

## Inmunodeficiencias primarias

J. Elorz Lambarri<sup>a</sup>, J.M. García Martínez<sup>b</sup> y A. Bilbao Aburto<sup>b</sup>

Unidades de <sup>a</sup>Neumología e <sup>b</sup>Inmunoalergología Infantil. Hospital de Cruces. Bilbao. España.

La respuesta inmunitaria incluye una compleja red de mecanismos de defensa que está formada por medios de barrera (epitelio bronquial), componentes celulares y mediadores solubles. La respuesta inmunitaria normal tiene dos brazos de actuación: un sistema inespecífico de acción rápida frente al inicio de la infección y un sistema específico inmunitario, organismo selectivo, más tardío. El sistema inespecífico está formado por células fagocíticas (neutrófilos y macrófagos), células *natural killer* (NK) y células presentadoras de antígenos que iniciarán la respuesta específica. Las proteínas del complemento promueven la inflamación inicial y facilitan la muerte de organismos extracelulares. El sistema específico está formado por los linfocitos T y B, responsables de la inmunidad celular y humoral, respectivamente. La inmunidad celular interviene en la defensa frente a organismos intracelulares como virus, parásitos y micobacterias. Los linfocitos B son responsables de la inmunidad humoral; a través de la formación de anticuerpos dificultan la diseminación de patógenos extracelulares. Intervienen en la defensa frente a bacterias encapsuladas como el neumococo. La respuesta humoral y celular no son independientes y un funcionamiento alterado de un tipo de respuesta puede influir en el otro componente<sup>1</sup>.

Las inmunodeficiencias primarias son enfermedades hereditarias que afectan al sistema inmunitario. Pueden deberse a la alteración de un solo gen, ser poligénicas o pueden representar la interacción de determinadas características genéticas y factores ambientales o infecciosos<sup>2</sup>. Representan un grupo heterogéneo que se caracteriza por la predisposición a enfermedades infecciosas, autoinmunitarias y procesos cancerosos. La prevalencia de las inmunodeficiencias primarias en los diferentes países varía dependiendo de los procedimientos técnicos

empleados, de las clasificaciones utilizadas y de la inclusión o no de pequeños defectos inmunitarios. En países pertenecientes al registro europeo de inmunodeficiencias como Noruega, la tasa es de 6,82 por 100.000 habitantes<sup>3</sup>. Países como Australia que no incluyen déficit de inmunoglobulina A (IgA) o de producción de anticuerpos asintomáticos ni déficit de complemento, las tasas bajan a 2,82 por 100.000 habitantes<sup>4</sup>. La distribución de los de los déficit inmunitarios varía según los criterios de inclusión. En el registro español 46,5% son déficit de IgA, 25,1% inmunodeficiencia común variable, 7,1% inmunodeficiencia severa combinada, 6,2% déficit de C<sub>1</sub> inhibidor, 5,8% agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 5,6% déficit de subclases de IgG y 3,7% enfermedad granulomatosa crónica<sup>5</sup>. En todas las series el 50-60% del total de las inmunodeficiencias son defectos de la inmunidad humoral que además son las que dan origen a manifestaciones fundamentalmente respiratorias<sup>6</sup>. Este grupo de inmunodeficiencias es el más frecuente tanto en la edad adulta como en el grupo pediátrico. Por sexos las inmunodeficiencias son más frecuentes en varones con una relación 2:1, por el peso de las inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X, predominio que aumenta a 3:1 en los niños muertos por inmunodeficiencias graves<sup>3</sup>. Las inmunodeficiencias, sobre todo las menos severas, se van a manifestar clínicamente con síntomas respiratorios y por ello forman parte del diagnóstico diferencial de un niño con problemas respiratorios<sup>7-12</sup>.

### MANIFESTACIONES PULMONARES DE LAS INMUNODEFICIENCIAS

La sintomatología respiratoria es la primera manifestación de una inmunodeficiencia primaria en el 70,3% de las ocasiones y el 61,3% de los niños con inmunodefici-

**Correspondencia:** Dr. J. Elorz Lambarri.

Unidad de Neumología. Hospital de Cruces.  
Pl. de Cruces, s/n. 48903 Barakaldo. Bilbao. España.  
Correo electrónico: jelorz@hcru.osakidetza.net

ciencia precisan en alguna ocasión asistencia en una consulta de respiratorio infantil en un hospital terciario de nuestro medio<sup>10</sup>. Las manifestaciones pulmonares de las inmunodeficiencias primarias las podríamos clasificar en grupos: neumonías por gérmenes no habituales, infecciones respiratorias sinopulmonares de repetición y neumonías de evolución tórpida.

### Neumonías por gérmenes no habituales

*Pneumocystis carinii* es un patógeno oportunista frecuente en niños con una función anormal de los linfocitos T, bien primaria o secundaria<sup>12</sup>. Una neumonía por *P. carinii* es frecuentemente la primera manifestación clínica de una inmunodeficiencia severa combinada. En la serie de Berrington y Flood<sup>7</sup>, 10 de 50 niños transferidos a una unidad suprarregional de trasplantes de médula ósea tenían una neumonía por *P. carinii*, diagnosticada por lavado broncoalveolar, en el momento de su ingreso. Solamente en uno de ellos se había sospechado su diagnóstico antes del traslado, a pesar de tener todos ellos sintomatología respiratoria. La edad media de los niños fue de 6,5 meses con un rango de 4,5 meses y un año. Todos ellos presentaban inmunodeficiencias severas, 5 eran inmunodeficiencias severas combinadas y 2 síndromes de Omenn. La posibilidad de una inmunodeficiencia y una infección por *P. carinii* debería estar siempre presente en el diagnóstico de un niño con sintomatología respiratoria que se acompaña de mala ganancia ponderal, diarrea crónica o candidiasis oral de repetición<sup>7</sup>. Por otra parte, debería excluirse una inmunodeficiencia primaria o secundaria en todo lactante con una neumonía por *P. carinii*.

### Infecciones respiratorias de repetición

Llegados a este punto, la primera cuestión es cuántas infecciones puede tener un niño normal. Se considera anormal en un niño una cifra igual o superior a ocho otitis o dos neumonías, sinusitis severas o infecciones sistémicas<sup>13,14</sup>. Las inmunodeficiencias son una causa infrecuente de infecciones de repetición en el niño<sup>8,15</sup>. Causas más frecuentes son el asma, bronquitis eosinófila y el llamado "niño normal pero con mala suerte" por Rubin<sup>16</sup>. Estos niños tienen un crecimiento normal, no tienen antecedentes familiares de defectos de inmunidad, carecen de historia de infecciones de repetición de otra localización y la radiografía de tórax es normal entre los episodios. El pronóstico es bueno. Son niños en el límite superior de la distribución normal del número de infecciones respiratorias<sup>8</sup>. La posibilidad de una inmunodeficiencia debe sospecharse si las infecciones son especialmente severas y recurrentes, no se controlan con tratamientos convencionales y están acompañadas de retraso en el crecimiento o eccema severo. En estos pacientes el diagnóstico es por desgracia muchas veces tardío y presentan ya alteraciones irreversibles pulmonares, manifestaciones que se correlacionan positivamente con la tardanza del diagnóstico<sup>9,17</sup>.

### Neumonías de evolución tórpida

Aproximadamente el 76% de las enfermedades granulomatosas crónicas con diagnosticadas antes de los 5 años<sup>18</sup> y una gran mayoría lo son antes de los 2 años<sup>19,20</sup>. La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X y ocasionalmente autosómico recesiva<sup>18</sup>. Estos pacientes tienen uno o varios defectos moleculares del sistema nicotinamida adeninucleótido fosfato reducido (NADPH) oxidasa de las células fagocíticas que conlleva una fagocitosis anormal de gérmenes catalasa positivos<sup>21,22</sup>. El 80% de los pacientes presentan neumonía, siendo el germen más habitual *Aspergillus* (41%). Otros gérmenes causantes de neumonía en estos pacientes son: estafilococo (11%), *Burkholderia cepacia* (7%) y *Nocardia* (6%)<sup>18</sup>. Estos niños tienen neumonías de evolución tórpida, o abscesificadas (botriomicosis)<sup>23-30</sup>. El diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica debería tenerse siempre en cuenta, especialmente si hay historia de abscesos e infecciones de otra localización<sup>18</sup>. Otros defectos inmunitarios de la inmunidad humoral y celular se manifiestan también como neumonías de evolución tórpida<sup>8,9,16,31,32</sup>.

### DIAGNOSTICANDO A UN NIÑO CON SOSPECHA DE INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Las inmunodeficiencias son entidades poco frecuentes<sup>5</sup>. En niños con infecciones respiratorias de repetición, es obligatorio descartar primero entidades de mucha mayor prevalencia en este grupo de edad, como la rinitis alérgica, asma o fibrosis quística de páncreas<sup>31</sup>. Un lactante con una neumonía por *P. carinii*, es más probable que padezca de un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Un niño con una neumonía de evolución tórpida o neumonías recurrentes de la misma localización, tendrá como causa más frecuente de su patología respiratoria un cuerpo extraño que una enfermedad granulomatosa crónica, cuya incidencia poblacional es solamente de 1/200.000 a 250.000<sup>18</sup>. Hay signos de alarma que deberían hacer pensar en una inmunodeficiencia primaria (tabla 1)<sup>1,33</sup>.

En un niño con algún dato de alarma de inmunodeficiencia (fig. 1), dado que las inmunodeficiencias son enfermedades hereditarias, la primera cuestión a preguntarse es si existe una historia familiar de inmunodeficiencias y, particularmente, si hay varones afectados en la familia (la herencia más frecuente es recesiva ligada al sexo)<sup>3</sup>. Si no existe historia familiar, teniendo en cuenta que las inmunodeficiencias primarias son poco frecuentes, debemos preguntarnos si la sintomatología puede ser secundaria a otras causas: asma, rinitis alérgica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, malformación pulmonar, cuerpo extraño, etc. Si existe historia familiar o se han descartado estas enfermedades, la edad de inicio orienta en la clase de inmunodeficiencia que puede padecer. Si la clínica se ha iniciado antes de los 6 meses, puede tratarse de una inmunodeficiencia severa que afecta a la in-

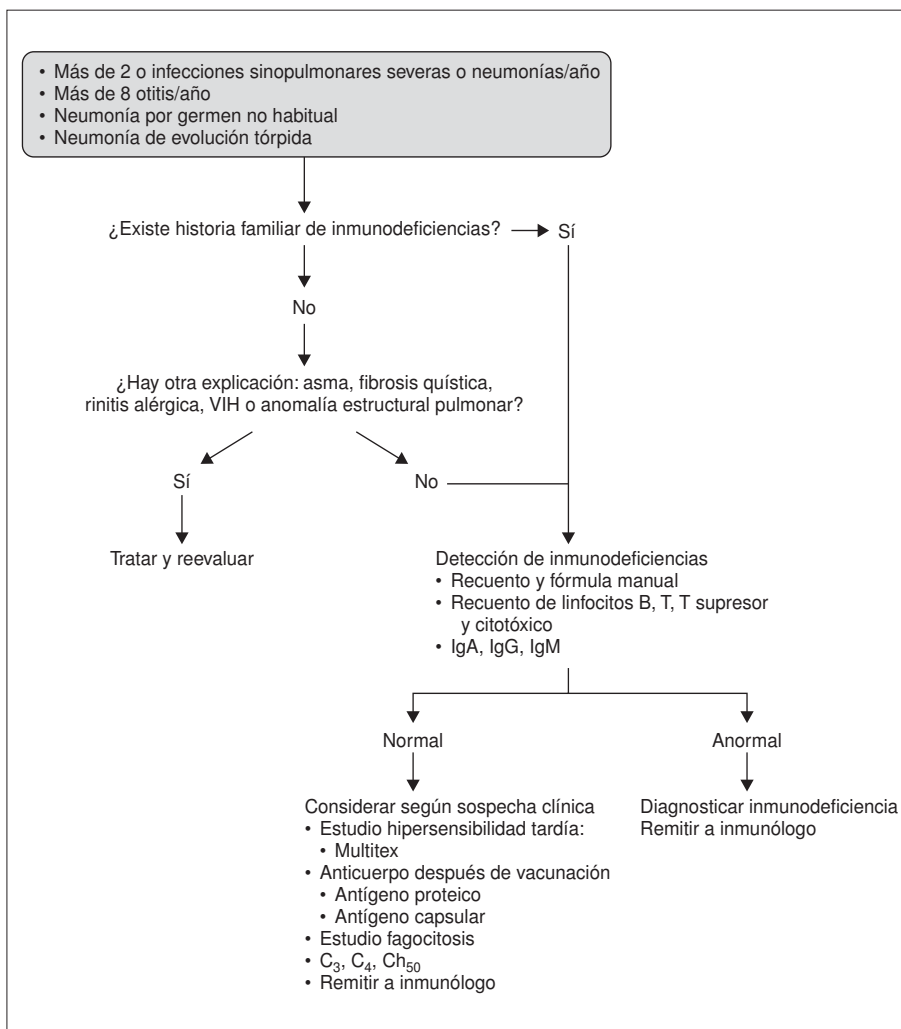
munidad humoral y celular. Las inmunodeficiencias humorales se inician después de los 6 meses, coincidiendo con la bajada de anticuerpos transferidos por la madre<sup>6</sup>.

El siguiente paso sería hacer un detección inicial de inmunodeficiencias que incluiría una hematimetría completa con recuento manual, determinación de inmunoglobulinas y tal vez recuento de linfocitos, si es posible en nuestro centro, comparando con las cifras de normalidad para la edad<sup>34,35</sup>: CD3<sup>+</sup> (linfocitos T totales), CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup> (T *helper*), CD8<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup> (T citotóxico), CD19<sup>+</sup> (linfocitos B) CD16<sup>+</sup> o CD56<sup>+</sup> (células NK). Dependiendo del grupo sanguíneo pueden hacerse isohemaglutininas que en 70-80% de los casos están presentes para el año de edad. La ausencia de anticuerpos IgM clase específico frente al grupo sanguíneo, implicaría una pobre síntesis de IgM<sup>13</sup>.

Si nuestro laboratorio lo permite podríamos determinar anticuerpos antitetanos (subclases IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>) y testar así la producción de anticuerpos frente a antígeno proteico. Se puede investigar también la presencia de IgG antirrubéola en lactantes vacunados. La inexistencia de

**TABLA 1. Síntomas y signos de alarma de inmunodeficiencia primaria**

Historia médica	Examen físico
8 o más otitis en el año	Retraso de crecimiento
2 o más sinusitis serias en el año	Ausencia de amígdalas o nódulos linfoides
2 o más neumonías en el año	Lesiones cutáneas: Telangiectasias, Petequias, eccemas severos, etc.
2 o más infecciones profundas en el año o de localización no habitual	Ataxia (con telangiectasias)
Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos en órganos	Candidiasis bucal después del año
Necesidad frecuente de usar medicación intravenosa para curar infecciones	Úlceras bucales
Infecciones por organismos no habituales u oportunistas	
Historia familiar de inmunodeficiencias	



**Figura 1.** Evaluación de la inmunidad en una consulta de respiratorio. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

anticuerpos en niños vacunados también orientaría en una deficiente formación de anticuerpos<sup>6</sup>. Si todo ello es normal, estudiaríamos la formación de Ac frente a antígeno capsular (subclases IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>) a las 4 semanas de vacunación con la vacuna polisacárida de *Haemophilus* o neumococo que tiene más valor en niños mayores de 2 años (los lactantes pueden tener formación anormal de anticuerpos con la vacuna polisacárida)<sup>36-43</sup>. Se considera una respuesta positiva un título cuatro veces mayor que el valor preinmunización o un valor mayor que 1,3 µg/ml (equivalente a 200 ng AbN/ml)<sup>42</sup>. En un metaanálisis se cuestiona este límite para el diagnóstico de una inmunodeficiencia. En algunas series, algunos individuos normales, incluso no duplican el título prevacunación en alguno de los serotipos<sup>44</sup>. El componente de antígeno de pared celular en la vacuna y su presencia en los reactivos puede dar origen a títulos falsamente elevados, en la determinación por radioinmunoanálisis (RIA) o análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Otros contaminantes como antígenos de grupo sanguíneo tienen estructuras antigénicas similares a alguno de los determinantes antigénicos polisacáridos<sup>45</sup>. Otra variabilidad añadida proviene de cómo se cuantifique la respuesta: IgG específica total o individual para cada serotipo y de la edad de los pacientes, los niños pequeños tienen una respuesta pobre con la vacuna polisacárida<sup>44</sup>. El problema de la edad podría soslayarse con la vacuna conjugada, pero la presencia de componentes proteicos en la vacuna conjugada invalidan su uso para la valoración de la respuesta ante antígeno capsular por ser más una respuesta IgG<sub>1</sub> que IgG<sub>2</sub><sup>31</sup>.

Es cuestionable el valor de las subclases de IgG en el diagnóstico de una inmunodeficiencia humoral. Un nivel bajo de IgG<sub>1</sub> se observa en inmunodeficiencias pero nunca como fenómeno aislado. Un nivel bajo de IgG<sub>2</sub> suele asociarse a infecciones sinopulmonares de repetición pero hay pacientes asintomáticos. Defectos aislados de las subclases 3 y 4 no se asocian a inmunodeficiencias. Si a esto añadimos variabilidades interlaboratorio de hasta el 62% en la determinación de algunas subclases, parece mucho más lógico determinar la formación de anticuerpos después de la vacunación<sup>46</sup>.

La valoración básica de la inmunidad celular se encuentra realizada con el recuento de linfocitos T. En individuos normales la cifra de linfocitos T es el 50-80% de la cifra total de linfocitos con un recuento total de al menos 1.000/mm<sup>3</sup>. Se determinan también poblaciones de CD<sub>4</sub> y CD<sub>8</sub> que deben de tener una relación aproximada de 1,5 a 2. Si no se dispone de esta técnica puede realizarse una prueba cutánea con varios antígenos: *Candida*, tétanos, parotiditis, tuberculina, etc. Existe un multitex comercializado, Multitex CMI®, de eficacia no establecida en niños. Un resultado normal prácticamente excluye un defecto de inmunidad celular. Un resultado negativo en lactantes no es diagnóstico de defecto de inmunidad celular por la posibilidad de una sensibilización insuficiente previa<sup>6</sup>.

El análisis de la función fagocitaria puede hacerse con un recuento de neutrófilos y un test de nitroazul de tetrazolio (NBT)<sup>6</sup>.

Un resultado anormal en alguna de estas determinaciones o la fundamentada sospecha de una inmunodeficiencia, a pesar de la normalidad de este nivel básico de detección, hace aconsejable la consulta con un inmunólogo<sup>1</sup>.

## CONCLUSIONES

Las inmunodeficiencias primarias forman parte del diagnóstico diferencial de un niño con neumonías y procesos respiratorios de repetición, neumonías de evolución tórpida y neumonías con gérmenes no habituales. A pesar de que se han descrito más de 100 defectos inmunitarios diferentes, la inmensa mayoría son déficit de inmunidad humoral que pueden ser confirmados con la historia clínica y unas pruebas de laboratorio básicas. La complejidad de su diagnóstico definitivo (en más de 75 existe diagnóstico genético molecular) y de su tratamiento, hace obligatorio la consulta con un inmunólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Primary Immunodeficiencies. *Am Fam Physician* 2003;68:2001-8.
2. Bonilla F, Geha R. 12. Primary Immunodeficiency Diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:571-81.
3. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary Immunodeficiency Diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000;20:477-85.
4. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D. The Spectrum of Primary Immunodeficiency Disorders in Australia. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 1997;100:415-23.
5. Flori N Matamoros. Primary Immunodeficiency Syndrome in Spain: First Report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol* 1997;17:333-9.
6. Tangsinmankong, Nutthapong MD. The Immunologic Workup of the Child Suspected of Immunodeficiency. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2001;87:362-70.
7. Berrington JE, Flood T. Unsuspected Pneumocystis Carinii Pneumonia at Presentation of Severe Primary Immunodeficiency. [Article]. *Archives of Disease in Childhood* 2000;82:144-7.
8. Couriel, Jon. Assessment of the Child With Recurrent Chest Infections. [Article]. *British Medical Bulletin, Childhood Respiratory Infections*, 2002;61:115-32.
9. Rusconi F, Panisi C, Dellepiane RM, Cardinale F, Chini L, Martire B, et al. Pulmonary and Sinus Diseases in Primary Humoral Immunodeficiencies With Chronic Productive Cough. *Archives of Disease in Childhood* 2003;88:1101-5.
10. Pérez Ruiz E, Pérez Frías J, García Martín FJ, Vázquez López R, González Martínez B, Martínez Valverde A. Pulmonary Symptoms of Primary Immunodeficiency Diseases. *An Esp Pediatr* 1998;48:238-44.
11. Buckley RH. Pulmonary Complications of Primary Immunodeficiencies. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl 1):225-33.

12. Weltzer PD, Scultz MG, Western KA, Robbins JB. *Pneumocystis carinii* pneumonia and primary immune deficiency diseases of infancy and childhood. *J Pediatr* 1973;82:416-22.
13. Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies. *Clin Exp Immunol* 1999;118(Suppl 1):1-28.
14. Conley ME, Stiehm ER. Immunodeficiency disorder: General considerations. En: Stiehm ER, editor. *Immunologic disorders in infants and children*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; p. 201-52.
15. Owayed AF, Campbell DM, Weng EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;54:190-4.
16. Rubin BK. Evaluation of the child with recurrent chest infections. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4:88-98.
17. Kainulainen L, Varpula M, Liippo K, Svedstrom E, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1031-6.
18. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic Granulomatous Disease. Report on a National Registry of 368 Patients. *Medicine* 2000;79:155-69.
19. Finn A, Hadzic N, Morgan G, Strobel S, Levinsky RJ. Prognosis of chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child* 1990;5:942-5.
20. Cale CM, Jones AM, Goldblatt D. Follow up of patients with chronic granulomatous disease diagnosed since 1990. *Clin Exp Immunol* 2000;120:1-6.
21. Curnutte JT. Chronic granulomatous disease: The solving of a clinical riddle at the molecular level. *Clin Immunol Immunopath* 1993;67:S2-15.
22. Goldblatt D. Chronic granulomatous disease. *Clinical & Experimental Immunology* 2000;122:1-9.
23. Paz HL, Little BJ, Ball WC Jr, Winkelstein JA. Primary pulmonary botryomycosis. A manifestation of chronic granulomatous disease. *Chest* 1992;101:1160-2.
24. Narchi H, Gammoh S. Multiple nodular pneumonitis in a three-week-old female infant. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:471-6.
25. Dees A, Weening RS, De Boer M, Baggen MG. Unexplained recurrent pneumonia: A post-childhood case of chronic granulomatous disease. *Netherlands Journal of Medicine* 1995;46:193-6.
26. Ephros M, Engelhard D, Maayan S, Bercovier H, Avital A, Yatsiv I. *Legionella Gormanii* pneumonia in a child with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:726-7.
27. Johnston HC, Shigeoka AO, Hurley DC, Pysher TJ. Nocardia pneumonia in a neonate with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:526-8.
28. Darden MD, Josephs SH. Persistent pneumonia in a nine-month-old boy. *Annals of Allergy* 1985;51(1 Pt 1):11-2.
29. Altman AR. Thoracic Wall Invasion secondary to pulmonary aspergillosis: A complication of chronic granulomatous disease of childhood. *AJR Am J Roentgenol* 1977;129:140-2.
30. Sieber OF Jr, Fulginiti VA. *Pseudomonas cepacia* pneumonia in a child with chronic granulomatous disease and selective IgA deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1976;65:519-20.
31. Ballow M. Primary Immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:581-91.
32. Sala M, Hernández A, Calzada J, Galles C. Common variable hypogammaglobulinemia and *Neisseria meningitidis* serogroup C pneumonia. *Med Clin (Barc)* 1992;98:198.
33. Ten warning signs of primary immunodeficiency. Jeffrey Modell Foundation. Disponible en: [http://npi.jmfworld.org/patienttopatient/pdf/10\\_warnings\\_poster\\_eng.pdf](http://npi.jmfworld.org/patienttopatient/pdf/10_warnings_poster_eng.pdf)
34. Comans-Bitter WM, De Groot R, Van den Beemd R, Neijens HJ, Hop WC, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997;130:388-93.
35. De Vries E, Noordzij JG, Kuijpers TW, Van Dongen JJ. Flow cytometric immunophenotyping in the diagnosis and follow-up of immunodeficient children. *Eur J Pediatr* 2001;160:583-91.
36. Raby R, Blaiss M, Gross S, Herrod HG. Antibody response to unconjugated *Haemophilus influenzae* b and pneumococcal polysaccharide vaccines in children with recurrent infections. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:451-9.
37. Sanders LA, Rijkers GT, Tenbergen-Meeke AM, Voorhorst-Ogink MM, Zegers BJ. Immunoglobulin isotype-specific antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with recurrent bacterial respiratory tract infections *Pediatr Res* 1995;37:812-9.
38. Knutsen AP. Patients with IgG subclass and/or selective antibody deficiency to polysaccharide antigens: Initiation of a controlled clinical trial of intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:640-7.
39. Shinefield, Henry RM. Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:394-7.
40. Eskola, Juhani MD. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatric Infect Dis J* 2000;19:388-93.
41. Watson, Wendy MD. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatric Infect Dis J* 2000;19:331-2.
42. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, Butler B, Javier FC III, Sacerdote DM, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:685-91.
43. Douglas RM, Paton JC, Duncan SJ, Hansman DJ. Antibody response to pneumococcal vaccination in children younger than five years of age. *J Infect Dis* 1983;148:131-7.
44. Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:205-15.
45. Siber GR, Priehs C, Madore DV. Standardization of antibody assays for measuring the response to pneumococcal infection and immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:S84-S91.
46. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem*. 2002;39(Pt 4):374-7.