

SUBCLASSES DE IMUNOGLOBULINAS E DOSEAMENTO DE ANTICORPOS ESPECÍFICOS

Que papel no estudo das crianças com pneumonias recorrentes?

PAULO OOM DE SOUSA, JOSÉ GUIMARÃES, JOSÉ COSTA TRINDADE
Clínica Pediátrica Universitária. Faculdade de Medicina de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

Introdução: As pneumonias recorrentes são mais frequentes em crianças com defeitos do sistema imunitário. O doseamento de imunoglobulinas e subclasses não permite identificar todos os doentes com defeitos da imunidade humoral pois estão descritos casos em que estes doseamentos são normais e a criança não consegue produzir anticorpos contra antigénios proteicos ou polissacáridos. **Objectivo:** Estudar a função imunitária humoral em crianças com pneumonias recorrentes e avaliar quais os testes de maior utilidade na abordagem inicial destas situações.

Método: Foram estudadas 43 crianças com pneumonias recorrentes referenciadas à consulta externa de pneumologia. As causas mais importantes de infecções pulmonares recorrentes foram excluídas pela clínica, radiologia ou análise laboratorial. O estudo imunológico incluiu o doseamento de imunoglobulinas e subclasses, isohemaglutininas e a capacidade de formação de anticorpos em resposta à imunização para o tétano, rubéola, *Haemophilus influenzae* e polissacárido capsular pneumocócico. **Resultados:** A maioria das crianças apresentou níveis de IgG ou subclasses normais ou elevados. Apenas três crianças revelaram níveis baixos de IgG2 e IgA isolados ou em combinação. Onze crianças não produziram anticorpos contra antigénios proteicos. Uma criança não produziu anticorpos após a administração de vacina anti-pneumocócica. **Conclusões:** Num número considerável de crianças com pneumonias recorrentes é possível demonstrar uma alteração imunológica humoral. Não parece existir relação entre o doseamento de subclasses de IgG e a capacidade da criança de produzir anticorpos quando estimulada. O doseamento de anticorpos específicos parece importante na avaliação inicial destas crianças.

SUMMARY

Role of immunoglobulin and specific determinations in the evaluation of recurrent pneumonia in children

Background: Recurrent pyogenic infections, including pneumonia, are known to occur in children with a defective immune system. Until recently, diagnosis was made by measuring major immunoglobulin isotypes and IgG subclasses. Recent reports show that in some cases all these measurements are normal, but that there is a defect in the production of specific protein or polysaccharide antibodies.

Objective: To study immune function in children with recurrent pneumonia to determine the most appropriate immunologic studies for the evaluation of recurrent infections in children.

Methods: Forty-three children (ages 2 to 12 years; mean 5.3 years, 29 male) who were referred to our pulmonology clinic because of recurrent lower respiratory tract infections. Major causes of recurrent infections were excluded by clinical, radiological or laboratory studies. Immunologic studies included serum immunoglobulins, IgG subclasses, IgA subclasses, iso-hemagglutinins and antibody responsiveness to vaccination with tetanus, rubella, H. influenza b conjugate and pneumococcal polysaccharide.

Results: The majority of children had normal or elevated serum immunoglobulin and subclass levels. Three patients had low levels of IgG2 and IgA, alone or simultaneously. Eleven patients failed to respond to Hib or rubella vaccination and one failed to respond to pneumococcal immunisation.

Conclusions: Our preliminary results seem to indicate that a high proportion of children with recurrent pneumonia have a demonstrable immunologic abnormality. There is no direct relationship between low levels of IgG subclass and the child's capacity to form antibodies to several antigens. Defects in antibody production are very specific and an extended panel is necessary. Examination of the antibody-forming capacity seems important in the initial evaluation of children with recurrent pneumonia.

INTRODUÇÃO

As infecções respiratórias recorrentes são um problema comum na idade pediátrica. Dentre estas, as que atingem o tracto respiratório inferior são as que se revestem de uma maior gravidade. Em alguns casos, é possível diagnosticar a situação patológica de base que origina uma maior susceptibilidade das vias aéreas inferiores aos agentes comuns de infecção bacteriana. Fazem parte deste conjunto a fibrose quística, malformações congénitas do aparelho respiratório, displasia broncopulmonar, entre outras. Noutros casos, é um defeito dos mecanismos de imunidade humoral que se presume favorecer o aparecimento das infecções recorrentes¹.

Até há pouco, o estudo da imunidade humoral centrava-se no doseamento dos diferentes isotipos de imunoglobulinas (Ig) e respectivas subclasses. Mais recentemente, alguns trabalhos vêm alertando para o facto de esta abordagem poder subvalorizar a importância das alterações humorais como factor desencadeante de infecções recorrentes. Os doseamentos de imunoglobulinas e subclasses são frequentemente normais em crianças que revelam uma maior dificuldade em produzir anticorpos quando estimuladas (imunizadas) com determinados antigénios^{2,3}. Por outro lado, a detecção de níveis baixos ou ausência de subclasses de imunoglobulinas não permite prever a existência de alterações funcionais do sistema humoral¹⁻⁵.

Neste trabalho foram realizados o doseamento das subclasses de imunoglobulinas e de anticorpos contra antigénios específicos em crianças com pneumonias

recorrentes com o objectivo de determinar o interesse relativo da sua inclusão na primeira linha de abordagem destas situações.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudadas prospectivamente 43 crianças enviadas à consulta externa de Pneumologia do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria entre Janeiro de 1996 e Março de 1998 com o diagnóstico de pneumonia recorrente.

Foram considerados como critérios de inclusão a existência de dois ou mais episódios de pneumonia nos últimos dois anos ou de três ou mais episódios de pneumonia em qualquer período.

Foram excluídas do estudo todas as crianças a que, no decorrer da investigação laboratorial, radiológica e endoscópica, foi estabelecido um diagnóstico que permitiu explicar a recorrência dos processos infecciosos. Foram assim excluídos os casos de fibrose quística, displasia bronco pulmonar, bronquiolite obliterante, refluxo gastroesofágico, aspiração de corpo estranho, alterações da deglutição, fistula traqueo-esofágica, malformações congénitas pulmonares e tuberculose.

A todas as crianças foi feito o doseamento de imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE) e subclasses, iso-hemagglutininas anti-A e anti-B e doseamento de anticorpos contra a rubéola, tétano, *Haemophilus influenza* tipo b (Hib) e *Streptococcus pneumoniae*. Todas as crianças estudadas tinham mais de 24 meses e um calendário de vacinação actualizado, incluindo as vacinas antitetânica

e antirubéola. A todas as crianças foi administrada a vacina anti-Hib conjugada com o toxoide diftérico CRM₁₉₇ (HibTiter®, Wyeth Lederle Portugal). Vinte e nove crianças foram imunizadas com a vacina antipneumocócica (Pneumune®, Cyanamid, 0,5 ml por via intramuscular) e repetido o doseamento de anticorpos um mês depois.

Para a interpretação dos resultados do doseamento de imunoglobulinas e subclasses foram utilizados valores normais previamente publicados⁶. Foram considerados como alterados valores acima ou abaixo de dois desvios padrões da média geométrica para a idade. Para a interpretação da resposta à imunização com antigénios específicos utilizámos como critérios de resposta positiva, indicando a produção adequada de anticorpos, os referidos no quadro I, de acordo com trabalhos anteriormente publicados^{4,7-8}, (os percentis referidos dizem respeito à população adulta⁴).

Quadro I - Pontuação da resposta vacinal

Anticorpo	Pontuação	Doseamento
Anti A/B	0	Até 3 anos: título < 1:2 a partir dos 3 anos: título < 1:4
	1	Até 3 anos: título < 1:2 a partir dos 3 anos: título > 1:4
anti-Tétano	0	Valor pós vacina < 4,76 mg/L (Percentil 10)
	1	Valor pós vacina > 4,76 mg/L
anti-Rubéola	0	Valor pós vacina < 20 UI/mL (Percentil 10)
	1	Valor pós vacina > 20 UI/mL
anti-Hib	0	Valor pós vacina < 1 mg/L (Percentil 50)
	1	Valor pré vacina > 0,15 mg/L OU Valor pós vacina > 1 mg/L
anti-Pneumococo	0	Subida do valor < 2 x e pós vacina < 21,6 mg/L (percentil 10)
	1	Subida do valor > 2x mas pós vacina < 21,6 mg/L OU Subida do valor < 2 x mas pré vacina < 21,6 mg/L e pós vacina > 21,6 mg /L OU Subida do valor > 2 x e pós vacina > 21,6 mg/L OU Subida do valor < 2 x mas pré vacina > 21,6 mg/L OU Valor pré vacina > 55,2 mg/L (Percentil 50)

Os doseamentos de imunoglobulinas e subclasses foram realizados no laboratório de Pediatria da Faculdade de Medicina de Lisboa. O doseamento de imunoglobulinas foi realizado por nefelometria. Para o doseamento de subclasses de IgG e de IgA foi utilizada a técnica de imunodifusão radial.

A determinação do título de isohemaglutininas foi realizada no laboratório do Serviço de Imunohemoterapia e o doseamento de anticorpos anti rubéola no Laboratório Central do Hospital. O doseamento de anticorpos anti-toxoide tetânico, anti-Hib e anti-polissacárido capsular pneumocócico foram realizados no laboratório de Pediatria da Faculdade de Medicina de Lisboa pela téc-

nica micro ELISA (Bindazyme, The Binding Site Limited, Birmingham, England).

RESULTADOS

Entraram no estudo 43 crianças com idades compreendidas entre os 2 e os 12 anos (idade média de 5,3 anos). A distribuição por sexos foi de 29 rapazes e 14 raparigas (relação masculino:feminino de 2,1:1). Completaram o estudo 29 crianças.

O doseamento de imunoglobulinas e subclasses foi realizado em 43 crianças. Em cerca de metade (51,1%) os valores de IgG ou das suas subclasses não mostraram qualquer alteração (Quadro II). Nas restantes crianças

Quadro II- Padrões de IgG encontrados

	Número de crianças	Percentagem
Valores normais	22	51,1%
↑ IgG ↑ IgG ₁	7	16,3%
↑ IgG ↑ IgG ₁ ↑ IgG ₃	5	11,6%
↑ IgG ₁	6	14,0%
↑ IgG ₁ ↑ IgG ₃	1	2,3%
↓ IgG ₂	2	4,7%

predominaram os casos de elevação de IgG e de subclasses de IgG, isolados ou em combinação. Em duas crianças (4,7% dos casos) foi detectado um valor diminuído de IgG₂. Na maioria das crianças o doseamento de IgA e subclasses não revelou alterações (Quadro III). Em

Quadro III - Padrões de IgA encontrados

	Número de crianças	Percentagem
Valores normais	21	48,7%
↑ IgA	6	14,0%
↑ IgA ₂ /IgA ₁	8	18,6%
↓ IgA ₂ /IgA ₁	6	14,0%
↓ IgA	2	4,7%

46,6% dos casos observaram-se elevações dos níveis de IgA ou alterações da relação entre as subclasses de IgA. Em duas crianças foi detectado um valor baixo de IgA.

A resposta aos diferentes antigénios foi classificada de acordo com a pontuação acima referida e encontra-se discriminada na Quadro IV. Uma criança de grupo sanguíneo B apresentou um título de isohemaglutininas anti-A inferior a 1:2. Todas as crianças responderam à vacina antitetânica. Em 17% das crianças (6/36) em que este doseamento foi realizado, foi detectada uma resposta deficiente à vacina anti-rubéola. Este valor desce para 12% (5/42) no que diz respeito à vacina conjugada para Hib. No total, em 30,1 % dos casos (11/36) foi encontra-

Quadro IV - Resposta a antígenos específicos

	Número de crianças	Valores normais	Ausência de resposta
Isohemaglutininas*	38	34	1
Tétano	42	42	0
Rubéola	36	30	6
Hib	42	37	5
Pneumococo	29	28	1

* 3 crianças tinham grupo sanguíneo AB

do um defeito na produção de anticorpos contra antígenos proteicos. Uma criança não respondeu à vacina polivalente anti pneumocócica (3,5%). No grupo de crianças que completaram o estudo (n=29) o doseamento de anticorpos específicos foi normal em mais de metade dos casos (Quadro V). Em 11 crianças (38%) foi encontrado um defeito na produção de um anticorpo. Em nenhum caso se verificou um defeito simultâneo na resposta a vários antígenos.

Quadro V - Resposta a antígenos nas crianças que completaram o estudo (n=29)

	Número de crianças	
Resposta normal	18	62,0%
Isohemaglutininas	0	
Tétano	0	
Rubéola	6	
Hib	4	
Pneumococo	1	
Defeitos múltiplos	0	

Nas crianças que completaram o estudo (n=29) podemos observar as correlações entre os padrões de imunoglobulinas e o doseamento de anticorpos específicos. A criança com um nível baixo de IgG₂ apresentou uma resposta deficiente à imunização com a vacina antipneumocócica (Quadro VI). Diversos padrões foram encontrados nas crianças com defeitos na produção de anticorpos específicos anti-Hib e anti-rubéola (Quadro VII).

Quadro VI - Correlação entre padrões de imunoglobulinas e produção de anticorpos (n=29)

Padrão de imunoglobulinas	Número de crianças	Defeito na produção de anticorpos
↓ IgG ₂	1	Anti-Pneumococo
↓ IgA ↓ IgA salivar	1	Anti-Rubéola

Quadro VII - Correlação entre o defeito na produção de anticorpos e o padrão de imunoglobulinas (n=29)

Defeito na produção de anticorpos	Número de crianças	Padrão de imunoglobulinas
Rubéola	6	Normal Normal ↑ IgG ₁ ↑ IgG ₁ ↑ IgG ₃ ↑ IgG ↑ IgG ₁ ↑ IgA ↑ IgG ₁ ↓ salivary IgA ↓ IgA ↓ salivary IgA
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	4	↑ IgG ₁ ↑ IgA ↑ IgG ₁ ↑ IgA ↑ IgG ↑ IgG ₁ ↑ IgA ₂ /IgA ₁
Pneumococo	1	↓ IgG ₂

DISCUSSÃO

As alterações da imunidade humoral podem ser causa primária ou adjuvante de infecções respiratórias recorrentes. O doseamento de subclasses de imunoglobulinas na investigação inicial destas crianças foi justificado pelas numerosas investigações em que foi descrita uma correlação entre a ocorrência de infecções recorrentes das vias aéreas e níveis baixos de subclasses de IgG. Em especial foram descritos nestas crianças níveis baixos de IgG₂ isolados ou associados a baixos valores de IgA_{2,3,5,8-10}.

Mais recentemente, diversos autores alertaram para o facto de algumas crianças saudáveis apresentarem níveis baixos de subclasses de imunoglobulinas pelo que a interpretação destes achados deve ser feita com cuidado¹⁰. Por outro lado, o doseamento de imunoglobulinas e subclasses pode detectar alterações quantitativas de componentes do sistema imunitário mas nada informa sobre a funcionalidade deste. Com efeito, diversos trabalhos demonstraram que a produção de determinados anticorpos, normalmente incluídos numa subclasse de IgG, podem ser encontrados como fazendo parte de outra classe quando a classe original apresenta defeitos quantitativos. É o caso dos anticorpos dirigidos para a cápsula pneumocócica normalmente pertencentes à subclasse IgG₂, mas podendo ser encontrados em outras subclasses (IgG₁ ou IgG₃) em casos de baixos níveis de IgG₂^{3,9}. Este fenómeno verifica-se também durante a normal maturação do sistema imunitário, dado que os anticorpos anti-polissacáridos pertencem na criança à classe IgG₁ mas no adulto às classes IgG₁ e IgG₂ com predomínio desta última^{1,3,9}, ocorrendo esta transição ao longo dos

primeiros anos de vida^{3,4}. Significam estes dados que o achado de níveis reduzidos de subclasses de imunoglobulinas em crianças com infecções respiratórias recorrentes pode ser, em alguns casos, uma coincidência e não explicar a repetição dos processos infecciosos. Mais particularmente, o doseamento de IgG₂ não permite prever a resposta a antígenos polissacáridos^{4,5}. Do mesmo modo, diversos autores referem que quando se pensa em estratégias de tratamento ou prevenção, os casos com comprovada diminuição da função, e não apenas com alterações quantitativas, apresentam uma resposta mais favorável à terapêutica de substituição com imunoglobulina endovenosa^{2,10,11}. Assim, o estudo da funcionalidade do sistema imunitário humoral é mais importante e, em teoria, mais lógico do que o simples doseamento quantitativo dos seus componentes.

Neste trabalho prospectivo, analisámos diversos aspectos quantitativos e qualitativos do sistema imunitário humoral em crianças com pneumonias recorrentes. Todas as crianças entradas no estudo tinham tido, nos anos imediatamente anteriores à sua inclusão, diversos episódios de pneumonia grave, necessitando de internamentos hospitalares repetidos e prolongados. Em todas foram excluídas causas predisponentes para este tipo de infecções, com especial destaque para as malformações do aparelho respiratório, tuberculose e fibrose quística.

O doseamento de imunoglobulinas e subclasses raramente acrescentou algum dado para a etiologia das infecções recorrentes. Em apenas 2 de 43 crianças (4,7%) foi encontrado um defeito isolado de IgG₂ (Quadro II). Outros autores referem valores entre 7 e 27%⁹ mas a sua interpretação é difícil pelo que ficou exposto acima. Não encontramos defeitos nos valores de outras subclasses, nomeadamente IgG₃, que outros referem existir em 3% das crianças com infecções respiratórias recorrentes⁹.

A presença espontânea, a partir dos seis meses de vida, de imunoglobulinas M circulantes dirigidas contra determinantes antigénicos eritrocitários é um indicador da funcionalidade do sistema imunitário humoral. Neste estudo, este doseamento apenas foi encontrado alterado em uma criança que apresentava igualmente outras alterações no perfil de imunoglobulinas (níveis baixos de IgA e IgG₂). O doseamento de anticorpos específicos encontra-se facilitado pela inclusão, no plano nacional de vacinação de diversos antígenos proteicos, cujos respectivos anticorpos podemos dosear. É o caso do toxoide tetânico e da vacina anti-rubéola. A vacina anti-Hib conjugada permite igualmente avaliar a resposta a antígenos proteicos^{3,9}. A sua inocuidade e excelente

imunogenicidade permitem a sua utilização como meio de diagnóstico nas situações em que se suspeita de alterações qualitativas da imunidade humoral¹². A resposta a antígenos polissacáridos, sendo timo-independente, apenas está presente a partir dos dois anos de idade. Do mesmo modo, a resposta à vacina polivalente pneumocócica (contendo 23 serotipos, alguns de grande capacidade antigénica) é observada a partir dessa idade^{2,7,12,13}. A sua utilidade é principalmente diagnóstica, já que não confere protecção contra todos os serotipos pneumocócicos mas apenas consistentemente para os mais imunogénicos como os serotipos 3, 4 e 9^{13,14}.

O doseamento de anticorpos específicos permitiu encontrar alterações em 11 crianças, correspondendo a 38 % do total (Quadro V). A resposta ao antígeno polisacárido foi bastante boa com apenas 1 caso de falha na produção de anticorpos anti pneumocócicos, correspondendo a 4,7% do total o que está em concordância com dados de outros autores que referem nestas situações valores entre 5 e 15%³. A maioria dos defeitos de produção foram encontrados na resposta a antígenos proteicos (Hib e rubéola). De salientar que em nenhum caso foi encontrado mais do que um defeito, reforçando a ideia de que se trata de defeitos muito específicos e que a resposta adequada a um determinado antígeno não permite prever a resposta a outros antígenos, mesmo se ambos proteicos.

Tal como encontrado em outros trabalhos⁹, a criança com defeito parcial de IgG₂ não produziu anticorpos contra a cápsula pneumocócica após estimulação. Uma criança com defeito parcial de IgA não produziu anticorpos contra a rubéola. Outros autores encontram igualmente defeitos na produção de anticorpos contra antígenos proteicos em crianças com defeitos parciais de IgA¹⁵.

Não encontramos qualquer relação entre o defeito qualitativo encontrado e o perfil de imunoglobulinas de cada criança. Deste modo, e tal como salientado por outros autores, as alterações detectadas no doseamento de imunoglobulinas e subclasses não permitem prever as alterações qualitativas do sistema imunitário. Num trabalho recente, o doseamento de anticorpos específicos mostrou alterações em 19% das crianças com subclasses normais e em 42 % dos casos em que foram encontrados defeitos nos valores das subclasses de IgG⁸.

O doseamento de subclasses de imunoglobulinas pouco acrescenta ao estudo laboratorial das crianças com pneumonias recorrentes. Um nível baixo detectado numa subclasse apenas pode indicar que algo funciona mal no sistema imunitário e não fornece uma resposta adequada

sobre o regular funcionamento deste sistema. A avaliação da capacidade de formar anticorpos após imunização com antígenos específicos não só parece mais lógica como parece ter um papel importante na avaliação inicial das crianças com pneumonias recorrentes, permitindo detectar um maior número de alterações. É importante um painel de anticorpos alargado, contendo diversos antígenos proteicos e outros polissacáridos, dado que estes defeitos são, em regra, muito específicos.

O doseamento de anticorpos nada nos diz, no entanto, sobre a *avidez* de determinada molécula para o respectivo antígeno. Por outro lado, estão descritos casos em que a produção de anticorpos está mantida mas a eliminação bacteriana é ineficaz por falha em outros componentes do sistema imunitário, nomeadamente por alterações ao nível das células fagocitárias ou do sistema do complemento³. Outros estudos deverão ser necessários para o esclarecimento completo das alterações da imunidade humoral nas crianças com infecções respiratórias de repetição e para determinar o verdadeiro valor do doseamento de anticorpos específicos nestas crianças.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho contou, na sua componente laboratorial, com a ajuda da técnica de laboratório Piedade Mendonça, cuja competência, disponibilidade, e entusiasmo muito contribuíram para os resultados finais.

BIBLIOGRAFIA

- DINWIDDIE R: Immune disease and the lung. In Dinwiddie R (editor) *Diagnosis and management of paediatric respiratory disease*. (2th edition) Churchill Livingstone, New York 1998.
- SORENSEN R, MOORE C: Immunology in the Pediatrician's Office. *Ped Clin N Am* 1994; 4:691-7127
- RIJKERS G, SANDERS L, ZEGERS B: Anti-capsular polysaccharide antibody deficiency states. *Immunodeficiency* 1993;5:1-21
- HAZLEWOOD M, NUSRAT R, KUMARARATNE D, GOODALL M, RAYKUNDALIA C, WANG G, JOYCE H, MILFORD-WARDS A, FORTE M, PAHOR A: The acquisition of anti-pneumococcal capsular polysaccharide Haemophilus influenza type b and tetanus toxoid antibodies, with age, in the UK. *Clin Exp Immunol* 1993;93:1-8
- SMITH J, BAIN R, SCHIFFMAN G: Relationship between serum IgG2 concentrations and antibody responses to pneumococcal polysaccharides in children with chronic chest symptoms. *Clin Exp Immunol* 1990;80:339-43
- AMBROSINO DM, BLACK CM, PLIKAYTIS BD, REINER CB, LEE MC, EVATT BL, CARLONE GM: Immunoglobulin G subclass values in healthy black and white children. *J Pediatr* 1991;119:875-9
- RABY R, BLAISS M, GROSS S, HERROD H: Antibody response to unconjugated Haemophilus influenza b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:451-9
- GROSS S, BLAISS M, HERROD H: Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 1992;121:516-22
- KUIJPERS T, WEENING R, OUT T: IgG subclass deficiencies and recurrent pyogenic infections unresponsiveness against bacterial polysaccharide antigens. *Allergol Immunopathol* 1992;20:28-33
- HERROD H: Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:696-9
- SILK HJ, AMBROSINO D, GEHA RS: Effect of intravenous gammaglobulin therapy in IgG2 deficient and IgG2 sufficient children with recurrent infections and poor response to immunization with haemophilus influenza type b capsular polysaccharide antigen. *Ann Allergy* 1990;64:21-5
- KING J, VINK P, FARLEY J, PARKS M, SMILIE M, MADORE D, LICHENSTEIN R, MALINOSKY F: Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:192-6
- TEMPLE K, GREENWOOD B, INSKIP H, HALL A, KOSKELA M, LEINONEN M: Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in African children. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:386-90
- SANDERS L, RIJKERS G, KUIS W, TENBERGEN-MEEKES A: Defective antipneumococcal polysaccharide antibody response in children with recurrent respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:110-9.
- LANE P, MACLENNAN I: Impaired IgG2 antipneumococcal antibody responses in patients with recurrent infections and normal IgG2 levels but no IgA. *Clin Exp Immunol* 1986;65:427-9