
La medicina di laboratorio nel deficit di sottoclassi IgG

A cura di Umberto Basile

Il termine “deficit di sottoclasse di IgG” si riferisce a una significativa riduzione delle concentrazioni sieriche di una o più sottoclassi di IgG in un soggetto la cui concentrazione totale di IgG è normale (1).

Deficit clinicamente significativo

Il deficit di sottoclasse di IgG è una misura di laboratorio che non corrisponde necessariamente a un disturbo clinico. La diagnosi di una carenza di sottoclasse di IgG clinicamente significativa richiede l'evidenza di disfunzione anticorpale sotto forma di infezioni ricorrenti e una risposta inadeguata alla somministrazione di un vaccino.

Limiti inferiori della norma

Gli intervalli normali per le sottoclassi di IgG sono ampi e variano con l'età della popolazione studiata, la presenza o l'assenza di malattia e il metodo di analisi (2-9).

Per i bambini dai 4 ai 10 anni, i livelli inferiori ai seguenti sono considerati anormali:

- Livello di IgG1 <250 mg / dL
- Livello di IgG2 <50 mg / dL
- Livello di IgG3 <15 mg / dL
- Livello di IgG4 <1 mg / dL

Per le persone di età superiore ai 10 anni, i livelli inferiori ai seguenti sono considerati anormali:

- Livello di IgG1 <300 mg / dL
- Livello di IgG2 <50 mg / dL
- Livello di IgG3 <25 mg / dL
- Livello di IgG4 <1 mg / dL

In uno studio, il 20% di una popolazione non selezionata presentava livelli di una o più sottoclassi di IgG al di sotto dei limiti inferiori del range di normalità, portando a una rivalutazione sul concetto di deficit di sottoclasse di IgG che possa davvero rappresentare un'immunodeficienza primaria (10,11).

Epidemiologia

Tra le popolazioni di pazienti con infezioni più frequenti o gravi, la carenza di sottoclasse di IgG è un fattore comune:

- In due grandi coorti francesi, è stata rilevata una carenza di sottoclasse di IgG nel 21% dei 483 pazienti reclutati dai dipartimenti di immunologia clinica, pediatria e malattie infettive con infezioni frequenti, prolungate o gravi (5,9). Le IgG3 erano la sottoclasse più frequentemente carente, osservata anche in altri studi (2-4,12).
- In un report di 1175 adulti con sintomi indicativi di un difetto anticorpale, sono stati osservati livelli ridotti di IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 rispettivamente nel 28, 17, 13 e 9 % (11).
- La distribuzione sessuale del deficit di sottoclasse di IgG differisce nei bambini e negli adulti.
- Nei bambini, le carenze delle sottoclassi di IgG sono più comuni nel sesso maschile in un rapporto di 3:1 (2,3), mentre esiste una predominanza di donne dopo i 16 anni. Questo cambiamento nella distribuzione del sesso può essere dovuto a influenze ormonali sullo sviluppo e sulla maturazione del sistema immunitario.

Patogenesi

I meccanismi primari alla base della carenza di sottoclasse di IgG non sono chiari. Delezioni geniche, errori di trascrizione, disregolazione delle citochine, terapia immunosoppressiva e variazioni allotipiche sono alcuni meccanismi che sono stati descritti:

- Delezioni geniche – Le delezioni genetiche eterozigotiche comportano una riduzione dei livelli sierici della sottoclasse corrispondente. Le delezioni sono state descritte per i geni C-gamma-1, 2 e-4 (13). Sono state riportate rare delezioni di geni omozigoti, che hanno portato alla completa assenza di una sottoclasse (14). Sono anche state descritte delezioni omozigotiche di grandi porzioni del gene della catena pesante delle immunoglobuline, comportando l'assenza di più classi di immunoglobuline (IgG1, IgG2, IgG4, IgA1 o IgE) non rilevabili (15,16). Si ritiene che tali delezioni derivino da un crossover disuguale, derivante da un'ampia omologia tra i geni della catena pesante delle immunoglobuline sul cromosoma 14.
- Errori di trascrizione – il meccanismo di *germline transcription* può essere alterato negativamente in un numero significativo di pazienti con deficit della sottoclasse di IgG4. I polimorfismi di lunghezza del frammento di restrizione 5' dei loci S-gamma-4 all'interno del gene della regione di catena gamma costante sono stati dimostrati in soggetti con deficit di IgG4 rispetto a una popolazione di controllo (17).
- Effetto dell'allotipo – Alcune carenze delle sottoclassi di IgG sembrano essere influenzate dall'allotipo. Una mancanza di allotipo G2m (n) è stata dimostrata in entrambi i pazienti caucasici carenti di IgG2 e carenti di IgG3 e omozigosi per gli allotipi G3m (g) e G3m (b) nei pazienti carenti di IgG3 (18,19).

Manifestazioni cliniche

La carenza di sottoclasse di IgG può essere asintomatica o associata a infezioni ricorrenti e/o a un gruppo eterogeneo di disturbi correlati. L'interpretazione dei dati in letteratura è spesso contrastante poiché considerano insieme soggetti sia asintomatici che sintomatici. I primi studi (a partire dagli anni '70) su pazienti con infezioni ricorrenti non valutavano nella routine laboratoristica la funzione anticorpale (20).

Asintomatico – La maggior parte degli individui privi di una o più sottoclassi di IgG sono asintomatici (21-28). Inoltre, ci sono pazienti con carenze complete di sottoclassi multiple (combinazioni di IgG1, IgG2, IgG4, IgE o IgA) che rimangono in salute e prive di infezioni (29-32).

Sintomatico – Pazienti con deficit sintomatico di sottoclasse di IgG presentano infezioni ricorrenti, che variano in frequenza e gravità e comprendono otite media, rinosinusite e polmonite, che di solito sono dovute a comuni batteri patogeni respiratori (1,25,26,33,34). Le infezioni più gravi a cui possono essere esposti includono osteomielite, meningite, setticemia, diarrea e varie infezioni della pelle (2).

Disturbi associati – le carenze delle sottoclassi di IgG sono associate ad altre immunodeficienze primarie, disturbi atopici, malattie delle vie respiratorie croniche e autoimmunità.

Le carenze delle sottoclassi di IgG sono associate in modo più marcato alla carenza di IgA (35). Circa il 15% dei pazienti con carenza di IgA presenta anche carenza di sottoclasse di IgG; specificatamente la carenza di IgA si associa alla carenza delle sottoclassi IgG2 e IgG4 (36,37). Sono state riportate anche associazioni tra deficit di sottoclasse di IgG e atassia-telangiectasia (38), nonché un deficit selettivo di IgM (39).

La malattia atopica da alcuni studi risulta essere più frequente nei pazienti con deficit di sottoclasse di IgG, rispetto alla popolazione generale (2,40,41).

Le malattie croniche delle vie aeree, in particolare l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva, sono state riscontrate con un'alta frequenza tra i pazienti con deficit della sottoclasse di IgG (2,40,42-44).

Le condizioni autoimmuni, come la vasculite e le citopenie, sono più comuni nei pazienti con deficit della sottoclasse di IgG (45,46).

Carenze specifiche

La maggior parte dei pazienti con deficit di IgG1 ha ipogammaglobulinemia generalizzata, poiché IgG1 comprende normalmente quasi i due terzi delle IgG sieriche totali. Pertanto, la maggior parte dei pazienti con deficit significativo di IgG1 sono classificati come immunodeficienza variabile comune (CVID), una diagnosi che richiede anche livelli ridotti di IgA e / o IgM. Solo i pazienti con deficit selettivo di IgG1 e livelli normali di IgG totale devono essere diagnosticati con deficit di IgG1. Il deficit selettivo di IgG1 con IgG totale normale è raro. In un ampio studio, è stata rilevata una carenza selettiva di IgG1 nel 4% di pazienti con infezioni frequenti e/o ricorrenti (47). Questi pazienti, prevalentemente adulti, presentavano bassi livelli di IgG1 con livelli normali delle altre sottoclassi di IgG, IgM e IgA, escludendo così la diagnosi di CVID. Circa l'80 per cento soffriva di infezioni ricorrenti, prevalentemente polmonari, e il 20% presentava asma. Nei bambini di età inferiore ai 5 anni, il deficit di IgG1 può essere ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia.

Il deficit di IgG1 si presenta occasionalmente con aumenti concomitanti di IgA o IgM o in associazione con deficit di IgG3 (11,20).

La carenza di sottoclasse di IgG2 è più diffusa tra i bambini rispetto agli adulti ed è uno dei disturbi più frequentemente identificati nei bambini con infezioni ricorrenti (3,48). È stata descritta sia come una scoperta isolata che in associazione con deficit di IgG4 e/o IgA (36,49).

Le IgG2 sono principalmente responsabili della risposta anticorpale contro gli antigeni capsulari polisaccaridici. Di conseguenza, i pazienti con carenza di IgG2 hanno un aumentato rischio di infezioni con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* di tipo b e *Neisseria meningitidis* (50-53). Prevalgono le rinosinusite, otite media e bronchite. Tuttavia, possono verificarsi anche infezioni più gravi, come polmonite e meningococcemia (52,53). Sono state anche descritte situazioni cliniche gravi come patologie polmonari ostruttive e bronchiectasie (54).

Rispetto agli adulti, i bambini sani hanno livelli più bassi di IgG2. I livelli di IgG2 raggiungono i livelli degli adulti più lentamente rispetto alle altre sottoclassi. Rispetto ad un adulto sano i livelli di IgG2 sono il 20% a 1 anno di età, il 50% a 5 anni e il 75% a 14 anni. Al contrario, i livelli di IgG1 e IgG3 aumentano più rapidamente e raggiungono circa il 50% dei livelli degli adulti entro un anno di età.

Valutazione

I pazienti con carenza di sottoclasse di IgG si presentano più comunemente con infezioni ricorrenti.

La valutazione iniziale del laboratorio dovrebbe includere:

- Emocromo completo e differenziale
- Livelli sierici totali di IgG, IgA, IgM e IgE
- Sottoclassi di IgG
- Titoli di anticorpi verso proteine e antigeni polisaccaridici, come il tossoide difterico, il tossoide tetanico, il tipo H. influenzae b (Hib) e la *S. pneumoniae*
- Attività del complemento totale (CH50)

Un ulteriore passo prevede la valutazione della funzione degli anticorpi IgG che può essere valutata misurando i titoli anticorpali su vaccini precedentemente somministrati o sulla storia di infezioni naturali. La somministrazione di un vaccino serve come correlazione della capacità del paziente di rispondere efficacemente alle infezioni naturali ed è un mezzo per determinare il significato clinico di una carenza di sottoclasse di IgG. La mancanza di risposta, in particolare ai vaccini di *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, è correlata alla suscettibilità clinica alle infezioni polmonari ricorrenti (6,20,26,33,36,41,49,50).

Bambini di età inferiore ai due anni

La risposta immunitaria agli antigeni polisaccaridici può essere valutata nei bambini di età inferiore ai 2 anni misurando le risposte anticorpali del sierotipo *S. pneumoniae* dopo l'immunizzazione con il vaccino e misurando i titoli degli anticorpi in risposta alla vaccinazione coniugata con *H. influenzae*.

Diagnosi

La diagnosi di una carenza di sottoclasse di IgG clinicamente significativa richiede (82):

- La storia clinica di infezioni ricorrenti.
- La misurazione di una o più sottoclassi di IgG. Generalmente in presenza di concentrazioni sieriche totali normali o quasi normali di IgG, livelli inferiori a 2 deviazioni standard della media specifica dell'età, si può pensare a un reale deficit di sottoclasse.

Questi livelli devono essere misurati in almeno in due occasioni mentre il paziente è privo di infezioni acute, utilizzando metodi sensibili e specifici.

La dimostrazione di una risposta anticorpale inadeguata alla prova con il vaccino polisaccaridico.

Diagnosi differenziale

Altre condizioni devono essere considerate in pazienti con caratteristiche cliniche che suggeriscono una carenza di sottoclasse di IgG ma mancano di uno dei due criteri per la diagnosi (cioè livelli di sottoclasse di IgG bassi o scarsa risposta anticorpale alla prova del vaccino).

I pazienti con livelli di sottoclasse di IgG bassi ma con risposte immunitarie adeguate alla vaccinazione possono essere considerati immunologicamente normali. Sono stati descritti molti di questi pazienti. Questa combinazione di risultati in un bambino può rappresentare l'evoluzione del sistema immune dell'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia.

Immunodeficienza secondaria

I pazienti con deficit di sottoclasse di IgG, con normali risposte immunitarie alla vaccinazione e infezioni ricorrenti possono presentare ipogammaglobulinemia secondaria.

L'ipogammaglobulinemia secondaria può derivare da una riduzione della produzione o da una perdita di IgG.

La neoplasia (leucemia linfatica cronica o linfoma) può determinare una riduzione della produzione di immunoglobuline (63).

Le infezioni virali e le malattie sistemiche causano in alcuni casi una immunosoppressione che ha come effetto collaterale secondario una ipogammaglobulinemia.

Alcuni farmaci, inclusi glucocorticoidi sistemici, sulfasalazina e zonisamide, fenitoina e carbamazepina antiepilettici, possono provocare deficit di sottoclasse di IgG (83-87).

Perdita anormale di immunoglobuline possono essere osservate in enteropatie, sindrome nefrosica, ustioni e altri traumi.

In uno studio si è evidenziato come anche il fumo di sigaretta possa essere associato a bassi livelli di sottoclasse IgG2 (88).

Gestione

La maggior parte dei pazienti con carenza di sottoclasse di IgG riduce il numero di recidive con un trattamento adeguato:

- Immunizzazione con vaccini coniugati in pazienti che non hanno risposto ai vaccini polisaccaridici
- Maggiore vigilanza e terapia antibiotica appropriata per le infezioni
- Sostituzione immunoglobulinica endovenosa o sottocutanea

Vaccinazione

Tutti i pazienti con deficit di sottoclasse di IgG e scarse risposte ai vaccini polisaccaridici devono ricevere un vaccino pneumococcico coniugato per aumentare l'immunità a questo comune patogeno respiratorio.

Non ci sono dati che esaminano l'efficacia di questi vaccini nei pazienti con deficit di sottoclasse di IgG, sebbene siano stati osservati benefici nei bambini con deficit specifico di anticorpi (89).

Raccomandazioni aggiornate per l'immunizzazione da H. influenzae di tipo b (Hib) sono state pubblicate nel 2014 dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) e includevano pazienti con deficit di anticorpi (90,91), raccomandando di somministrare il vaccino Hib coniugato in questi pazienti (90,91).

Trattamento delle infezioni

Il rapido riconoscimento e trattamento delle infezioni batteriche è una componente significativa della gestione di questi pazienti, poiché è meno probabile che le infezioni si risolvano spontaneamente in pazienti con difetti anticorpali (41).

La gestione della rinite allergica e dell'asma comprende la valutazione delle allergie e la prevenzione del trigger, con i glucocorticoidi per via nasale e per inalazione, i broncodilatatori e gli antistaminici.

I pazienti con deficit di sottoclasse di IgG sembrano rispondere normalmente all'immunoterapia con allergeni per rinite allergica e asma e dovrebbero ricevere questa terapia quando appropriato.

I pazienti con infezioni polmonari ricorrenti, nonostante le misure precedentemente descritte, di solito richiedono una profilassi con antibiotici. Le prove a sostegno di questo approccio derivano in gran parte dai benefici osservati negli studi retrospettivi su bambini con queste carenze anticorpali. In uno studio svolto sull'osservazione di 59 bambini, con più di sei infezioni del tratto

respiratorio superiore in un anno, la profilassi antibiotica ha mostrato miglioramenti significativi sulla riduzione dei processi infettivi (12,92).

Terapia immunoglobulinica

L'uso appropriato della terapia immunoglobulinica è appropriato se l'uso di antibiotici non presenta un minor numero di infezioni e/o in pazienti con rinosinusite cronica persistente e sintomatica. Questa terapia deve essere riservata ai pazienti con risposte chiaramente alterate agli antigeni proteici e/o polisaccaridici (93-95). La maggior parte dei pazienti che richiedono questo intervento ha una risposta anticorpale ridotta agli antigeni batterici del polisaccaride e presenta un deficit di IgG2 /- IgG4, sebbene siano stati riportati casi di beneficio anche nel deficit di IgG3 (71). (96).

I pazienti con deficit selettivo di IgG4 o IgG3 di solito hanno risposte anticorpali normali, sebbene siano stati notati diversi gradi di risposta anticorpale specifica in pazienti con deficit IgG3 (73,97,98). Tuttavia, diversi studi hanno riportato un miglioramento clinico nei pazienti con deficit di IgG3 a seguito di terapia immunoglobulinica (73,97,99,100). Nel più grande studio, che ha incluso 33 pazienti con deficit di IgG3, i pazienti con più di quattro infezioni del tratto respiratorio superiore all'anno che richiedevano una profilassi con antibiotici trattati con immunoglobuline hanno ridotto il numero di recidive (100).

Prognosi

La prognosi del deficit di sottoclasse di IgG è influenzata dall'età del paziente e dal grado di deficit. L'evidenza suggerisce che la maggior parte dei bambini di età inferiore ai 6-8 anni con carenza di sottoclasse di IgG clinicamente significativa e risposte anticorpali specifiche diminuite normalizzerà sia la risposta anticorpale sia i livelli di sottoclasse di IgG (10,41). Ciò sembra essere evidente nei bambini con carenza di IgG2 e IgA e risposte alterate agli antigeni polisaccaridici. Al contrario, se la condizione persiste oltre i sei anni, è probabile che sia permanente.

Gli adulti con carenza di sottoclasse di IgG clinicamente significativa e risposte anticorpali specifiche diminuite raramente raggiungeranno la normalizzazione di un livello di sottoclasse di IgG carente (10).

Lo sviluppo di malattie polmonari croniche, come le bronchiectasie, è anche un rischio per tali pazienti e devono essere attentamente monitorati (6). È meno probabile che si verifichi una risoluzione spontanea in caso di completa assenza di una sottoclasse di IgG, indipendentemente dall'età.

Monitoraggio

Il monitoraggio è influenzato dall'età del paziente e dalla gravità della malattia.

Nei bambini più piccoli (fino a sei anni), i livelli di immunoglobuline e sottoclassi di IgG devono essere misurati ogni anno. La risposta al vaccino deve essere valutata di nuovo se i livelli si normalizzano.

Nei bambini più grandi sintomatici con deficit persistente e negli adulti, bisogna misurare i livelli ogni anno per diversi anni. Se la condizione persiste per tutto questo periodo, la rivalutazione può essere meno frequente (41,71,101).

Nei pazienti in terapia sostitutiva con immunoglobuline, il trattamento deve essere periodicamente sospeso dopo uno o due anni per una nuova valutazione immunologica e clinica. La terapia immunoglobulinica può essere interrotta durante i mesi primaverili per ridurre al minimo l'esposizione alle infezioni virali. Generalmente si attendono tre o quattro mesi dall'interruzione prima di eseguire test immunitari.

Bibliografia

1. Herrod HG. Clinical significance of IgG subclasses. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5:696.
2. Hanson LA, Söderström R, Avanzini A, et al. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:S17.
3. Söderström T, Söderström R, Avanzini A, et al. Immunoglobulin G subclass deficiencies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82:476.
4. Oxelius VA, Hanson LA, Björkander J, et al. IgG3 deficiency: common in obstructive lung disease. Hereditary in families with immunodeficiency and autoimmune disease. *Monogr Allergy* 1986; 20:106.
5. Aucouturier P, Lacombe C, Bremard C, et al. Serum IgG subclass levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 51:22.
6. Björkander J, Bengtsson U, Oxelius VA, Hanson LA. Symptoms in patients with lowered levels of IgG subclasses, with or without IgA deficiency, and effects of immunoglobulin prophylaxis. *Monogr Allergy* 1986; 20:157.
7. Migone N, Oliviero S, de Lange G, et al. Multiple gene deletions within the human immunoglobulin heavy-chain cluster. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:5811.
8. Nahm MH, Macke K, Kwon OH, et al. Immunologic and clinical status of blood donors with subnormal levels of IgG2. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:769.
9. Aucouturier P, Mariault M, Lacombe C, Preud'homme JL. Frequency of selective IgG subclass deficiency: a reappraisal. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63:289.
10. Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA, et al. Antibody deficiencies. In: *Immunologic disorders in infants and children*, 5th ed, Ochs HD, Stiehm ER, Winkelstein JA (Eds), Elsevier, Philadelphia 2004.
11. Meulenbroek AJ, Zeijlemaker WP. *Human IgG subclasses: Useful diagnostic markers for immunocompetence*, 2nd edition, CLB, Amsterdam, The Netherlands 2000.
12. Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, Kutukculer N. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009; 27:43.

13. Rabbani H, Kondo N, Smith CI, Hammarström L. The influence of gene deletions and duplications within the IGHC locus on serum immunoglobulin subclass levels. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76:S214.
14. Pan Q, Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency. *Immunol Rev* 2000; 178:99.
15. Plebani A, Carbonara AO, Bottaro A, et al. Gene deletion as a cause of associated deficiency of IgA1, IgG2, IgG4 and IgE. *Immunodeficiency* 1993; 4:245.
16. Carbonara AO, Demarchi M. Ig isotypes deficiency caused by gene deletions. *Monogr Allergy* 1986; 20:13.
17. Bottaro A, DeMarchi M, DeLange GG, et al. Human IGHC locus restriction fragment length polymorphisms in IgG4 deficiency: evidence for a structural IGHC defect. *Eur J Immunol* 1989; 19:2159.
18. Oxelius VA. Serum IgG and IgG subclass contents in different Gm phenotypes. *Scand J Immunol* 1993; 37:149.
19. Oxelius VA. Lack of the G2m(n) allotype in IgG subclass deficiency, in IgG2 deficiency together with lack of G1m(a) and G3m(g), and in IgG3 deficiency together with lack of G1m(f) and G3m(b). *Scand J Immunol* 1990; 31:243.
20. 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.
21. Shackelford PG, Granoff DM, Madassery JV, et al. Clinical and immunologic characteristics of healthy children with subnormal serum concentrations of IgG2. *Pediatr Res* 1990; 27:16.
22. Oxelius VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin Exp Immunol* 1974; 17:19.
23. Lefranc MP, Lefranc G, Rabbitts TH. Inherited deletion of immunoglobulin heavy chain constant region genes in normal human individuals. *Nature* 1982; 300:760.
24. Hammarström L, Smith CI. IgG2 deficiency in a healthy blood donor. Concomitant lack of IgG2, IgA and IgE immunoglobulins and specific anti-carbohydrate antibodies. *Clin Exp Immunol* 1983; 51:600.
25. Morgan G, Levinsky RJ. Clinical significance of IgG subclass deficiency. *Arch Dis Child* 1988; 63:771.
26. Umetsu DT, Ambrosino DM, Quinti I, et al. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985; 313:1247.
27. Lawton AR. IgG subclass deficiency and the day-care generation. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:462.
28. Hill SL, Mitchell JL, Burnett D, Stockley RA. IgG subclasses in the serum and sputum from patients with bronchiectasis. *Thorax* 1998; 53:463.
29. Lefranc MP, Hammarström L, Smith CI, Lefranc G. Gene deletions in the human immunoglobulin heavy chain constant region locus: molecular and immunological analysis. *Immunodeficiency Rev* 1991; 2:265.
30. Hammarström L, Carbonara AO, De Marchi M, et al. Generation of the antibody repertoire in individuals with multiple immunoglobulin heavy chain constant region gene deletions. *Scand J Immunol* 1987; 25:189.

31. Plebani A, Ugazio AG, Meini A, et al. Extensive deletion of immunoglobulin heavy chain constant region genes in the absence of recurrent infections: when is IgG subclass deficiency clinically relevant? *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 68:46.
32. Depiero A, Kaminski DA, Halsey JF, et al. Immunologic compensation in a patient with a large IgH constant region deletion. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:1051.
33. Ambrosino DM, Umetsu DT, Siber GR, et al. Selective defect in the antibody response to Haemophilus influenzae type b in children with recurrent infections and normal serum IgG subclass levels. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1175.
34. Schwitzguébel AJ, Jandus P, Lacroix JS, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1523.
35. Yount WJ, Seligmann M, Hong R, et al. Imbalances of gamma globulin subgroups and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Clin Invest* 1970; 49:1957.
36. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency: importance of IgG2-IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304:1476.
37. Plebani A, Monafo V, Avanzini MA, et al. Relationship between IgA and IgG subclass deficiencies: a reappraisal. *Monogr Allergy* 1986; 20:171.
38. Oxelius VA, Berkel AI, Hanson LA. IgG2 deficiency in ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1982; 306:515.
39. Yel L, Ramanuja S, Gupta S. Clinical and immunological features in IgM deficiency. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150:291.
40. de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, et al. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:195.
41. Wolpert J, Knutsen AP. Natural history of selective antibody deficiency to bacterial polysaccharide antigens in children. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1998; 12:183.
42. Kim JH, Park S, Hwang YI, et al. Immunoglobulin G Subclass Deficiencies in Adult Patients with Chronic Airway Diseases. *J Korean Med Sci* 2016; 31:1560.
43. Berger M, Geng B, Cameron DW, et al. Primary immune deficiency diseases as unrecognized causes of chronic respiratory disease. *Respir Med* 2017; 132:181.
44. Kim JH, Ye YM, Ban GY, et al. Effects of Immunoglobulin Replacement on Asthma Exacerbation in Adult Asthmatics with IgG Subclass Deficiency. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017; 9:526.
45. Bussel J, Morell A, Skvaril F. IgG2 deficiency in autoimmune cytopenias. *Monogr Allergy* 1986; 20:116.
46. Bremard-Oury C, Aucouturier P, Debré M, et al. Immunoglobulin G subclasses in patients with immunodeficiencies. *Monogr Allergy* 1986; 20:75.
47. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84:194.
48. Javier FC 3rd, Moore CM, Sorensen RU. Distribution of primary immunodeficiency diseases diagnosed in a pediatric tertiary hospital. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:25.
49. Braconier JH, Nilsson B, Oxelius VA, Karup-Pedersen F. Recurrent pneumococcal infections in a patient with lack of specific IgG and IgM pneumococcal antibodies and deficiency of serum IgA, IgG2 and IgG4. *Scand J Infect Dis* 1984; 16:407.

50. Siber GR, Schur PH, Aisenberg AC, et al. Correlation between serum IgG-2 concentrations and the antibody response to bacterial polysaccharide antigens. *N Engl J Med* 1980; 303:178.
51. Hammarström L, Smith CI. IgG subclasses in bacterial infections. *Monogr Allergy* 1986; 19:122.
52. Bass JL, Nuss R, Mehta KA, et al. Recurrent meningococemia associated with IgG2-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1983; 309:430.
53. Escobar-Pérez X, Dorta-Contreras AJ, Interián-Morales MT, et al. IgG2 immunodeficiency: association to pediatric patients with bacterial meningoencephalitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 58:141.
54. O’Keeffe S, Finnegan P. IgG subclass deficiency. *Chest* 1993; 104:1940.
55. Oxelius VA. Immunoglobulin G (IgG) subclasses and human disease. *Am J Med* 1984; 76:7.
56. Eriksson P, Almroth G, Denneberg T, Lindström FD. IgG2 deficiency in primary Sjögren’s syndrome and hypergammaglobulinemic purpura. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70:60.
57. Jiménez A, López-Trascasa M, Fontán G. Incidence of selective IgG2 deficiency in patients with vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1989; 78:149.
58. Inoue R, Kondo N, Kobayashi Y, et al. IgG2 deficiency associated with defects in production of interferon-gamma; comparison with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol* 1995; 41:130.
59. Kalfa VC, Roberts RL, Stiehm ER. The syndrome of chronic mucocutaneous candidiasis with selective antibody deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90:259.
60. Parkin JM, Helbert M, Hughes CL, Pinching AJ. Immunoglobulin G subclass deficiency and susceptibility to pyogenic infections in patients with AIDS-related complex and AIDS. *AIDS* 1989; 3:37.
61. Aucouturier P, Barra A, Intrator L, et al. Long lasting IgG subclass and antibacterial polysaccharide antibody deficiency after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1987; 70:779.
62. Chan JF, To KK, Tse H, et al. The lower serum immunoglobulin G2 level in severe cases than in mild cases of pandemic H1N1 2009 influenza is associated with cytokine dysregulation. *Clin Vaccine Immunol* 2011; 18:305.
63. Zenone T, Souquet PJ, Cunningham-Rundles C, Bernard JP. Hodgkin’s disease associated with IgA and IgG subclass deficiency. *J Intern Med* 1996; 240:99.
64. Garside JP, Kerrin DP, Brownlee KG, et al. Immunoglobulin and IgG subclass levels in a regional pediatric cystic fibrosis clinic. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:135.
65. De Gracia J, Rodrigo MJ, Morell F, et al. IgG subclass deficiencies associated with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:650.
66. Wilson NW, Daaboul J, Bastian JF. Association of autoimmunity with IgG2 and IgG4 subclass deficiency in a growth hormone-deficient child. *J Clin Immunol* 1990; 10:330.
67. Ojuawo A, Milla PJ, Lindley KJ. Serum immunoglobulin and immunoglobulin G subclasses in children with allergic colitis. *West Afr J Med* 1998; 17:206.
68. Caksen H, Oner AF, Arslan S, et al. Immunoglobulin subgroups in children with febrile seizures. *Pediatr Int* 2001; 43:58.
69. Lenti C, Masserini C, Barlocco A, et al. IgG2 deficiency in children with febrile convulsions: a familial study. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14:561.

70. Schatorjé EJ, de Jong E, van Hout RW, et al. The Challenge of Immunoglobulin-G Subclass Deficiency and Specific Polysaccharide Antibody Deficiency—a Dutch Pediatric Cohort Study. *J Clin Immunol* 2016; 36:141.
71. Knutsen AP, Becker BA. Evolution of IgG subclass deficiency into common variable immunodeficiency in a child with pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 2009; 21:191.
72. Oxelius VA. IgG subclass pattern in primary immunodeficiency disorders. *Monogr Allergy* 1986; 19:156.
73. 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.
74. 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.
75. Snowden JA, Milford-Ward A, Cookson LJ, McKendrick MW. Recurrent lymphocytic meningitis associated with hereditary isolated IgG subclass 3 deficiency. *J Infect* 1993; 27:285.
76. Heiner DC, Myers A, Beck CS. Deficiency of IgG4: a disorder associated with frequent infections and bronchiectasis that may be familial. *Clin Rev Allergy* 1983; 1:259.
77. Bartmann P, Kleihauer E. Undetectable IgG4 in immunoprecipitation: association with repeated infections in children? *Eur J Pediatr* 1988; 148:211.
78. Moss RB, Carmack MA, Esrig S. Deficiency of IgG4 in children: association of isolated IgG4 deficiency with recurrent respiratory tract infection. *J Pediatr* 1992; 120:16.
79. Annerén G, Magnusson CG, Lilja G, Nordvall SL. Abnormal serum IgG subclass pattern in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67:628.
80. Hamilton RG. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem* 1987; 33:1707.
81. Bossuyt X, Mariën G, Meyts I, et al. Determination of IgG subclasses: a need for standardization. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:872.
82. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136:1186.
83. Klaustermeyer WB, Gianos ME, Kurohara ML, et al. IgG subclass deficiency associated with corticosteroids in obstructive lung disease. *Chest* 1992; 102:1137.
84. Leickly FE, Buckley RH. Development of IgA and IgG2 subclass deficiency after sulfasalazine therapy. *J Pediatr* 1986; 108:481.
85. Maeoka Y, Hara T, Dejima S, Takeshita K. IgA and IgG2 deficiency associated with zonisamide therapy: a case report. *Epilepsia* 1997; 38:611.
86. Ishizaka A, Nakanishi M, Kasahara E, et al. Phenytoin-induced IgG2 and IgG4 deficiencies in a patient with epilepsy. *Acta Paediatr* 1992; 81:646.
87. Kato Z, Watanabe M, Kondo N. IgG2, IgG4 and IgA deficiency possibly associated with carbamazepine treatment. *Eur J Pediatr* 2003; 162:209.
88. Qvarfordt I, Riise GC, Andersson BA, Larsson S. IgG subclasses in smokers with chronic bronchitis and recurrent exacerbations. *Thorax* 2001; 56:445.

89. 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; 17:685.
90. Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1.
91. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e44.
92. Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months. *Chest* 2001; 119:1742.
93. Buckley RH. Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2:356.
94. Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149:267.
95. Edgar JDM, Richter AG, Huissoon AP, et al. Prescribing Immunoglobulin Replacement Therapy for Patients with Non-classical and Secondary Antibody Deficiency: an Analysis of the Practice of Clinical Immunologists in the UK and Republic of Ireland. *J Clin Immunol* 2018; 38:204.
96. Shearer WT, Buckley RH, Engler RJ, et al. Practice parameters for the diagnosis and management of immunodeficiency. The Clinical and Laboratory Immunology Committee of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (CLIC-AAAAI). *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76:282.
97. Meyts I, Bossuyt X, Proesmans M, De B. Isolated IgG3 deficiency in children: to treat or not to treat? Case presentation and review of the literature. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:544.
98. Avanzini MA, Björkander J, Söderström R, et al. Qualitative and quantitative analyses of the antibody response elicited by *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugates in adults with IgG subclass deficiencies and frequent infections. *Clin Exp Immunol* 1994; 96:54.
99. Barlan IB, Geha RS, Schneider LC. Therapy for patients with recurrent infections and low serum IgG3 levels. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92:353.
100. Olinder-Nielsen AM, Granert C, Forsberg P, et al. Immunoglobulin prophylaxis in 350 adults with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory tract infections: a long-term follow-up. *Scand J Infect Dis* 2007; 39:44.
101. Ortigas AP, Leiva LE, Moore C, et al. Natural history of specific antibody deficiency after IgG replacement therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82:71.