

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/14640637>

Relationship between evolution time of human brucellosis and the avidity of specific IgG antibodies

Article in *Revista médica de Chile* · August 1995

Source: PubMed

CITATIONS

3

READS

29

3 authors, including:

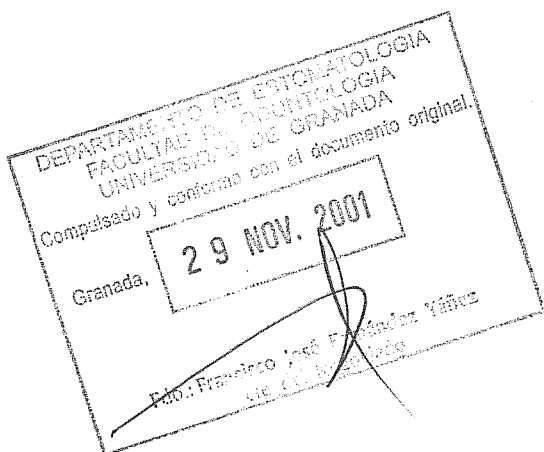


[José Gutiérrez-Fernández](#)

University of Granada

472 PUBLICATIONS 3,988 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Relación entre el tiempo de evolución de la brucelosis humana y la avididad de anticuerpos IgG específicos

José Gutiérrez F, María Rodríguez V y M Carmen Maroto V.

Relationship between evolution time of human brucellosis and the avidity of specific IgG antibodies

The aim of this work was to relate the avidity of specific IgG antibodies with the time of evolution of human brucella infection. IgG anti-brucella antibodies were measured using an ELISA assay with 8 M urea in 17 patients with recent active brucellosis (group I), 31 patients with chronic active brucellosis (group II) and 120 asymptomatic patients with past brucellosis (group III). Twelve patients of group I (70.6%), three of group II (9.7%) and none in group III had low avidity antibodies against Brucella. It is concluded that these antibodies have a high diagnostic efficiency for recent Brucella infections.

(Key-words: Brucellosis; IgG; Antibodies; Antibody affinity)

Recibido el 19 de enero, 1995. Aceptado el 17 de abril, 1995.
Departamento de Microbiología. Hospital Universitario San Cecilio,
Universidad de Granada. Granada, España.

TRABAJO DE
INVESTIGACION



UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA

Compulsado y conforme
al original.
Granada, 4 de 2. 19 97
EL FUNCIONARIO

El conjunto de fuerzas que participan en las uniones antígeno-anticuerpo se conocen con el término de avidéz o afinidad funcional. En líneas generales, la afinidad de los anticuerpos IgG es inicialmente baja después del primer contacto antigénico y se incrementa durante las semanas y meses siguientes, gracias a la maduración de los linfocitos B y al descenso del estímulo antigénico. La cuantificación de la avidéz de los anticuerpos IgG específicos, por técnicas simples, podría proporcionar un nuevo método sensible y específico para el diagnóstico serológico y seguimiento de las infecciones, ya que podría ser usado para la investigación del momento exacto de la primoinfección y para distinguir entre reactivación, reinfección y primoinfección. Los ensayos de avidéz requieren la adición de una sustancia desnaturizante (dietilamina, tiocianato potásico, guanidina, urea) que intenta romper la unión antígeno-anticuerpo, poniendo de manifiesto la presencia de los anticuerpos de baja avidéz por el antígeno⁶.

El diagnóstico de la Brucelosis humana mediante la investigación de anticuerpos específicos tiene problemas. Las reacciones cruzadas con antígenos de *Yersinia enterocolitica* o la dificultad para conocer, mediante la clínica, el tiempo de evolución de la enfermedad, hacen que el tratamiento no sea el adecuado en muchas ocasiones³. El análisis de la avidéz de los anticuerpos IgG anti-*Brucella* podría ayudar a resolver estas situaciones.

En el presente trabajo se describe el comportamiento de la avidéz de los anticuerpos IgG en pacientes con infección por *Brucella* y su relación con el tiempo de evolución de la misma.

MATERIAL Y METODO

Se estudió la avidéz de los anticuerpos IgG anti-*Brucella* en muestras de suero congeladas procedentes de 150 pacientes, que se agruparon en la siguiente forma: Grupo I: 17 pacientes con brucelosis activa de menos de 6 meses de evolución; Grupo II: 31 pacientes con brucelosis activa de más de 6 meses de evolución, y, Grupo III: 120 sujetos asintomáticos, con infección pasada por *Brucella*, de menos de 2 años de evolución. El diagnóstico de brucelosis activa se realizó por

clínica compatible, aislamiento de la *Brucella* desde frascos de hemocultivos o aspirados de abscesos y/o la presencia de un título de anticuerpos mediante aglutinación directa superior a 80 y test de Coombs indirecto para IgG inferior a 80 (Cromatest®, Knikerbocker, España), en el Grupo I, y un título de aglutinación directa inferior a 160 y test de Coombs superior a 160 en el Grupo II. En el Grupo III la aglutinación directa y el test de Coombs tuvieron un título inferior a 160.

Para la investigación de la avidéz de los anticuerpos IgG específicos se utilizó un ensayo comercial (ELISA indirecto, ELISA Classic, Serion®, Germany), que utiliza como antígeno células completas de *B abortus*, realizándose en una ocasión sin sustancia desnaturizante y, en otra, con urea 8 molar. Esta se adicionó en el ensayo durante 10 min tras la incubación de las muestras. Para el cálculo del título exacto de anticuerpos se elaboró una curva patrón, utilizando el control positivo del ensayo que fue diluido sucesivamente. Para conocer la presencia de anticuerpos IgG de baja avidéz, se sustrajeron los valores obtenidos mediante ambas formas (con y sin urea) y se refirieron en porcentajes respecto del total de anticuerpos IgG. El ensayo fue repetido en dos ocasiones, utilizándose el valor medio obtenido, siempre que no hubiera dispersión superior al 10%.

RESULTADOS

Los resultados se indican en la Tabla 1. Todos los sueros, de los 3 grupos, fueron reactivos con la prueba de ELISA antes de su tratamiento con la urea. En el Grupo I, 12 pacientes tuvieron más de un 60% de anticuerpos de baja avidéz (70,58%). En el Grupo II, en 3 pacientes (9,67%) se hallaron anticuerpos de baja avidéz, en valores entre un 40 y 60%. En el Grupo III, ningún sujeto tuvo anticuerpos de baja avidéz. La rentabilidad diagnóstica de la detección de anticuerpos de baja avidéz para diferenciar infección reciente (menos de 6 meses de evolución) o pasada (Grupos II y III), cuando se utilizó valores de corte del 50%, fue: sensibilidad 70,5%; especificidad 97,7%; valor predictivo positivo 80% y valor predictivo negativo 96,2%. Cuando se consideró un punto de corte del 60% y se eliminaron aquellas muestras que tenían valores

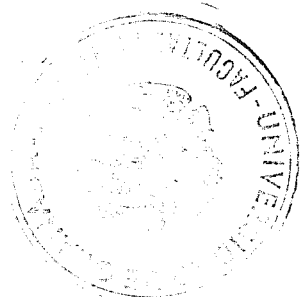


Tabla 1. Brucelosis humana: Porcentajes de pacientes con anticuerpos de baja avidéz de los Grupos I, II, III

| | Pacientes con anticuerpos de baja avidéz por el antígeno | | | | |
|--------------|--|-------|-------|-------|--------|
| | Anticuerpos IgG de baja avidéz (%) | | | | |
| | 0-20 | 21-40 | 41-60 | 61-80 | 81-100 |
| Grupo I+ | 0 | 0 | 5 | 10 | 2 |
| Grupo II++ | 25 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| Grupo III+++ | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 |

+ Brucelosis activa de menos de 6 meses de evolución; ++ Brucelosis activa de más de 6 meses de evolución; +++ Brucelosis pasada de menos de 2 años de evolución

de anticuerpos de baja avidéz entre 40 y 60%, los valores obtenidos fueron del 100% en los cuatro parámetros.

DISCUSION

La utilización del test de Coombs y de la aglutinación directa no permite conocer el tiempo de evolución de la infección por *Brucella*, ya que la elevación de los anticuerpos IgM se realiza de manera no uniforme, dependiendo de la respuesta del huésped y la evolución clínica. Por ello, se están valorando nuevos marcadores serológicos, como son la investigación de anticuerpos IgG, IgA o IgM específicos^{2,3}, mediante ELISA, con alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico. No obstante, su utilización aislada no permite conocer el tiempo de evolución de la enfermedad, y son necesarias más aportaciones para relacionarlas con las formas activas de la enfermedad. Nosotros queremos conocer el valor que tiene la determinación aislada de anticuerpos IgG para predecir el tiempo de evolución.

Diversos autores han demostrado que los anticuerpos IgG modifican su avidéz por el antígeno según el tiempo de evolución de la infección, vírica^{1,7,11-14} o bacteriana^{4,5,8-10}, y proponen que, cuando el porcentaje de anticuerpos IgG con baja avidéz por el antígeno es igual o superior al 50%, estamos en presencia de una primoinfección reciente. Cuando se utilizan en nuestra serie puntos de corte del 60%, la investigación de la avidéz de

los anticuerpos de clase IgG puede ayudar a diferenciar si se está en presencia de una brucelosis activa de evolución corta o prolongada. Sin embargo, hay que destacar que casi un 10% de los casos de brucelosis activa de mayor evolución y casi un 30% de los sujetos con brucelosis activa reciente tienen porcentajes de anticuerpos de baja avidéz entre 40 y 60%. Esta zona de común

comportamiento (40-60%) puede ser debida a diversas causas que deben ser demostradas por otros estudios: persistencia de anticuerpos inmaduros (o poco protectores) en los pacientes del Grupo II; una maduración rápida de la avidéz de los anticuerpos en los pacientes del Grupo I; problemas en el antígeno comercial empleado que no detectaría con sensibilidad completa los anticuerpos frente a una especie distinta de *Brucella* en los pacientes del grupo I (en España la mayor parte de los casos son debidos a *B melitensis*)³, o la necesidad de utilizar otras sustancias desnaturalizantes que permitan diferenciar de forma más sensible la presencia de anticuerpos de baja avidéz. Así, la urea 8 M podría ser menos sensible que la dietilamina, porque aquella no sea capaz de detectar anticuerpos de baja avidéz pasados los tres primeros meses de infección, como en el caso de la rubéola⁶. No obstante, la utilización de una u otra sustancia desnaturalizante está influenciada por el tipo de microorganismo que induce la respuesta de anticuerpos y la intensidad de la desnaturalización que produce y debe ser investigada en cada caso.

En base a estos resultados se podría pensar que la investigación de la avidéz de los anticuerpos IgG podría ser útil en el transcurso de brucelosis activa para diferenciar el tiempo de evolución de la misma. Valores superiores al 60% o inferiores al 40% de anticuerpos IgG con poca avidéz por el antígeno se asocian, respectivamente, a corta o prolongada evolución de la enfermedad.



REFERENCIAS

1. BLACKBURN NK, BESSELAAR TG, SCHOUB BD, O'CONNELL KF. Differentiation of primary Cytomegalovirus infection from reactivation using the urea denaturation test for measuring antibody avidity. *J Med Virol* 1991; 33: 6-9.
2. CLOECKAERT A, KERKHOFS P, LIMET JN. Antibody response to Brucella outer membrane proteins in bovine brucellosis: immunoblot analysis and competitive enzyme-linked immunosorbent assay using monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 3168-74.
3. COLMENERO J, PORRAS J, CARDENAS A, OCON P, DELGADO M, SEDEÑO J. Evaluation of the Chromotitre EIA test in the diagnosis of human brucellosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 60-65.
4. CHEN HA, JHONSON BD, SIMS TJ, DARVEAU RP, MONCLA BJ, WHITNEY CW, ENGEL D, PAGE RC. Humoral immune responses to Porphyromonas gingivalis before and following therapy in rapidly progressive periodontitis patients. *J Periodontol* 1991; 62: 781-91.
5. GUIGNO D, COUPLAND B, SMITH EG, FARRELL ID, DESSELBERGER U, CAUL EO. Primary humoral antibody response to Coxiella burnetii, the causative agent of Q fever. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1958-67.
6. HEDMAN K, LAPPALAINEN M, SÖDERLUND M, HEDMAN L. Avidity of IgG in sero-diagnosis of infectious diseases. *Rev Méd Microbiol* 1993; 4: 123-29.
7. HEDMAN K, VAHERI A, BRUMEMMER-KORVENKONTIO M. Rapid diagnosis of Hantavirus disease with an IgG-avidity assay. *Lancet* 1991; 338: 1353-56.
8. LAHESMAA-RANTALA R, LEHTONEN O, GRANFORS K, TOIVAVEN A. Avidity of anti-yersinia antibodies in yersiniosis patients with and without yersinia-triggered reactive arthritis. *Arthr Rheumatism* 1987; 30:1176-80.
9. LOPATIN DE, LABELLE D, LEE SW. Measurement of relative avidity of antibodies reactive with Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis in the sera of subjects having adult periodontitis. *J Periodont Res* 1991; 26: 167-75.
10. MAES RF. Evaluation of avidity of IgG anti-mycobacterial antibodies in tuberculous patients serum by an A-60 immunoassay. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 188-90.
11. MEURMAN O, WARIS M, HEDMAN K. Immunoglobulin G antibody avidity in patients with respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1479-84.
12. ORY F, ANTONAYA J, FERNANDEZ V, ECHEVARRIA JM. Application of low-avidity immunoglobulin G studies to diagnosis of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1669-71.
13. SCHOUB BD, BLACKBURN NK, JHONSON S, MCANERNEY JM, MILLER B. Low antibody avidity in elderly chickenpox patients. *J Méd Virol* 1991; 37: 113-15.
14. THOMAS HIJ, MORGAN-CAPNER P, ENDERS G, O'SHEA S, CALICOTT D, BEST JM. Persistence of specific IgM and low avidity specific IgG1 following primary rubella. *J Virolog Meth* 1992; 39: 149-55.

Reprints requests:

Dr. José Gutiérrez F
C/Camino bajo de Huetor 84, 1º A
18008 Granada
España

