

## Deficit di sottoclassi IgG

*A cura di Umberto Basile*

Le IgG sono un particolare tipo di immunoglobuline, noto anche come anticorpi. Gli anticorpi hanno la funzione, nell'ambito del sistema immunitario di neutralizzare corpi estranei come virus, batteri e tossine. Tutte le Ig sono prodotte dai linfociti B quando il sistema immunitario entra in contatto con un antigene (Ag).

Dal punto di vista funzionale sono distinguibili due componenti fondamentali:

- una regione costante (C), che media l'interazione dell'anticorpo con il complemento o con cellule dell'immunità innata (porzione "Fc")
- una regione variabile (V), che contiene il sito di combinazione con l'antigene e che è quindi variabile a seconda della specificità dell'anticorpo per un dato antigene (porzione "Fab")

A livello strutturale, sono organizzate in un complesso proteico di tipo tetramerico.

Le catene pesanti definiscono l'isotipo (o classe) anticorpale e vengono suddivise in 5 classi strutturali denominate con le lettere greche gamma ( $\gamma$ ), alfa ( $\alpha$ ), miu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ), epsilon ( $\epsilon$ ) corrispondenti alle cinque principali classi funzionali di anticorpi (rispettivamente IgG, IgA, IgM, IgD e IgE). Esistono inoltre 2 tipi di catene leggere indicate con kappa ( $\kappa$ ) e lambda ( $\lambda$ ).

Le IgG costituiscono circa il 70-75% delle Ig del sangue. Sono note 4 sottoclassi IgG: IgG1 (60-66%), IgG2 (20-30%), IgG3 (4-8 %) e IgG4 (3%) che differiscono a livello della regione cerniera della catena H.

La risposta anticorpale aumenta, di conseguenza, fin dai primi mesi, specialmente per quanto riguarda le IgM che raggiungono i livelli dell'adulto al compimento del primo anno di vita, grazie alla notevole stimolazione antigenica dall'ambiente esterno. Per ciò che concerne le IgG, invece, quelle materne passate per via placentare diminuiscono gradualmente nell'arco dei primi sei-otto mesi, e, a partire dai dieci-dodici mesi, cominciano ad aumentare quelle prodotte dal bambino, raggiungendo i valori dell'adulto verso i sette-otto anni: rimane un periodo di qualche mese in cui il lattante ha un numero molto basso di IgG ed è più a rischio di infezioni. Tra le sottoclassi di IgG, le IgG1 e le IgG4 sono le prime a raggiungere i livelli adulti, seguite dalle IgG3 (i 10 anni) e dalle IgG2 (verso i 12 anni); verrà esposta più avanti la funzione di queste specifiche sottoclassi, ma è questo ritardo nella produzione di IgG2 che è alla base della mancata produzione, almeno fino ai 2 anni di età, di anticorpi contro antigeni polisaccaridici e dell'aumentata suscettibilità ai batteri capsulati. Infine, la produzione delle IgA inizia, come per le IgG, verso la fine del primo anno ma il loro aumento è più lento.

Le immunoglobuline raggiungono i valori dell'adulto, e quindi la massima efficacia, nel quinto-sesto anno di vita, grazie alle interazioni del bambino con l'ambiente ed alle stimolazioni antigeniche a cui è sottoposto, in particolar modo con l'ingresso in comunità; tuttavia, se da un

lato un appropriato carico di agenti infettivi è necessario per la maturazione del sistema immune, dall'altro un eccesso può mettere a rischio l'interno equilibrio immunologico.

### **Deficit delle sottoclassi delle IgG**

Deficit anticorpale associato a un'aumentata suscettibilità alle infezioni e a livelli assenti o marcatamente ridotti (maggiore di 2 deviazioni standard al disotto della media per l'età) di una o due sottoclassi delle IgG, ma con livelli normali o aumentati delle altre sottoclassi. La maggior parte dei pazienti ha livelli totali di IgG e degli altri anticorpi normali o quasi normali, ma presenta una diminuita responsività anticorpale a determinati antigeni. Sono state descritte infezioni respiratorie croniche o ricorrenti.

Dal momento che le IgG1 costituiscono il 70% delle IgG totali, un deficit isolato di IgG1 si associa a ipogammaglobulinemia e non viene considerato come un deficit di una sottoclasse.

Il deficit combinato o selettivo di IgG2 o di IgG3, con o senza deficit di IgG4, è il più comune deficit a carico delle sottoclassi. I pazienti con deficit di IgG2 (selettivo o combinato con deficit di un'altra sottoclasse) presentano spesso risposte anticorpali deboli nei confronti degli antigeni polisaccaridici e/o un deficit associato di IgA (< 5mg/dl). Il deficit isolato di IgG4 asintomatico è presente in un gran numero di individui. Nei bambini piccoli i deficit delle sottoclassi possono essere transitori e scomparire con la crescita. Sono stati descritti alcuni pazienti con alterata capacità di risposta ai polisaccaridi ma con livelli normali delle sottoclassi di IgG.

Numerosi studi documentano deficit di sottoclassi di IgG isolate o combinate con normali concentrazioni di IgG.

È stata descritta un'associazione del deficit delle sottoclassi di IgG con:

1. Infezioni batteriche recidivanti che riguardavano per lo più le vie respiratorie e digerenti, soprattutto da microrganismi piogenici.
2. Deficit di IgA
3. Assenza di risposta immune in seguito a vaccinazione
4. Associazione con malattie allergiche o autoimmuni

La deficienza delle IgA e delle sottoclassi di IgG sono i più comuni disordini immunitari che causano morbilità soprattutto tra i 2 e i 6 anni.

Il deficit di IgA associato a deficit di sottoclassi di IgG correla con la comparsa di infezioni batteriche severe.

Le più comuni presentazioni cliniche sono:

1. Infezioni delle vie aeree superiori (76%)
2. Polmoniti (14%)
3. Gastroenteriti (3%)

4. Infezioni del tratto urinario (3%)
5. Sinusiti (2%)
6. Otite acuta media (2%)

### **Bibliografia**

Abrahamian F, Agrawal S, Gupta S. Immunological and clinical profile of adult patients with selective immunoglobulin subclass deficiency: response to intravenous immunoglobulin therapy. *Clin Exp Immunol* 2010;159:344–350.

Barton JC, Bertoli LF, Barton JC, Acton RT. Selective subnormal IgG3 in 121 adult index patients with frequent or severe bacterial respiratory tract infections. *Cell Immunol* 2016; 299:50–57.

Schur PH, Borel H, Gelfand EW, et al. Selective gamma-g globulin deficiencies in patients with recurrent pyogenic infections. *N Engl J Med* 1970;283:631-634.

Wahn V, von Bernuth H. IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:521-524.

Schauer U, Stemberg F, Rieger CH, et al. IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clin Chem* 2003;49:1924-1929.