como se ha descrito en el caso de la IgE (25).

La investigación de los sitios de síntesis de IgD, ha demostrado que en las amígdalas se encuentran células plasmáticas productoras de esta y otras inmunoglobulinas (3, 4, 26, 27). Por otro lado, los estudios encaminados a valorar la función inmunológica general de las amígdalas faríngeas y su importancia como sitio de síntesis de anticuerpos, han mostrado un descenso, y en algunos casos desaparición de la IgA faríngea específica contra poliovirus tipo I, después de la tonsilectomía. Veltri et al. cuantificando la IgG de pacientes tonsilectomizados que en el preoperatorio tenían niveles por encima de lo normal, encontró un descenso considerable después de la intervención quirúrgica (5). Este último, y otros autores, han demostrado en varias ocasiones un aumento notorio de la IgG e IgA circulantes en pacientes con amigdalitis crónica. Sin embargo, no conocemos informes

que relacionan algún estado patológico de las amígdalas con los niveles sanguíneos de IgD.

Los resultados obtenidos en la presente investigación evidencian un aumento importante en los niveles de IgD en los pacientes con amigdalitis crónica, comparados con la población normal en edades semejantes. Estas concentraciones elevadas fueron más notorias en adultos, para los cuales el tiempo de evolución de la enfermedad era más largo que en la población infantil.

Los altos niveles de IgD en pacientes con amigdalitis crónica establecen la posibilidad de que esta inmunoglobulina tenga función de anticuerpo contra algunos gérmenes que afectan las amígdalas. Esto aún no ha sido demostrado mediante la caracterización inmunoquímica de los anticuerpos que aparecen en el curso de infecciones faríngeas específicas como la amigdalitis estreptocócica, lo que indica la necesidad de otros estudios encaminados en este sentido. Además el análisis de estos resultados, indican que no tienen significancia estadística.

El encontrar los niveles de IgD un poco más bajos en los pacientes tonsilectomizados, al ser comparados con las concentraciones en los pacientes con amigdalitis crónica, permite pensar en la síntesis de IgD en amígdalas, con distribución sistémica, posterior a un estímulo antigénico local. Es importante tener en cuenta que las amígdalas son el tejido linfoide del organismo donde más se encuentran células plasmáticas productoras de IgD (3). Sin embargo, al igual que en otros estudios semejantes, pero con otras inmunoglobulinas, no queda determinado si la baja de los niveles es debida a la extirpación del tejido linfoide productor, o a la eliminación del estímulo antigénico (5).

Las técnicas estadísticas utilizadas para descartar las posibilidades de error por efecto del azar en los fenómenos biológicos que no se ajustan a una distribución normal

(Gauss), determinan la necesidad de que las diferencias en los valores obtenidos sean muy grandes y en grupos muy numerosos, para considerarlos como significativos desde el punto de vista estadístico. Por lo anterior, la interpretación particular de estos resultados se hace difícil, aunque es posible llegar a las siguientes conclusiones iniciales:

1. La concentración promedio de IgD en la población aparentemente sana en Medellín, Colombia es de 3.5 mg./100 ml. con una $DS \pm 3.0$.
2. Esta concentración varía en los hombres de acuerdo a los grupos de edad, siendo los niveles más altos en niños y los más bajos en la población adulta.
3. Los pacientes mayores de 16 años con amigdalitis crónica presentaron un aumento de los niveles de IgD; en algunos casos por encima de los valores considerados normales.

SUMMARY

The results of a study about the Immunoglobulin D (IgD) levels in patients with chronic amigdalitis and a group of normal general population are presented. The possible role played in amigdalitis by this Immunoglobulin as a functional antibody is discussed.

Finally, some conclusions based on the study results, are pointed out.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Rubo, R.T. et al.: IgD. A major immunoglobulin on the surface of lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Immunol.* 112: 1952-4, 1974.
- 2.- Van Boxel, J.A. et al.: IgD on cell membranes of human lymphoid cell lines with multiple immunoglobulin classes. *Nature* 251: 54-75, 1974.
- 3.- Gell, R.G.H., Coombs, R.R.A. and Lachmann, P.I.: *Clinical aspects of immunology*. Third Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford - London p. 297, 1975.
- 4.- Wood, C.B.S.: Immunological Factors and tonsillectomy. *Proc. R. Soc. Med.* 66: 373-375, 1973.

- 5.- Veltri, R.W. et al.: citado por Wood, C.B.S. Immunological factors and tonsillectomy. *Proc. R. Soc. Med.* 66:373-375, 1973.
- 6.- Mancini, G., Carbonera, A.O. and Heremans, J.J. : Immunological quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2: 235, 1965.
- 7.- Leslie, G.A. et al.: Structure and biologic functions of human immunoglobulin D. II. Alteration of serum IgD levels during pregnancy. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 144: 741-3, 1973.
- 8.- Brasher, G.W., Hall, F.F. and Bourland, P.D.: Serum IgD concentration in children with atopic diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 52: 167-171, 1973.
- 9.- Rowe, D.S. and Fahey, J.L.: A new class of human Immunoglobulins. II. Normal serum immunoglobulin D. *J. Exp. Med.* 121: 185, 1965.
- 10.- Gleich, G.J., Bieger, R.C. and Stankievic, R.: Antigen combining activity associated with IgD. *Science* 165: 606, 1967.
- 11.- Devy, M., Center, D., Sanderson, C.J. and Coombs, R.R.A.: Immunoglobulin D Antibody to insulin. *Lancet* 2: 1280, 1970.
- 12.- Heiner, D.C. and Rose, B.: A study of antibody responses by radio-immunodiffusion with demonstration of Gamma-D antigen-binding activity in four sera. *J. Immunol.* 104: 104, 1970.
- 13.- Cavallaro, J.J., Palmer, D.F. and Brazzi, P.E.: Immunofluorescence detection of autoimmune diseases. Immunology series No. 7 U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1976.
- 14.- Rowe, D.S., Hug, K., Fornari, L. and Pernis, B.: Immunoglobulin D as a lymphocyte receptor. *J. Exp. Med.* 138: 965, 1973.
- 15.- Rowe, D.S. et al.: Immunoglobulin D on the surface of peripheral blood lymphocytes of the human newborn. *Nature (New Biol.)* 242: 155-7, 1973.
- 16.- Knapp, W., Bolhuis, R.L.H., Radp, J. and Hijmans, W.: Independent movement of IgD and IgM molecules on the surface of individual lymphocytes. *J. Immunol.* 111: 1.295, 1973.
- 17.- Preud'homme, J.L. et al.: Immunoglobulin D bearing lymphocytes in primary immunodeficiencies. *J. Immunol.* 114: 481, 1975.
- 18.- Nakamura, R.M.: Immunopathology. Clinical Laboratory concepts and methods. Little, Brown and Co. Boston, 1974.
- 19.- Jancebewicz, Z. et al.: Immunoglobulin D multiple myeloma. Review of 133 cases. *Arch. Int. Med.* 135: 87-93, 1975.
- 20.- Mc Gregor, I.A., Rowe, D.S., Wilson, M.E. and Billewicz, W.Z.: Plasma immunoglobulin concentration in an african (gambian) community in relation to season, malaria and other infections and pregnancy. *Clin. Exp. Immunol.* 7: 51-74, 1970.
- 21.- Malka, S., Donand, C.J. and Hoobs, J.R.: Excess IgD bearing lymphocytes in patients with malignant melanoma. *Brit. J. Cancer.* 30: 379, 1974.
- 22.- Piessen, W.F., Schur, P.H., Moloney, W.C. and Churchill, W.H.: Lymphocyte surface immunoglobulins in lymphocyte surface immunoglobulins in lymphoproliferative diseases. *New Engl. J. Med.* 288: 176, 1973.
- 23.- Berg, T. and Johansson, S.G.: Immunoglobulins level during childhood with special regard to immunoglobulin E. *Acta paediatr. Scand.* 58: 513, 1969.
- 24.- Fahey, J.L. and Mckelvey, E.M.: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody agar plates. *J. Immunol.* 94: 84, 1965.
- 25.- Grundbacher, F.J.: Causes of variations in serum IgE levels in normal populations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 56: 272-274, 1965.
- 26.- Schacdtfi, J.F. and Basts, A.F.: Immunoglobulins and blood vessels in tonsillar crypts epithelium. *Ann. Otorhinolaryn.* 88: 356-368, 1973.
- 27.- Ostergaard, P.A.: Presence of immunoglobulin containing plasma cells in tonsils from tonsilectomized children. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. C* 83: 406-412, 1975.