

Deficiencia de anticuerpos específicos: inmunodeficiencia primaria asociada a alergia respiratoria

Specific antibody deficiency: Primary immunodeficiency associated to respiratory allergy

Fabiola Fernández^a, Rolando Campillay^a, Valeria Palma^a, Ximena Norambuena^b,
Arnoldo Quezada^c, Jaime Inostroza^d

^aPrograma de Especialistas en Inmunología, Santiago, Chile

^bServicio de Pediatría, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Chile

^cDepartamento de Pediatría Sur, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^dCentro Jeffrey Modell para Diagnóstico e Investigación en Inmunodeficiencias Primarias, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

Recibido el 5 de mayo de 2016; aceptado el 17 de agosto de 2016

Resumen

Introducción: La deficiencia de anticuerpos específicos con inmunoglobulinas séricas y linfocitos B normales (SAD) es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una capacidad alterada de responder a antígenos específicos, especialmente polisacáridos. **Objetivo:** Describir las características clínicas de pacientes con SAD y destacar la asociación entre una inmunodeficiencia primaria y enfermedades alérgicas. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo en enfermos con SAD atendidos en un hospital público entre agosto de 2007 y julio de 2015. Se descartó otra inmunodeficiencia primaria o secundaria. El diagnóstico se basó en infecciones recurrentes y una respuesta anormal a la vacuna neumocócica polisacárida con medición de IgG específica para 10 serotipos de neumococo. **Resultados:** Se incluyeron 12 pacientes, 4 varones, con una edad promedio de 6 años; predominaron las neumonías recurrentes (91,7%) y otras infecciones respiratorias e invasivas. Los 12 enfermos con SAD tenían asma asociada; 11, rinitis alérgica y otras alergias. Tres pacientes no respondieron a ninguno de los 10 serotipos contenidos en la vacuna neumocócica polisacárida y la mayoría de los que lo hicieron fue a títulos bajos. El tratamiento con vacuna neumocócica conjugada fue favorable en 11/12 enfermos. **Conclusión:** En niños mayores de 2 años con infecciones respiratorias recurrentes o infecciones invasivas por *S. pneumoniae* con inmunoglobulinas normales recomendamos investigar SAD, más aún si tienen enfermedad alérgica asociada.

Palabras clave:

Alergia;
Asma;
Deficiencia de anticuerpos específicos;
Inmunodeficiencias primarias;
Vacuna neumocócica

Correspondencia:
Arnoldo Quezada
aquezada@med.uchile.cl

Abstract

Introduction: Specific antibody deficiency (SAD) with normal immunoglobulin and normal B cells is a primary immunodeficiency characterized by reduced ability to produce antibodies to specific antigens especially polysaccharides. **Objective:** To describe the characteristics of patients diagnosed with SAD emphasizing the association between primary immunodeficiency and allergic diseases. **Patients and Method:** Descriptive study showing patients with SAD treated at a public hospital between August 2007 and July 2015. Other secondary or primary immunodeficiency was discarded. The diagnosis of SAD was based on recurrent infections and abnormal response to pneumococcal polysaccharide vaccine assessed by specific IgG to 10 pneumococcal serotypes. **Results:** Twelve patients were included, 4 males, mean age 6 years, recurrent pneumonia predominated (91.7%) as well as other respiratory and invasive infections. All patients with SAD had associated asthma, 11 had allergic rhinitis, and other allergies. Three patients did not respond to any of the 10 serotypes contained in pneumococcal polysaccharide vaccine, and those who responded were with low titers. Treatment with conjugate pneumococcal vaccine was favorable in 11/12 patients. **Conclusion:** In children older than 2 years with recurrent respiratory infections or invasive *S. pneumoniae* infections with normal immunoglobulin we recommend to investigate SAD, especially if they have a concurrent allergic disease.

Keywords:

Allergy;
Asthma;
Specific antibody deficiency;
Primary immunodeficiency;
Pneumococcal vaccine

Introducción

La *specific antibody deficiency* (SAD, «deficiencia de anticuerpos específicos») es un tipo de inmunodeficiencia primaria (IDP)¹ que se caracteriza por una producción inadecuada de anticuerpos contra antígenos polisacáridos en individuos que poseen una respuesta normal a antígenos proteicos, niveles normales de inmunoglobulinas (Ig) y subclases de IgG y un número normal de linfocitos B². Se sabe que la respuesta a antígenos polisacáridos va madurando con la edad, por lo que podría corresponder a un retraso en la maduración del sistema inmune; sin embargo, cuando el paciente tiene clínica de infecciones recurrentes o la necesidad de uso de antibióticos de forma frecuente, lo más probable es que exista un defecto de la respuesta inmune que aún no ha sido reconocido.

Corresponde a uno de los defectos inmunológicos más frecuentes en pacientes con infecciones recurrentes y/o infecciones sinopulmonares, con reportes que van desde el 11 hasta el 23,1% de estos casos en niños^{2,3}, e incluso en un estudio de cohorte de 24 niños con tos crónica húmeda se ha reportado una prevalencia tan alta como un 58%⁴. El diagnóstico se plantea en niños mayores de 2 años, con una respuesta inadecuada a la vacuna neumocócica no conjugada definida como niveles de anticuerpos postinmunización menores de 1,3 ug/mL medidos mediante una técnica adecuada y confiable, en más del 50% de los serotipos testeados en niños entre 2-5 años y más del 70% para los mayores de 5 años⁵. Un porcentaje de los pacientes con SAD puede tener una enfermedad alérgica asociada, por lo que la falta de respuesta a un tratamiento adecuado debería hacer sospechar esta entidad clínica, sobre todo si presentan infecciones recurrentes⁶.

El objetivo de este trabajo es describir las características demográficas y clínicas de un grupo de pacientes con diagnóstico de SAD en control en un centro de referencia de inmunodeficiencias y destacar la asociación entre una IDP y enfermedades alérgicas.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo de pacientes con diagnóstico confirmado de SAD en control en el policlínico de inmunología del Hospital Dr. Exequiel González Cortés entre agosto de 2007 y julio de 2015. Se analizaron los datos clínicos registrados en ficha clínica de cada paciente, tales como: antecedentes epidemiológicos, comorbilidades, manifestaciones clínicas, exámenes de laboratorio, evaluación de la respuesta a antígenos polisacáridos y manejo.

Criterios de inclusión

1) Edad entre 2 y 18 años; 2) niveles normales de Ig y subclases de IgG; 3) no haber recibido la vacuna neumocócica previamente, y 4) evaluación formal de la respuesta de anticuerpos a la vacuna neumocócica no conjugada entre 45 y 60 días tras la inmunización.

En todos los enfermos se realizó un hemograma completo con recuento de absoluto de neutrófilos y linfocitos, medición de Ig séricas G, M, A y E, complemento C3 y subclases de IgG. Todos los valores fueron clasificados como normales si estaban dentro de 2 desviaciones estándar de la media para la edad. Los anticuerpos IgG específica antipolisacárido de 10 serotipos de neumococo (S1, S3, S4, S5, S6, S9, S14, S18C, S19F y S23F) se midieron mediante ELISA de tercera generación calibrada y preabsorbida según la técnica estandarizada.

Tabla 1. Principales características clínicas de los pacientes

Paciente	Edad (años)/sexo	Infecciones	Hospitalizaciones	Respuesta vacuna: serotipos (n)	Comorbilidad
1	3/H	Neumonía (2)	0	0	Asma
2	3/M	Neumonía (2), artritis séptica (1)	1	1	Asma, RA
3	4/M	Neumonía (5), OMA (4)	4	0	Asma, RA
4	4/H	Neumonía (4)		2	Asma, RA
5	5/H	Neumonía (2)	1	4	Asma, RA
6	6/M	Neumonía (2)	1	6	Asma, RA
7	6/H	Neumonía (2), OMA (4)	> 12	2	Asma, RA
8	9/M	Meningitis neumocócica (1)	1	0	Asma, RA
9	11/M	Neumonía (> 2 año)	0	5	Asma, RA, DA
10	6/M	Neumonía (3), OMA	2	3	Asma, RA, AA
11	9/M	Neumonía (4)	2	2	Asma, RA
12	9/M	Neumonía (3)	1	4	Asma, RA

AA: alergia alimentaria; DA: dermatitis atópica; H: hombre; M: mujer; OMA: otitis media aguda; RA: rinitis alérgica.

darizada por CDC⁷. La respuesta postinmunización se consideró normal si los valores fueron superiores a 1,3 ug/mL para más del 50% de los serotipos en niños de 2 a 5 años y más del 70% de los serotipos en niños mayores de 5 años. El diagnóstico de SAD se basó en la historia clínica de infecciones recurrentes con IgG, IgM, IgA y subclases de IgG normales y con respuestas anormales de anticuerpos IgG contra los polisacáridos de la vacuna neumocócica.

paciente presentaba alergia alimentaria múltiple como enfermedades concomitantes (tabla 1). En la tabla 2 se muestran los resultados de otros exámenes de evaluación inmunológica.

El 25% (n = 3) de los pacientes no tuvo respuesta a ninguno de los 10 serotipos medidos tras la administración de la vacuna neumocócica polisacárida. Otro 25% (n = 3) tuvo respuesta a entre uno y 2 serotipos, y el 50% restantes (n = 6), todos mayores de 5 años de

Resultados

Se analizaron los datos de 12 pacientes, de los cuales 8 (66,7%) eran mujeres; la edad promedio en el momento del diagnóstico fue 6 años (rango 3 a 11), siendo el 66,7% (n = 8) mayores de 5 años. Ninguno de los pacientes tenía antecedente de consanguinidad en los padres, historia familiar de IDP ni de niños fallecidos menores de un año.

La forma de presentación más frecuente fue infecciones recurrentes, principalmente neumonías en el 91,7% (n = 11) de los pacientes, 3 de los cuales además tenían historia de otitis de repetición (más de 4 al año) y uno, antecedente de artritis séptica de rodilla, sin germen aislado. Sólo un paciente tenía historia de infección invasiva por gérmenes capsulados con una meningitis por neumococo.

Entre las comorbilidades, el 91,7% (n = 11) eran portadores de rinitis alérgica y el 100% de los pacientes se controlaba por sibilancias recurrentes y asma; un paciente tenía además dermatitis atópica y otro

Tabla 2. Valores promedio de los principales exámenes inmunológicos

Recuento leucocitos/mm ³	9.780
Recuento neutrófilos/mm ³	4.966
Recuento linfocitos/mm ³	3.838
Inmunoglobulina G sérica, mg/dL	772
Inmunoglobulina M sérica, mg/dL	127
Inmunoglobulina A sérica, mg/dL	107
Inmunoglobulina E sérica, mg/dL	11
Complemento C3, mg/dL	126,5
Complemento C4, mg/dL	21,5
Linfocitos T CD3+, %	70,3
Linfocitos T CD4+, %	44
Linfocitos T CD8+, %	28
Linfocitos NK CD56+, %	9
Linfocitos B CD19+, %	15

edad, respondió a entre 4 y 6 serotipos de neumococo (tabla 3). De los serotipos con respuesta ($n = 24$), la mayoría (66,7%, $n = 16$) tuvieron títulos de respuesta baja (entre 1,3-2 ug/mL) y el 33,3% ($n = 8$) tuvo una respuesta levemente mayor a 2 ug/mL (entre 2,1-2,6 ug/mL). En cuanto a la respuesta serotipo específica, el 100% ($n = 12$) de los pacientes no presentó respuesta al serotipo 1 (tabla 4).

Con posterioridad a la confirmación diagnóstica de SAD, a todos los pacientes se les administró vacuna neumocócica conjugada 10 valente (PCV10, Synflorix®, GSK) o 13 valente (PCV13, Prevenar®, Abbott) como parte del tratamiento, además del manejo correspondiente a su enfermedad alérgica (evitación de alérgenos, dieta de eliminación, broncodilatadores, corticoides inhalados, antihistamínicos, cuidados de la piel). Ninguno de los pacientes requirió la administración de Ig en dosis de reemplazo. Una enferma (paciente 8) persistió con infecciones recurrentes, por lo que se administró una nueva dosis de vacuna neumocócica no conjugada (Pneumo23®, Pasteur Mérieux), con una medición de títulos de anticuerpos posvacuna que reveló una respuesta a 9/10 serotipos y una excelente respuesta clínica.

Discusión

Las primeras descripciones del síndrome de deficiencia de anticuerpos con recuento de Ig normales, como se conoció inicialmente, fueron realizadas por Saxon et al.⁸, en el año 1980 a través del reporte de 2 casos de pacientes con infecciones recurrentes y una inadecuada respuesta a antígenos proteicos. De ahí en adelante, ha habido múltiples reportes en la literatura describiendo grupos de pacientes con una respuesta deficiente a antígenos polisacáridos asociada o no a otra IDP^{9,10}.

En otras inmunodeficiencias primarias se ha descrito esta incapacidad de responder de forma adecuada a antígenos polisacáridos, como pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome de DiGeorge parcial, asplénicos, síndrome hiper-IgE y aquellos con déficit selectivo de IgA sin déficit de subclases. Además, se puede encontrar SAD en pacientes con síndromes dismórficos o anomalías cromosómicas asociados a infecciones recurrentes y condiciones que causan inmunosupresión, como tratamiento inmunosupresor, enfermedad pulmonar crónica, desnutrición calórico-proteica y VIH, entre otros. Se ha descrito el caso de un paciente con una mutación de la tirosina cinasa de Bruton con recuento de Ig normales, pero con una inadecuada respuesta a antígenos polisacáridos¹¹. En los enfermos aquí presentados se descartaron razonablemente otras IDP.

Tabla 3. Número de respuestas positivas (> 1,3 ug/mL IgG específica) a antígenos neumocócicos

Número de respuestas	Enfermos menores de 5 años ($n = 4$)	Enfermos mayores de 5 años ($n = 8$)
0	2	1
1	1	0
2	1	1
3	0	0
4	0	3
5	0	2
6	0	1
7	0	0

Tabla 4. Número y porcentajes de respuesta positivas (> 1,3 ug/mL IgG específica) a antígenos polisacáridos de neumococo según serotipo

Serotipo	Respuestas positivas, n (%)
1	0 (0)
3	4 (33,3)
4	3 (25)
5	5 (41,7)
6B (26)	6 (50)
9V (68)	1 (8,3)
14	3 (25)
18C (56)	2 (16,7)
19F	4 (33,3)
23F	2 (16,7)

El patrón de herencia y la patogénesis de esta condición no han sido completamente dilucidados, y debido a la gran variabilidad de manifestaciones clínicas se cree que diferentes defectos pueden resultar en esta condición. Se ha planteado un defecto o la ausencia de una subpoblación de linfocitos B o linfocitos T supresores hiperactivos frente a antígenos específicos¹².

Una publicación reciente de Leiva et al.¹³, determinó los distintos subtipos de linfocitos B de memoria en niños sanos y en niños con infecciones recurrentes con o sin SAD. A su vez, los pacientes con SAD se clasificaron de acuerdo con la falta de respuesta frente a antígenos polisacáridos en PPV-SAD y aquellos con alteración en la respuesta a antígenos conjugados PCV-SAD. Se encontró que los pacientes con PPV-SAD tenían una disminución de los linfocitos B de memoria con cambio de isotipo y linfocitos B de memoria IgM+ versus los grupos controles, niños con infecciones recurrentes pero sin SAD y los PCV-SAD. Esto tiene

relación con las diferencias en los mecanismos de presentación antigénica dependiente de la naturaleza del antígeno. Los autores plantean que los pacientes con PPV-SAD podrían tener un defecto en la vía de desarrollo de linfocitos B de memoria IgM.

Este estudio se centró en aquellos pacientes con una respuesta inadecuada a antígenos polisacáridos sin otra inmunodeficiencia asociada. La principal forma de manifestación clínica que llevó al diagnóstico de SAD en esta serie fueron las infecciones recurrentes del tracto respiratorio. Esto es similar a lo reportado por otros autores^{2,10,14}, en que al igual que otras inmunodeficiencias en que se ve afectada la respuesta humoral, las infecciones respiratorias recurrentes son la manifestación clínica predominante. En este estudio la mayoría de los pacientes se presentó como neumonía recurrente, a diferencia de otras publicaciones en que las infecciones del tracto respiratorio superior, como la otitis media aguda^{2,6} o la sinusitis¹⁵, fueron la forma de presentación más frecuente. Sin embargo, es importante destacar que esta entidad también debe ser considerada en pacientes con infecciones severas, como fue el caso de la paciente que se manifestó con una meningitis por neumococo.

De forma similar a lo publicado en otros estudios^{6,14}, todos los niños de esta serie tenían al menos una forma de enfermedad alérgica asociada, principalmente asma y rinitis alérgica. En una serie anterior reportada por nuestro grupo con 8 enfermos no incluidos en este estudio encontramos esta misma asociación¹⁴. Se podría plantear que SAD puede representar una forma de disregulación inmune que lleva a una inadecuada respuesta tanto a patógenos como a antígenos ambientales inocuos para la mayoría de la población.

Para el diagnóstico se recomienda la medición de títulos idealmente de 14 serotipos tras la administración de la vacuna neumocócica polisacárida y que incluya al menos 7 serotipos presentes sólo en la vacuna polisacárida 23 valente, considerándose valores protectores de infección y colonización niveles mayores de 1,3 ug/mL^{16,17}. En Chile, se dispone de la medición de 10 serotipos (1, 3, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), de los cuales sólo el serotipo 3 no está presente en la vacuna 10 valente (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), actualmente incluida en el Programa Nacional de Inmunizaciones desde enero de 2011. Este aspecto es importante a considerar para el diagnóstico adecuado de niños con infecciones recurrentes nacidos después del 1 de noviembre de 2010, describiéndose en la literatura un grupo de pacientes con un déficit de anticuerpos específicos que sólo afecta a los antígenos polisacáridos neumocócicos conjugados (PCV-SAD)¹³.

De acuerdo con lo publicado por el grupo de trabajo de la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología en lo referente a la interpretación de la vacuna-

ción diagnóstica en IDP, clasifica según el grado de no respuesta a la vacuna en 4 fenotipos, desde un fenotipo de memoria a las formas leves, moderadas y severas⁵. Cabe destacar que un 83,3% de nuestros pacientes tuvo un fenotipo severo, alcanzando niveles protectores en no más de 2 serotipos y con niveles bajos (< 1,3-2 ug/mL), y es en este grupo donde se encuentran los niños con formas de presentación más severas y/o graves.

En cuanto a la respuesta a serotipos específicos, en algunas publicaciones se ha tratado de establecer si la no respuesta a un serotipo puede predecir el diagnóstico de SAD. El grupo de Boyle et al.⁶, demostró que existe un mayor riesgo de SAD cuando no hay respuesta a los serotipos 4, 9V, 15 o 23F, siendo particularmente cierto para el serotipo 23 ya que ninguno de sus pacientes logró evidenciar una respuesta contra este serotipo. En nuestros pacientes el 100% no alcanzó niveles protectores contra el serotipo 1 y sólo entre uno y 2 pacientes lo hicieron para los serotipos 4, 9V y 23F, lo que es similar a lo publicado por el grupo de Boyle et al., quienes además establecen que la respuesta a 2 o más de estos serotipos tiene un valor predictivo negativo de un 98% y evidencian que una respuesta protectora a menos de 2 de los 4 serotipos señalados es suficiente para confirmar el diagnóstico de SAD en niños con infecciones recurrentes. Esto eventualmente podría ser de utilidad al reducir los costos del examen al testear una menor cantidad de serotipos, pero debe ser validado a través de la realización de más estudios que incluyan un mayor número de pacientes.

El manejo consiste en la administración de la vacuna neumocócica conjugada con base en estudios que demostraron que esa vacuna es capaz de inducir una respuesta IgG en el 80 a 90% de los niños con infecciones recurrentes que no responden a la vacuna polisacárida¹⁷, presentando una mejoría clínica, pero se debe tener presente que la vacuna sólo confiere protección contra los 10 o 13 serotipos más comunes incluidos en esta, siendo también un pilar fundamental el tratamiento de la enfermedad alérgica de base.

En casos severos de SAD se puede plantear el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGEV) en dosis de reemplazo. Sin embargo, existe la preocupación de que eventualmente el uso de IGEV pudiese interferir en el desarrollo de la respuesta del sistema inmune. Contrario a esto hay una publicación que plantea que el uso de IGEV podría tener un efecto inmunomodulador *in vitro* en la producción de anticuerpos IgG y citocinas asociado a un mecanismo regulador del balance Th1/Th2, apoyado también por las observaciones hechas por ese mismo grupo de que en niños tratados con IGEV por un período de hasta 2 años, al suspender la terapia, la respuesta de anticuerpos mejoraba ya sea de forma espontánea o tras la administración de la vacuna 23 valente¹⁸.

En resumen, el SAD es una IDP frecuente que se manifiesta como infecciones respiratorias recurrentes y, en algunos casos, como infecciones severas y que, en la mayoría de los pacientes, se asocia a una enfermedad alérgica, por lo que en enfermos alérgicos con infecciones recurrentes se recomienda plantearse e investigar este diagnóstico. Para el estudio se realiza una cuantificación de Ig y una medición de anticuerpos específicos antineumocócicos tras la administración de la vacuna 23 valente. La mayoría de los pacientes responde a la administración de la vacuna conjugada, siendo una alternativa terapéutica altamente costo-efectiva.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo no ha tenido financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Oct 19. [Epub ahead of print].
- Ruuskanen O, Nurkka A, Helminen M, Viljanen MK, Käyhty H, Kainulainen L. Specific antibody deficiency in children with recurrent respiratory infections: a controlled study with follow-up. *Clin Exp Immunol*. 2013; 172(2):238-44.
- Javier FC, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84(1):25-30.
- Lim MTC, Jeyarajah K, Jones P, et al. Specific antibody deficiency in children with chronic wet cough. *Arch Dis Child*. 2012; 97(5):478-80.
- Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3 Suppl):S1-24.5.
- Boyle RJ, Le C, Balloch A, Tang ML. The clinical syndrome of specific antibody deficiency in children. *Clin Exp Immunol*. 2006; 146(3):486-92.
- Sorensen RU, Leiva LE, Javier FC 3rd, et al. Influence of age on the response to *Streptococcus pneumoniae* vaccine in patients with recurrent infections and normal immunoglobulin concentrations. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102:215-21.
- Saxon A, Kobayashi RH, Stevens RH, Singer AD, Stiehm ER, Siegel S. In vitro analysis of humoral with normal immunity in antibody immunoglobulins deficiency. *Clin Immunol Immunopathol*. 1980; 17(2):235-44.
- French MAH, Harrison G. Systemic antibody deficiency in patients without serum immunoglobulin deficiency or with selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol*. 1984; 56:18-22.
- Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonecnyk BA, Jernberg JB, Finberg RW. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med*. 1987; 316(13):790-3.
- Wood PM, Mayne A, Joyce H, Smith CI, Granoff DM, Kumararatne DS. A mutation in Bruton's tyrosine kinase as a cause of selective anti-polysaccharide antibody deficiency. *J Pediatr*. 2001; 139(1):148-51.
- Cheng YK, Decker PA, O'Byrne MM, Weiler CR. Clinical and laboratory characteristics of 75 patients with specific polysaccharide antibody deficiency syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97(3):306-11.
- Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Recurrent respiratory infections, specific antibody deficiencies, and memory B cells. *J Clin Immunol*. 2013; 33 Suppl 1:S57-61.
- Quezada A, Norambuena X, Inostroza J, Rodríguez J. Specific antibody deficiency with normal immunoglobulin concentration in children with recurrent respiratory infections. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015; 43(3):292-7.
- Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol*. 2008; 29(6):385-92.
- Paris K, Sorensen RU. Assessment and clinical interpretation of polysaccharide antibody responses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007; 99(5):462-4.
- Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA, 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(8):685-91.
- Leiva LE, Monjure H, Sorensen RU. Modulatory role of intravenous gammaglobulin (IgIV) on the in vitro antibody response to a pneumococcal polysaccharide antigen. *J Clin Immunol*. 2015; 35(2):206-12.