

## 재발성 삼출성 중이염과 혈청 면역글로불린 농도의 저하

<sup>1</sup>경희대학교 의과대학 이비인후과학교실, <sup>2</sup>가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

신일호<sup>1</sup> · 박동춘<sup>2</sup> · 변재용<sup>1</sup> · 박문서<sup>1</sup> · 차창일<sup>1</sup> · 여승근<sup>1</sup>

### Decreased Serum Immunoglobulin in Recurrent Otitis Media with Effusion

Il Ho Shin<sup>1</sup>, Dong Choon Park<sup>2</sup>, Jae Yong Byun<sup>1</sup>, Moon Seo Park<sup>1</sup>, Chang Il Cha<sup>1</sup> and Seung Geun Yeo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Head & Neck Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, <sup>2</sup>Department of Obstetric and Gynecology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea

#### ABSTRACT

**Background:** Defective or immature antibody responses to pathogens in children may explain the increased susceptibility to acute otitis media. However, there is no study in Korea patients whether a correlation exists between otitis media with effusion and the levels of serum immunoglobulins, IgG subclasses, IgA, IgM and IgE. **Methods:** 45 children with otitis media with effusion more than 4 episodes in 12 months or 3 episodes in 6 months, 62 children with otitis media with effusion less than 3 episodes in 12 months and 102 children for control group took part in the study at the Department of Otorhinolaryngology of the KyungHee University from May 2004 to February 2007. Serum immunoglobulin levels were determined by nephelometry. And then the relationship between otitis media with effusion and serum immunoglobulin level was evaluated. **Results:** In otitis media prone group, serum IgG1, IgG2, IgG4, and IgA level was lower than those level of control group, it was significantly decreased ( $p < 0.05$ ). In otitis media group, serum IgA, IgE, and IgG4 level was lower than those level of control. But it was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** Lower immunoglobulins in children with otitis media with effusion suggest a generalized decreased antibody responses. Lower levels of serum IgG1, IgG2, IgG4, and IgA may be related with chronicity or intractability of otitis media with effusion. (Immune Network 2007;7(2):75-79)

**Key Words:** Otitis media with effusion, serum immunoglobulin

#### 서론

중이염은 이비인후과 영역에서 아직까지 완전히 해결하지 못한 유소아의 귀 질환으로 전체 소아의 80~90%에서 3세까지 한 번 이상 중이염에 이환된다고 알려져 있는데 이중 삼출성 중이염은 소아기에서 이환율이 높

고 소아 난청의 가장 흔하고 원인이 된다. 대부분의 경우 예후는 좋지만 10%의 소아에서 재발성, 지속성 삼출성 중이염을 보인다(1,2). 재발성 지속성 삼출성 중이염은 소아에서 난청과 언어 발달 장애 행동 장애같은 부작용이 일어날 수 있다. 이런 경우 환기관 삽입술 같은 치료적 중재 시술이 필요하므로 모든 삼출성 중이염 환아에서 재발성, 지속성 삼출성 중이염에 이환되기 쉬운 소아들을 조기에 발견하는 것이 치료 방침을 결정하는데 도움이 될 수 있다.

삼출성 중이염의 발생에 관여하는 요인으로는 감염이 외에 면역계의 미성숙 또는 이관기능 부전, 유전적 소인, 수유방법, 성별, 인종 등과 같은 숙주인자와 집단 생활이

책임저자 : 여승근, 경희대학교 의과대학 부속병원 이비인후과  
☎ T30-702, 서울시 동대문구 회기동 1  
Tel: 02-958-8980, Fax: 02-958-8470  
E-mail: yeo2park@khmc.or.kr

이 연구는 2007년도 경희대학교 연구비지원에 의한 결과임(KHU-2007-075).

나 비위생적인 생활, 간접 흡연 같은 환경적 요인, 구개 파열이나 다운 증후군, Treacher Collins 증후군, Alpert 증후군, 점다당질증 등과 같은 이관기능부전을 동반하는 해부생리학적 요인 등이 있다. 이중 삼출성 중이염의 발생요인으로 면역체계의 이상여부는 보고자에 따라 항체의 종류에 따라 다소 다르게 보고되고 있지만, 면역체계와의 연관성은 선천성 또는 후천성 면역장애가 있는 경우 즉 IgG subclass deficiencies 후천성 면역 결핍증, 항암치료에 의한 면역저하상태에서 중이염의 발생률이 높고(3), 자주 재발되는 급성 중이염에 이환되는 소아들(otitis prone)은 B세포의 성숙이 지연되기 때문에 급성 중이염의 항원에 대한 항체의 생성 능력이 저하되어 발생한다고 알려져 있다(4).

또한 급성 중이염의 주 병원균인 *Streptococcus pneumoniae*와 *Nontypeable Hemophilus influenzae*에 대한 항체 생산의 감소나 *Hemophilus influenza type B capsular polysaccharide* 백신이나 rubella 같은 바이러스 백신에 대한 항체 반응 감소가 중이염에 이환되기 쉬운 군에서 더 많다고 보고되고 있다(5).

하지만 중이염의 발생 인자 중 환경적·인종적 차이가 관여함에 불구하고 국내에서는 아직까지 재발성 삼출성 중이염과 혈중 항체 생산에 대한 연구가 된 바가 없어 삼출성 중이염으로 환기관 삽입술을 시행받은 환아를 대상으로 혈중항체치를 측정하여 정상군과 비교·분석하였다.

## 대상 및 방법

2004년 3월부터 2005년 9월까지 경희대학교병원 이비인후과에서 1년에 4회 이상 또는 6개월에 3회 이상 삼출성 중이염으로 진단받아 치료 받았지만 치료에 호전이 없어 환기관 삽입술을 시행 받았던 소아(otitis media prone군) 45명과 1년에 1~3회 중이염으로 진단받은 소아(otitis media군) 62명과 대조군으로 설소대증, 하마증, 전이개 누공, 갑상선관 낭종, 또는 비출혈 등으로 혈액검

사가 필요하였던 환자 중 이학적 검사와 청력검사 등에서 중이염의 병력이 없는 102명에게서 보호자에게 충분한 설명을 한 후 동의를 얻어 채혈을 하였다. 혈중 IgG subclass (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgA, IgM, IgE를 혼탁 측정법(Nephelometry)의 원리를 이용하는 BN II (Dade Berhing, Marburg, Germany)으로 자동측정하였다. 하지만 두경부 기형, 전신질환 또는 선천적 혹은 후천성 면역 결핍이 의심되는 아이들은 이 실험에서 제외하였다.

Otitis media prone군의 연령분포는 1세에서 9세로 평균나이  $4.05 \pm 1.57$  (평균 $\pm$ 표준편차)였고, 남아가 25명 여아가 20명이었다. Otitis media군은 1세에서 9세로 평균나이  $5.03 \pm 1.89$ 였고, 남아가 40명 여아가 22명이었다. 대조군은 1세에서 10세로 평균나이  $5.92 \pm 1.79$ 였고, 남아가 67명 여아가 35명이었다.

IgG, IgA, IgM와 IgE는 기존의 연구결과와 비교하기 위하여 나이에 관계없이 각군 별로 비교하였으나 나이에 따른 차이가 있을 가능성도 있어 International system of units의 연령대별 정상치에 따라 1~5세와 6~10세로 두 군으로 세분하여 비교·관찰하였다.

통계처리는 ANCOVA (공분산분석)검정을 사용하였으며 p-value는 0.05미만을 유의한 수준으로 채택하였다.

## 결 과

혈청 면역글로블린중 IgA, IgG1, IgG2, IgG4의 값이 otitis media prone군에서  $76 \pm 15$  mg/dl (평균 $\pm$ 표준편차),  $754 \pm 201$  mg/dl,  $223 \pm 98$  mg/dl,  $19 \pm 7$  mg/dl로 대조군  $132 \pm 23$  mg/dl,  $919 \pm 202$  mg/dl,  $304 \pm 92$  mg/dl,  $35 \pm 8$  mg/dl에 비해 의미있게 감소하였다( $p < 0.05$ )(Table 1). Otitis media군에서 대조군에 비해 IgA, IgE, IgG4은 감소하였고, IgG1, IgG2, IgG3은 증가하였으나 통계학적인 의미는 없었다( $p > 0.05$ ).

나이에 따른 비교는 1~5세 소아에서 IgA, IgG1, IgG2, IgG4의 값이 otitis media prone군에서  $72 \pm 28$  mg/dl,  $617 \pm 292$  mg/dl,  $197 \pm 90$  mg/dl,  $19 \pm 13$  mg/dl 대조군  $123 \pm 32$

Table I. Serum immunoglobulin level in control group, otitis media group, otitis media prone group

	Otitis prone	Otitis media	Control
IgG1 (mg/dl)	$754 \pm 201^*$	$950 \pm 252$	$919 \pm 202$
IgG2 (mg/dl)	$223 \pm 98^*$	$315 \pm 130$	$304 \pm 92$
IgG3 (mg/dl)	$50 \pm 10$	$51 \pm 9.8$	$60 \pm 36$
IgG4 (mg/dl)	$19 \pm 7^*$	$23 \pm 8.1$	$35 \pm 8$
IgA (mg/dl)	$76 \pm 15^*$	$94 \pm 18$	$132 \pm 23$
IgM (mg/dl)	$145 \pm 31$	$141 \pm 62$	$138 \pm 54$
IgE (IU/ml)	$48 \pm 12$	$52 \pm 13$	$65 \pm 21$

\* $p < 0.05$ .

Table II. Serum immunoglobulin level in control group, otitis media group, otitis media prone group in age 1~5 years

	Otitis prone	Otitis media	Control
IgG1 (mg/dl)*	$617 \pm 292^*$	$918 \pm 386$	$884 \pm 213$
IgG2 (mg/dl)*	$197 \pm 90^*$	$298 \pm 119$	$294 \pm 86$
IgG3 (mg/dl)	$48 \pm 7$	$49 \pm 6$	$47 \pm 11$
IgG4 (mg/dl)*	$19 \pm 13^*$	$24 \pm 15$	$41 \pm 28$
IgA (mg/dl)*	$72 \pm 28^*$	$84 \pm 44$	$123 \pm 32$
IgM (mg/dl)	$143 \pm 42$	$141 \pm 55$	$133.3 \pm 56$
IgE (IU/ml)	$47 \pm 18$	$48 \pm 23$	$63 \pm 26$

\* $p < 0.05$ .

Table III. Serum immunoglobulin level in control group, otitis media group, otitis media prone group in age 6~10 years

	Otitis prone	Otitis media	Control
IgG1 (mg/dl)	848±60	961±473	928±328
IgG2 (mg/dl)	273±27	318±180	311±103
IgG3 (mg/dl)	54±21	55±35	64±24
IgG4 (mg/dl)	20.5±7	22±13	25±21
IgA (mg/dl)	79±60	108±54	138±68
IgM (mg/dl)	149±60	143±54	139±68
IgE (IU/ml)	53±20	58±24	69±23

mg/dl, 884±213 mg/dl, 294±86 mg/dl, 41±28 mg/dl에 비해 가 의미있게 감소하였다( $p < 0.05$ )(Table 2).

Otitis media군에서 대조군에 비해 IgA, IgE, IgG4은 감소하였고, IgG1, IgG2, IgG3은 증가하였으나 통계학적인 의미는 없었다.

6세 이상 소아에서는 모든 값이 통계학적 의미가 없었다( $p > 0.05$ )(Table 3).

## 고 찰

삼출성 중이염은 발열, 이통 등의 급성 증상이 없이 중이강내 삼출액이 고이는 것으로 급성 중이염에 속할 하거나 감염이 없이 다른 원인에 의해서도 생길 수 있다. 급성 중이염 환자의 2/3에서 삼출성 중이염이 발생하지만 대부분은 3개월내에 자연 관해된다(1,2).

삼출성 중이염의 원인으로는 감염, 급성 상기도염, 아데노이드증식, 만성 부비동염 등에 의한 이관기능의 장애, 집단 보육시설이나 간접 흡연 등의 환경적 요인, 가족적 소인이나 모유 수유 여부, 면역 체계의 결함 같은 숙주 요인 등이 있다.

임상적으로 일부 소아에서 중이염이 자주 재발하는데 "otitis-prone"이라는 단어는 Howie에 의해 처음 제안되었고 일반적으로 otitis-prone condition은 6개월에 3회 이상 또는 1년에 4회 이상 중이염이 재발할 때로 정의하는데 전체 소아의 5%정도가 이에 해당된다(6).

삼출성 중이염의 만성화에는 혈중 항체 생산의 장애와 함께 섬모기능장애, 점막부종과 과다증식, 분비물의 점성화, 부종의 섬유조직화, 배세포 및 선조직 증가에 의한 점액 과잉 분비 등 이차적인 변화와 이로 인한 이관기능의 장애가 주요 인자로 작용하게 된다.

본 연구에서는 여러 원인들 중 숙주의 면역 체계에 있어 혈중 면역 글로불린의 변화가 삼출성 중이염과 어떠한 관련이 있는지 알아보려고 하였다. 혈중 면역 글로불린은 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE의 5가지 종류가 존재하고 이중 IgD, IgE는 극소수 양이 존재한다(7,8).

IgG는 전체 면역 글로불린의 약 75%를 구성하고 유일

하게 태반을 통과하는 면역 글로불린으로 각각 다른 특징을 갖는 4가지 아형으로 구성된다.

출생 후부터 IgG항체가 생성되어 7~8세 경에 성인치에 도달하는데 영아기 IgG1, IgG3의 생성 속도가 IgG2, IgG4 생성 속도보다 빠르나, IgG1, IgG4가 성인치에 먼저 도달하고 IgG3는 10세에 IgG2는 12세에 성인치에 도달한다(8).

정상적인 IgG 아형의 구성을 살펴보면 IgG1이 60~70%, IgG2가 20%, IgG3가 10%, IgG4가 5%를 차지한다. 재발성 중이염이 있는 환자에서 혈중 IgA, IgM, IgG, IgG1은 같은 나이의 정상치에 비해 비슷하거나 항원 자극으로 인해 증가하는 반면 IgG2는 대부분 감소하는 것으로 알려져 있다(5). 일반적으로 반복적 감염이라는 지속적인 자극으로 인해 높은 항체값을 갖기 때문이다.

본 연구에서는 유럽, 미국의 기존 연구 결과와 비교하기 위해 나이를 구분하지 않고 면역 글로불린치를 비교하였지만, 혈중 면역글로불린의 농도가 연령에 따라 차이가 있으므로 1~5세, 6~10세 연령별로 다시 나누어 분석하였다.

IgG1은 바이러스 단백 항원에 대한 주 아형으로 본 연구에서 otitis media군에서 대조군에 비해 증가하였지만 통계학적 의미는 없었고 전체와 1~5세의 otitis media prone군에서 대조군에 비해 의미있게 낮은 결과를 보였다. IgG1은 5세 이하에서 375~835 mg/dl, 6~10에서 400~989 mg/dl의 값을 갖는데 본 연구에서는 모든 군에서 정상 범위내에 있었다.

삼출성 중이염환아의 이루에서 90%정도 세균이, 70%에서 바이러스가, 65%정도에서 균과 바이러스가 동시에 발견되었다는 보고가 있다. 바이러스와 균이 동시에 발견되는 경우 더 심한 증상을 호소하였는데 이는 바이러스가 균에 의한 중이염을 더 심화시키는 역할을 한다는 것을 의미한다(9). 본 연구에서도 IgG1이 otitis media prone 군에서 대조군에 비해 의미있게 감소하였는데 이는 중이내에서 바이러스 감염을 직접 확인하기는 어렵지만 지속성, 재발성 삼출성 중이염에 바이러스 감염이 관여한다는 것을 간접적으로 시사한 결과라 생각되었다.

IgG2는 *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*에 대항하는 중요한 방어 인자로 이러한 병원체의 capsular polysaccharide에 대한 opsonizing antibody형성하여 일차적인 방어인자로 작용한다. 본 연구에서 IgG2의 값이 전체와 1~5세의 otitis media prone군에서 대조군에 비해 의미있게 감소하였는데 이는 소아 급성 중이염의 가장 많은 원인균인 *S.pneumoniae*, *H.influenzae*에 대한 항체 생산 장애가 지속성, 재발성 중이염을 유발한다는 것을 의미한다. IgG2은 5세 이하에서 94~468 mg/dl, 6~10에서 123~534 mg/dl의 값을 갖는데 본 연구의

모든 군에서 정상 범위내에 있었다.

기존의 연구에서도 30개월 소아에서 otitis media prone 군에서 대조군에 비해 pneumococcal polysaccharide 백신에 대해 IgG2 antipneumococcal antibody가 의미있게 낮은 결과를 보였다(10-12). 소아에서 가장 흔한 IgG 아형 결핍이 IgG2결핍으로 모든 IgG 아형 결핍 환자의 50%에 이른다. 그리고 IgG2 혹은 IgG2-IgG4 결핍은 IgA 결핍이나 혈관확장성 운동실조증과 흔히 동반되어 나타난다.

IgG3는 다른 IgG isotype에 비해 1주일 정도의 짧은 반감기를 갖고 주로 Streptococcal protein G에 대한 항체를 형성하는데 본 연구에서 모든 군에서 정상 범위내에 있었고 실험군과 대조군의 유의한 차이는 보이지 않았다.

IgG4는 아직까지 그 역할이 확실히 밝혀지지 않았지만 중증 폐감염 환자에서 관찰되는 것으로 보아 상기도에서 중요한 역할을 하는것으로 생각된다(13). 본 연구에서 전체와 1~5세의 otitis media prone군에서 대조군에 비해 IgG1, IgG2, IgG4가 의미있게 감소하였고 이는 소아 만성 중이염의 가장 흔한 원인균인 Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae나 바이러스에 대한 항체 생산이 저하되고 상기도 감염의 재발, 지속이 지속성, 재발성 삼출성 중이염 발생과 관련이 있음을 의미한다(10-12). IgG4는 5세 이하에서 106 mg/dl 이하, 6~10에서 151 mg/dl 이하의 값을 갖는데 본 연구의 모든 군에서 정상 범위내에 있었다.

IgA는 전체 면역 글로불린의 약 15%를 구성하고 대부분 비인두 점막에 존재하여 국소 감염에 대한 일차 방어 역할을 한다(14,15) IgA감소시 pneumococcal polysaccharide에 대한 항체 형성이 감소되어 재발성 감염 발생에 영향을 미치게 되나 6세 이하의 소아에서는 결핍이 일시적으로 일어날 수 있는 보고가 있다.

IgA는 소아에서 비교적 천천히 증가하는 것으로 알려져 있어 결핍은 2~3세 이후에 진단되어지고 IgA 단독 결핍보다는 IgG2, IgG4 결핍이 동반되는 경우 호흡기 감염에 잘 걸리는 것으로 알려져 있다(16-18). 본 연구에서도 IgA가 otitis media prone군에서 대조군에 비해 의미있게 감소하였고 이는 호흡기와 중이강 점막에 존재하는 국소 면역 기전인 IgA가 재발성 중이염 발생을 억제하는데 중요한 역할을 하리라 생각되었다. IgA는 5세 이하에서 14~159 mg/dl 이하, 6~10에서 33~236 mg/dl 이하의 값을 갖는데 본 연구의 모든 군에서 정상 범위내에 있었다.

이관 기능과 함께 면역 글로불린을 조사한 연구에서도 IgG2, IgA의 감소가 삼출성 중이염 발생과 관련이 있었는데 이는 중이강내로 들어온 병원균에 대해 전신적인 항체 생산과 국소 면역 반응이 균등하게 작용하는 것을 나타낸다. 이런 결과로 삼출성 중이염은 이관기능 장애가 있는 소아에서 감염의 발생시 체내의 면역 반응의

결함이 있는 경우 발생하게 된다(16,19).

IgM은 전체 면역 글로불린의 10%를 구성하고 대부분의 항원에 대한 면역 반응에 관여하는 고 균혈증의 경우 중요한 방어 기전으로 작용한다. 항원 자극시 B세포에서 가장 먼저 분비되는 것이 IgM 항체로 본 연구에서 IgM은 의미있는 차이를 보이지 않았다. 이는 급성기 염증반응에 의한 항체 생산의 장애가 염증의 지속, 재발과는 관련이 없다는 것을 시사 하였다(7).

반복적인 감염은 항체 생산 자극 인자로 혈중 면역 글로불린을 증가시키지만 반복적 감염에도 불구하고 혈중 면역 글로불린이 감소하면 전반적인 항체 형성 반응이 감소하여 중이염 병원체에 대한 감수성이 증가하고 중이염의 재발과 지속에 관여하는 원인들 중의 한가지라고 생각되었다.

Otitis media prone군이라도 각 연령에 해당하는 정상 면역 글로불린 농도보다 감소되지는 않았고 정상 범위내에서 대조군에 비해 IgA, IgG1, IgG2, IgG4가 감소하였다. 6세 이상의 소아에서는 통계학적으로 의미있는 결과를 보이지 않았는데 이는 연령이 증가함에 따라 면역학적 기전 이외의 다른 요인들이 관여할 것이라는 것을 시사하였다.

중이염의 이환은 4~5세 사이에 가장 호발하는데 본 연구에서 5세 이하에서 면역 글로불린치가 otitis media prone군에서 대조군에 비해 감소한 것은 중이염 호발 연령에서 항체 생산 반응 감소가 삼출성 중이염의 재발과 지속에 연관이 있다는 것을 의미하였다.

재발성, 지속성 삼출성 중이염 발생 환자에서 정상 대조군에 비해 IgA, IgG1, IgG2, IgG4가 의미 있게 낮았다. 이는 1~5세 사이의 소아에서 혈중 면역 글로불린의 감소로 인한 항체 생산의 장애가 재발성 삼출성 중이염의 발병 요소 중 하나임을 시사하였다.

## 참 고 문 헌

1. Cummings CW: Otolaryngology Head & Neck surgery. 4th ed. p. 4445-4450
2. Bluestone CD, Klein JO: Clinical practice guideline on otitis media with effusion in young children: strengths and weaknesses. Otolaryngol Head & Neck Surg 112;507-511, 1995
3. Kim LS, Han CS: Pathophysiology of otitis media with effusion. J Clinical Otolaryngol 11;197-205, 2000
4. Prellner K, Kalm O: Humoral immune response in acute otitis media. Acta Otolarygol Suppl 457;133-138, 1989
5. Veenhoven R, Rijkers G, Schilder A, Adelmeijer J, Uiterwaal C, Kuis W: Immunoglobulins in otitis-prone children. Pediatric Research 55;159-163, 2004
6. Howie VM, Plouss JH, Sloyer J: The "otitis-prone" condition. Am J Dis Child 129;67-68, 1975
7. Bernstein JM: Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review. Otolaryngol Head Neck Surg 114;562-568, 1996
8. 김세중: 면역글로불린의 구조와 기능. 면역학. 서울. 고려의학. p. 48-59.

9. Aino R, Olli M, Simo N, Tuukka S, Aimo S, Matti W, Riiikka O, Erkki E, Tobias A, Hubert N, Terho H, Olli R: Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clinical Infectious Diseases* 43;1417-1422, 2006
  10. Smith, CI, Hammarstrom L, Henter JL, De Lange GG: Molecular and serologic analysis of deficiency caused by new forms of the constant region of the IgH chain gene deletions. *J Immunol* 142;4514-4519, 1989
  11. Soderstrom T, Soderstrom R, Bengtsson U, Bjorkander J, Hellstrand K, Holm J, Hanson LA: Clinical and immunological evaluation of patients low in single or multiple IgG subclass. *Monogr Allergy* 20;135-142, 1986
  12. Goodman JW: Immunoglobulin structure. In: Stites DP, Terr AI eds: *Basic and Clinical Immunology*, p109-121, Connecticut Prentice-Hall, 1991.
  13. Hirata CH, Weckx LL, Sole D, Figueiredo CR: Serum levels of immunoglobulins in children with recurrent otitis media. *J Invest Allergol Clin Immunol* 9;106-109, 1999
  14. Gross S, Blaiss MS, Herrod HG: Role of immunoglobulin-subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. *J Pediatr* 120; 256-266, 1964
  15. Carneiro-Sampaio MMS, Carbonare SB, Rozentraub RB, Araujo MNT, Ribeiro MA, Porto MHO: Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol* 17;213-216, 1989
  16. Diamant M, Diamant B: Abuse and timing of use of antibiotics in acute otitis media. *Arch Otolaryngol* 100;226-232, 1974
  17. Umetsu DT, Ambrosino DM, Geha RS: Children with selective IgG subclass deficiency and recurrent sinopulmonary infection: impaired response to bacterial capsular polysaccharide antigen. *N Engl J Med* 304;1476-1477, 1981
  18. Oxelius VA: IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediat Scand* 68;23-27, 1979
  19. Goldbaltt D, Morgan G, Seymour ND: The clinical manifestations of IgG subclass deficiency. London Royal Society of Medicine Services Limited 19-26, 1989
-