

Deficiência de IgA: avaliação clínico-laboratorial de 60 pacientes do Instituto da Criança

A.S. GRUMACH, C.M.A JACOB, A.C. PASTORINO

Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança, departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP.

RESUMO - OBJETIVOS. Caracterizar os principais dados clínicos que orientem a pesquisa da DIgA e descrever sua evolução clínica e complicações durante o seguimento ambulatorial.

MATERIAL E MÉTODOS. Foram avaliados, retrospectivamente, 60 pacientes portadores de DIgA (níveis séricos de IgA < 5 mg/dL) e submetidos à avaliação clínica e provas laboratoriais específicas.

RESULTADOS. As queixas principais foram os processos infecciosos (50%), quadros alérgicos (34%) e doenças auto-imunes (10%). Os processos infecciosos recorrentes acometeram preferencialmente o trato respiratório, sendo asma e rinite as manifestações alérgicas mais frequentes. À avaliação

laboratorial, além da deficiência de IgA, apenas os níveis de IgG e IgM encontravam-se elevados em 50% dos pacientes. Durante a evolução, houve melhora da sintomatologia clínica e alguns pacientes tornaram-se assintomáticos durante a idade escolar e puberdade.

CONCLUSÃO. A DIgA tem espectro clínico variado devendo ser sempre pesquisada em pacientes com infecções de repetição, processos alérgicos ou doenças auto-imunes para orientação de profilaxia precoce dos processos infecciosos e doenças alérgicas.

UNITERMOS: Deficiência de IgA. Imunodeficiências.

INTRODUÇÃO

A deficiência de IgA (DIgA) tem sido amplamente estudada desde sua descrição no início da década de 60. Ocorre com uma frequência média de 1 em 660¹ ou 1 em cada 1.000 indivíduos, segundo estudo realizado em nosso meio², sendo pouco frequente no Japão (1:18.500) e entre negros¹. Herança autossômica recessiva ou dominante foi associada à deficiência de IgA³. Sua frequência é maior em pacientes portadores de quadros alérgicos graves⁴, na artrite reumatóide juvenil⁵ e na doença celíaca⁶.

Um grupo heterogêneo de características clínicas foi associado aos indivíduos acometidos por esta imunodeficiência¹, sendo observada em indivíduos saudáveis ou mesmo em pacientes com manifestações clínicas graves^{8,9}.

Caracteriza-se por um defeito na habilidade de produzir IgA (usualmente ambas subclasses de IgA), com níveis séricos de IgA anormalmente baixos (<5 mg/dl) e concentrações normais de IgG e IgM. Os indivíduos afetados são deficientes tanto em anticorpos séricos como secretores, observando-se que em 3% dos casos podem ocorrer dissociação entre essas dosagens¹⁰. Em alguns casos, esta deficiência não é seletiva ou isolada, podendo estar associada à deficiência de subclasses de IgG em aproximadamente 20% dos casos¹¹⁻¹³. Outros defeitos da imunidade, humoral ou celular, foram observados em indivíduos afetados¹⁴. Um subgrupo de indivíduos manifesta deficiência de IgA transitoriamente, com elevação progressiva dos níveis séricos de IgA¹⁵.

Na fisiopatologia da DIgA, múltiplos fatores podem estar envolvidos, isoladamente ou em associação. Um dos possíveis mecanismos é o bloqueio na diferenciação de linfócitos B, que expressam IgA de superfície. Não está bem estabelecido se este bloqueio decorre de um defeito intrínseco dos linfócitos B, de anormalidades do linfócito T auxiliar na produção de citocinas (fator de crescimento transformador beta -TGF β , interleucina 5-IL-5), ou ainda da resposta dos linfócitos B a estas citocinas¹⁶.

A diminuição dos níveis séricos de IgA também tem sido associada ao uso de medicamentos como a hidantoína, sulfasalazina e penicilamina; infecções virais como rubéola "in utero" ou infecção pelo Epstein-Barr e procedimentos como esplenectomia e transplante de medula óssea¹⁴.

Pela grande frequência de processos infecciosos e alérgicos que as crianças deficientes de IgA apresentam, frequentemente os pediatras são os primeiros profissionais que avaliam estes pacientes. É imprescindível, portanto, que estes tenham conhecimento desta patologia, para seu diagnóstico precoce e orientação adequada.

Com o objetivo de caracterizar os principais dados clínicos que possam auxiliar na suspeita da DIgA e também descrever a evolução clínica e as complicações apresentadas pelos pacientes durante seguimento ambulatorial, os autores avaliaram os aspectos clínico-laboratoriais de 60 pacientes portadores de Deficiência de IgA em seguimento ambulatorial.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados, retrospectivamente, 60 pacientes com diagnóstico de deficiência de IgA, maiores de um ano de idade, matriculados na Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança "Prof. Pedro de Alcantara", de 1984 a 1995. Os critérios diagnósticos foram os descritos em 1971 por Amman & Hong, que incluem pacientes com níveis de IgA menores a 5 mg/dl, IgM e IgG normais e ausência de comprometimento da imunidade celular pelos testes usuais⁷.

Os pacientes foram submetidos à avaliação clínico-laboratorial, segundo os preceitos éticos da Instituição. Os antecedentes familiares de alergia, imunodeficiências, auto-imunidade ou consanguinidade foram investigados.

As dosagens de imunoglobulinas foram realizadas por técnica de imunodifusão radial¹⁸. O diagnóstico de DIgA foi considerado quando, pelo menos, três dosagens de IgA < 5mg/dL foram encontradas em coletas separadas. Utilizou-se como curva de normalidade para faixa etária os valores obtidos por Naspitz *et al.*¹⁹ em nosso meio. A produção de anticorpos foi avaliada pela resposta aos antígenos como: poliovírus, toxóide diftérico e pelos títulos de isohemaglutininas. Os títulos de anticorpos anti-poliovírus foram determinados através da reação de neutralização²⁰. A resposta ao toxóide diftérico para avaliação da imunidade humoral foi determinada através do teste de Schick²¹. A imunidade celular (linfócito T) foi avaliada inicialmente através dos testes intradérmicos de leitura tardia (PPD, Tricofitina, Levedurina). Estes testes de triagem fazem parte de um "screening" inicial para o diagnóstico das imunodeficiências primárias²².

De acordo com as manifestações clínicas, a investigação imunológica foi ampliada, sendo realizada a avaliação da imunidade mediada por linfócitos T, através da contagem de subpopulações de linfócitos e da transformação blástica dos linfócitos estimulada por mitógenos. O teste do NBT para fagócitos e o ensaio hemolítico para avaliar a via clássica do Sistema Complemento foram solicitados quando necessários²¹.

Nos pacientes com sintomas alérgicos ou doenças auto-imunes, provas laboratoriais específicas foram realizadas.

Entre os pacientes desta casuística não havia referência a antecedentes de processos infecciosos no período neonatal, ou de ingestão de drogas que pudessem interferir nos níveis de IgA.

A terapêutica instituída nos pacientes incluiu: orientação de higiene do ambiente físico e pessoal, controle nutricional, aplicação de esquema vacinal completo, exceto pela substituição da vacina Sabin pela Salk, antibioticoterapia precoce nos processos infecciosos e tratamento específico para as doenças associadas. Durante o seguimento em

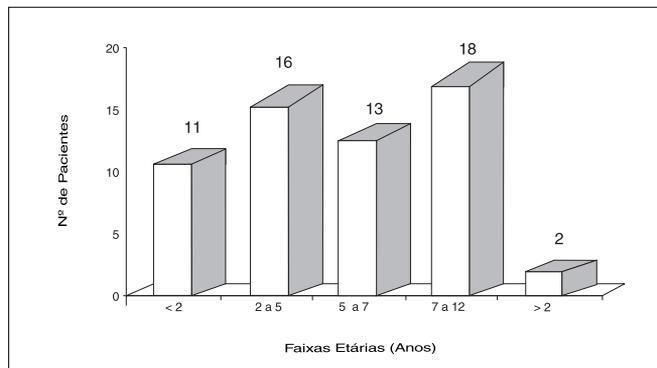


Fig.1 - Distribuição dos pacientes deficientes de IgA quanto à idade de encaminhamento

nosso Serviço, nenhum paciente recebeu gama-globulina endovenosa.

RESULTADOS

O diagnóstico de deficiência de IgA foi estabelecido em 60 pacientes, 28 do sexo masculino (46%) e 32 do sexo feminino (54%). A faixa etária na primeira consulta variou de 9 meses a 17 anos, com média de 5 anos e 9 meses de idade (69,3 meses) (fig. 1).

Todos os pacientes foram encaminhados à Unidade de Alergia e Imunologia com sintomatologia clínica, exceto em um caso cujo diagnóstico foi realizado após a dosagem de imunoglobulinas para pesquisa de artropatia. As principais causas de encaminhamento ao nosso ambulatório foram: os processos infecciosos recorrentes (50%), doenças alérgicas (34%), doenças com provável mecanismo auto-imune (10%), hepatopatias (1,7%), toxocaríase (1,7%) e irmão assintomático de paciente deficiente de IgA (1,7%) (fig. 2).

As principais manifestações infecciosas acometeram as vias aéreas, sendo o pulmão o órgão mais atingido (48%), seguido pelas vias aéreas superiores como otites em 37%, amigdalites em 23%, sinusites em 20% e o trato gastrointestinal com diarreia em 18% (fig. 3). Dentre as manifestações atópicas, a asma (50%) e a rinite (42%) foram as mais frequentes, sendo os demais achados clínicos representados na (fig. 4).

Outras manifestações clínicas verificadas foram deleção do cromossomo 18 (1/60); Síndrome de Hunter com nanismo e déficit auditivo (1/60); colangite esclerosante (1/60); anemia hemolítica (2/60), tireoidite (1/60), artralgia (2/60), artrite reumatóide juvenil (1/60), doença celíaca (1/60). A dificuldade de ganho pômbero-estatural foi observada em quatro pacientes.

Cinco pacientes relatavam consanguinidade familiar (8,3%). Com relação à história familiar de imunodeficiências, um dos pacientes referia dois irmãos falecidos por processos infecciosos no primeiro ano de vida e outro, a presença de DIgA no

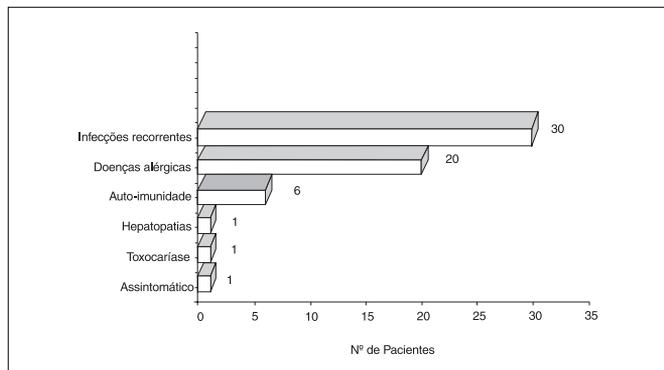


Fig.2 - Distribuição dos pacientes deficientes de IgA quanto às causas de encaminhamento

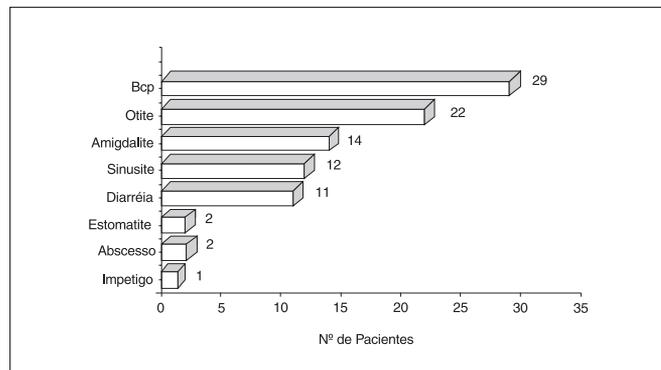


Fig. 3 - Distribuição dos pacientes deficientes de IgA quanto aos processos infecciosos recorrentes

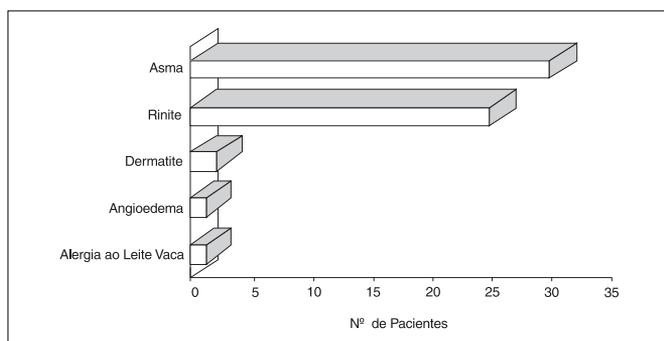


Fig.4 - Distribuição dos pacientes deficientes de IgA quanto aos processos alérgicos

irmão. Os antecedentes alérgicos foram verificados em 78% (47/60).

Em 50% dos pacientes, os níveis de IgG e IgM estavam distribuídos acima da faixa normal, comparados a valores da mesma idade em nosso meio. A resposta à produção de anticorpos, através dos testes referidos, foi normal em todos os pacientes. Os demais exames imunológicos para pesquisa de alterações da imunidade celular, complemento ou de fagócitos, foram normais em todos os pacientes nos quais foram realizados.

Durante a evolução clínica, três pacientes faleceram, tendo como causas: complicações pulmonares no paciente afetado por Síndrome de Hunter; apendicite aguda e acidente de trânsito nos outros dois. A ocorrência de processos infecciosos reduziu-se durante o seguimento clínico, sendo que 15% dos casos acompanhados até a adolescência, tornaram-se assintomáticos.

Não houve referência a reações vacinais, exceto por crise convulsiva em um paciente, após administração de vacina DPT.

DISCUSSÃO

A principal função biológica da IgA é a proteção do hospedeiro contra microrganismos que invadem

as superfícies mucosas: respiratória, gastrointestinal e urogenital. Esta classe de imunoglobulina está envolvida no “clearance” de microrganismos patogênicos das superfícies mucosas e pode também diminuir a absorção de antígenos inalados ou ingeridos que poderiam gerar uma resposta sistêmica indesejável²³. Pouco se sabe sobre a função da IgA na circulação, onde se apresenta na forma monomérica, em sua maioria, não podendo ser transportada para as secreções mucosas.

A IgA pode participar na proteção local contra infecções virais causadas por parainfluenza, rinovírus e vírus sincicial respiratório, limitando o processo infeccioso à porta de entrada. Mesmo em infecções virais sistêmicas, tais como aquelas causadas por poliovírus, o anticorpo IgA secretor pode evitar o estado de portador²⁴.

Considerando-se a importância da IgA em superfícies mucosas, sua deficiência pode resultar em sintomatologia clínica relacionada a vários órgãos.

A deficiência de IgA é a imunodeficiência primária mais comumente observada, correspondendo a cerca de 28% dos imunodeficientes primários acompanhados na Unidade de Alergia e Imunologia. Outros estudos que avaliam populações de portadores de imunodeficiências primárias observam DIgA em 18,6 a 48% dos pacientes²⁵⁻²⁹.

A prevalência de deficiência de IgA no sexo masculino é maior que no feminino, especialmente em sintomáticos^{1,4,15,30,31}. Fasth relatou igual ocorrência de DIgA em ambos os sexos²⁵, enquanto que no presente estudo, houve predomínio do sexo feminino.

Uma incidência relativamente baixa de DIgA em afroamericanos é sugerida por Buckley, com uma relação de 20 para 1 de brancos em relação aos negros⁴. Dos 60 pacientes do presente estudo, apenas um era negro, aspecto este difícil de ser considerado na população brasileira, onde há miscigenação importante.

As freqüências relativas das manifestações clínicas associadas à DIgA, segundo relatos da literatura são: infecções (43%); alergia (20%); doenças autoimunes (14%), distúrbios gastrointestinais (12%) e

tumores (1%)^{7,8,14,31,32}. A principal causa de encaminhamento para avaliação em nossa Instituição foram os processos infecciosos, seguidos pelas manifestações alérgicas.

Em nossa casuística, o único paciente assintomático era irmão de um paciente deficiente de IgA. Todos os outros apresentavam queixas clínicas que necessitavam investigação. Isto pode ser decorrente das características de nossa Unidade de Alergia e Imunologia que pertence a um hospital de atendimento terciário, recebendo pacientes sintomáticos referidos de outros serviços de saúde.

Os processos infecciosos recorrentes do trato respiratório foram freqüentes em nossos pacientes, conforme observado por outros autores^{7,21,30,33}. Os quadros intestinais, principalmente a diarreia, são freqüentemente associados à giardíase³⁴. A *Giardia lamblia* foi encontrada em 3 dos 12 pacientes com processo diarreico. A associação de quadros infecciosos pulmonares e do trato gastrointestinal é mais freqüente que o acometimento isolado⁷.

A doença celíaca foi diagnosticada em apenas um paciente, apesar do quadro diarreico ter sido relatado por outras crianças. A hipersensibilidade ao glúten, como base para doença celíaca e outros tipos de alergia alimentar são descritos em indivíduos DIgA⁶.

Uma freqüência alta de atopia na DIgA tem sido observada. Propõe-se que na ausência de ação da IgA, é maior o acesso de antígenos ambientais ao sistema imune, com conseqüente estímulo da resposta de IgE e alergia. Os níveis de IgE estão elevados nos indivíduos com DIgA e que apresentavam alergia, mas essa elevação é menor nos alérgicos não deficientes^{1,35}. DIgA em associação com baixos níveis de IgE sérico, doença neurológica e imunológica ocorre na ataxia telangiectasia, sugerindo regulação coordenada da síntese destas imunoglobulinas¹. Nesta casuística, os pacientes acometidos por ataxia telangiectasia foram excluídos do estudo, devido ao comprometimento de outros setores da imunidade.

As queixas articulares foram freqüentes nos pacientes afetados por DIgA, no entanto, a artrite reumatóide juvenil foi diagnosticada em apenas um paciente. As doenças auto-imunes mais comumente associadas a DIgA são: artrite reumatóide e lupus eritematoso sistêmico, que podem ocorrer de 7 a 36% dos indivíduos com DIgA^{5,36,37}. A prevalência de DIgA em pacientes com artrite reumatóide juvenil (ARJ) é de 1,7 a 4,3%³⁶. A DIgA não parece influir sobre a morbidade destas doenças, com exceção da artrite reumatóide juvenil¹⁴. Os pacientes com DIgA e ARJ tem maior chance de desenvolver manifestações extra-articulares, em particular, sintomas oculares, associados à detecção de anticorpos antinucleares.

Apesar de relatos da associação entre tireoidite e DIgA, nenhum estudo da freqüência de DIgA em pacientes com tireoidite auto-imune foi realizado.

Esta associação foi observada em apenas um paciente deste estudo.

A presença de auto-anticorpos, na ausência de auto-imunidade clínica associada, foi detectada no soro de indivíduos acometidos por DIgA³⁶. Estes auto-anticorpos são dirigidos a antígenos nucleares, com maior prevalência para o fator reumatóide^{36,38}. Não se sabe se estes pacientes tem maior probabilidade de desenvolver doenças auto-imunes posteriormente. Durante o seguimento clínico dos pacientes, a investigação de auto-anticorpos tem sido realizada anualmente, com detecção de anti-DNA em um paciente assintomático.

Apesar da maioria das infecções em DIgA envolver apenas as superfícies mucosas, infecções sistêmicas podem ocorrer, incluindo a hepatite viral, septicemia e meningoencefalite^{7,14,31}. Apenas um de nossos pacientes apresentou hepatite aguda de etiologia não conhecida.

Vários casos de DIgA associada a anemia hemolítica ou trombocitopenia idiopática foram relatados, mas persiste a dúvida se esta associação é apenas casual^{35,39}. A anemia hemolítica foi diagnosticada em uma criança que posteriormente desenvolveu colangite esclerosante e redução dos níveis de IgG, resultando em hipogamaglobulinemia.

Na colangite esclerosante primária é relatado um quadro de imunodeficiência combinada. Uma variedade de doenças hepáticas foi observada em pacientes com DIgA, incluindo hepatite crônica ativa³¹. Ilan *et al.* avaliaram 94 pacientes com doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular e observaram níveis baixos de IgA em 17%, com valores indetectáveis em três (3%), sendo que dois destes eram acometidos por hepatite crônica ativa e um por carcinoma hepatocelular⁴⁰.

Os indivíduos com DIgA tem maior risco do desenvolvimento de tumores, especialmente adenocarcinomas gástricos e de colo⁴¹. Não houve detecção de tumores em nenhum dos deficientes de IgA, porém, deve-se considerar que nosso seguimento pediátrico é mantido até a idade de 19 anos.

Como foi descrito anteriormente, há uma grande heterogeneidade de manifestações clínicas da DIgA. Esta natureza variável das manifestações clínicas da DIgA poderia ser explicada pela capacidade de transporte compensatório de IgM para as mucosas⁴². A presença de células B portando IgM na mucosa do trato gastrointestinal e a observação que o IgM é capaz de transportar o componente secretor através do epitélio, adquirindo um papel compensatório, poderiam explicar a ausência de sintomatologia em alguns casos. Este aspecto foi observado por um dos autores quando se constatou níveis elevados de IgM no colostro de uma nutriz portadora de DIgA⁴³. Outra explicação pode ser a capacidade variável de pacientes com DIgA de produzir anticorpos de outros isotipos.

A maioria dos indivíduos com DIgA tem níveis normais de IgG total, enquanto outros apresentam

deficiência específica de subclasses IgG2 e IgG4⁴⁴. Entretanto, somente a deficiência de subclasses de IgG em associação com a DIgA não explica a susceptibilidade às infecções recorrentes, pois, a maioria dos pacientes com DIgA não apresenta deficiência de subclasses de IgG e desenvolve processos infecciosos recorrentes¹. Outra possibilidade é que a capacidade de responder com IgG e IgM esteja reduzida, independentemente dos seus níveis séricos. Finalmente, a intensidade da exposição ambiental do indivíduo a vários agentes infecciosos, também pode influenciar sua incidência nos portadores de deficiência de IgA.

As dosagens de imunoglobulinas no presente estudo mostraram elevação dos níveis séricos de IgG e IgM, provavelmente decorrente dos estímulos infecciosos.

A história familiar de consangüinidade foi observada em 8,3% dos pacientes acompanhados no Instituto da Criança, sendo identificado DIgA em dois irmãos. A deficiência de IgA ocorre não raramente em um padrão familiar, como mostram estudos nos quais sua freqüência em parentes de primeiro grau de doadores de sangue com DIgA foi de 7,5% ou cerca de 38 vezes maior que em parentes de doadores de sangue sadios^{1,38}.

Uma das crianças portadoras de DIgA apresentava deleção em cromossomo 18. Poucos casos de pacientes com DIgA e deleção do braço longo do cromossomo 18 foram observados¹⁴. É importante mencionar que genes em outros cromossomos podem ter efeito sobre os níveis de IgA. A DIgA foi observada, esporadicamente, em indivíduos com deleções em cromossomos 18, 21 e 22 e com monossomia do 22^{45,46}. Isto sugere que os níveis de IgA são controlados, provavelmente, por vários genes dispersos¹.

A infusão de produtos do sangue contendo IgA em pacientes com DIgA pode levar à reações anafiláticas graves como resultado da produção de anticorpos anti-IgA dos isotipos IgG e IgE^{47,48}. Desta forma, a terapêutica com reposição de gamaglobulina não está indicada na DIgA, devido ao risco de reações fatais; pela meia-vida curta da IgA presente na gamaglobulina e pelo fato de que a IgA sérica não ser uma fonte de IgA secretora. Uma das crianças havia recebido previamente gamaglobulina, pois, apresentava processos infecciosos recorrentes graves (broncopneumonias) e níveis de IgG próximos do limite inferior. Esta criança apresentou reação anafilática após a administração de gamaglobulina de uso endovenoso, durante um processo infeccioso grave. Um grupo muito restrito com DIgA, associado à deficiência de subclasses de IgG e infecções de repetição, poderia necessitar de gamaglobulina, mas a detecção de anticorpos anti-IgA deveria ser previamente realizada. Preparações de gamaglobulina para uso endovenoso e depletadas de IgA estão disponíveis, podendo ser administradas em pacientes com risco de reação anafilática^{14,49}. A gamaglobulina não foi indicada

em nenhum dos pacientes durante os doze anos de seguimento, pois, as infecções podem ser bem controladas com antibioticoterapia adequada.

A normalização dos níveis séricos de IgA foi observada somente nos pacientes com deficiência parcial de IgA (não incluídos) e em nenhum caso com DIgA completa¹⁵. No entanto, Savilahti *et al.*⁵⁰ relataram pacientes com DIgA completa que evoluíram para normalização dos níveis séricos de IgA e pacientes com deficiência parcial que progrediram para deficiência completa.

Nesta casuística, observou-se redução da ocorrência de processos infecciosos durante o seguimento, com desaparecimento de sintomas clínicos próximo à puberdade. Estes pacientes continuam, também, sob controle clínico ambulatorial, com a finalidade de se detectar precocemente, possíveis complicações tais como doenças auto-imunes e tumores.

SUMMARY

IgA deficiency: clinical and laboratorial evaluation of 60 patients from " Instituto da Criança"

OBJECTIVES. To evaluate the main clinical findings that suggest DIgA and describe the complications observed.

PATIENTS AND METHOD. Sixty IgA deficient patients (IgA < 5mg/dl) were included, retrospectively. They were submitted to clinical evaluation and specific laboratorial tests. Their evolution was followed up to 15 years.

RESULTS. The main complaints were: recurrent infections (50%), allergies (34%) or autoimmune diseases (10%). The respiratory system was the most affected by infections, and asthma and rhinitis were the most frequent allergic symptoms. No immunological impairment was detected, except for IgA deficiency. IgG and IgM levels were elevated in 50% of the patients. There was improvement of clinical symptoms and some of the patients became asymptomatic during the follow-up.

CONCLUSION. IgA deficiency has a large clinical spectrum and early diagnosis would indicate prophylaxis for infections and allergy. [Rev Ass Med Brasil 1998; 44(4): 277-82.]

KEYWORDS: IgA deficiency. Primary immunodeficiency.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Strober W ; Sneller MC. IgA deficiency. *Ann Allergy*1991; 66: 363-75.
2. Carneiro-Sampaio MMS; Carbonare SB; Rozentraub RB et al. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol et Immunopathol*1989; 17(4): 213-16.
3. Wilton AN; Cobain TJ ; Dawkins RL Family studies of IgA deficiency. *Immunogenetics*1985; 21: 333-42.

4. Buckley RH. *Clinical and Immunologic features of selective IgA deficiency*. Birth Defects: Original Article Series 1975; XI: 134-41.
5. Cassidy JT; Petty RE; Sullivan DB. Occurrence of selective IgA deficiency in children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 1977; 20 (suppl): 181.
6. Penny R, Thompson RG, Polmar SH; Schultz RB. Pancreatitis malabsorption and IgA deficiency in a child with diabetes. *J Pediatrics* 1971; 78: 512-16.
7. Ammann AJ; Hong R. Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine* 1971; 50(3): 223-36.
8. Burgio GR; Duse M; Monafa V; Ascione A; Nespoli L. Selective IgA deficiency: clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients. *Eur J Pediatr* 1980; 133: 101-6.
9. Hanson LA; Bjorkander J; Carlsson B; Robertson D; Söderström T. The Heterogeneity of IgA deficiency. *J Clin Immunol* 1988; 8(3): 159-62.
10. Waldmann TA; Broder S; Krakauer R et al. Defect in IgA secretion and in IgA specific suppressor cells in patients with selective IgA deficiency. *Trans Assoc Am Physician* 1976; 89: 215-24.
11. Beard LJ; Ferrante A; Oxelius VA; Maxwell GM. IgG subclass deficiency in children with IgA deficiency presenting with recurrent or severe respiratory infections. *Pediatr Res* 1986; 20: 937-42.
12. Oxelius VA; Laurell AB; Lindquist B et al. IgG subclasses in selective IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304(24): 1.476-77.
13. Preud'Homme JL; Hanson LA. IgG subclass deficiency. *Immunodef Rev* 1990; 2: 129-49.
14. Schaffer FM; Monteiro RC; Volanakis JE; Cooper MD. IgA deficiency. *Immunodef Rev* 1991; 3: 15-44.
15. Plebani A, Monafa V, Ugazio AG; Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet* 1986; I: 829-31.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia Celular e Molecular*: Capitulo 19 - Imunodeficiências Congênitas e Adquiridas, ed. Revinter, Rio de Janeiro, 1995, pp 401-422.
17. Brière F; Bridon JM, Chevet D et al. Interleukin 10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA. *J Clin Invest* 1994; 94: 97-104.
18. Mancini G, Carbonara AO; Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2: 235-54.
19. Naspitz C.K.; Solé D; Carneiro-Sampaio MMS; Gonzalez C.H. Níveis de imunoglobulinas séricas em adultos e crianças normais brasileiros nos diferentes períodos etários. *J Pediatr* 1982; 52: 121-6.
20. Schmidt NJ. Cell culture techniques for diagnostic virology. *In*: Lennette EH ed. *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*. 5th ed. Washington, American Public Health Association, 1979; pp 65-139.
21. Henry JB. *Clinical & Diagnosis Management by Laboratory Methods* (Part V), 18 ed. WB Saunders, Philadelphia, 1991; pp 761-1.020.
22. Carneiro-Sampaio MMS. Introdução ao estudo das imunodeficiências. *In*: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, eds. *Alergia e Imunologia em Pediatria*, 1ª ed. São Paulo, Sarvier, 1992; pp 127-30.
23. McNabb PC; Tomasi TB. Host defense mechanisms at mucosal surfaces. *Ann Rev Microbiol* 1981; 35: 477-96.
24. Ogra PL, Karzon DT, Righthand F; MacGillivray M. Immunoglobulin response in serum and secretions after immunization with live and inactivated poliovaccine and natural infection. *N Engl J Med* 1968; 279: 893-900.
25. Fasth A. Primary Immunodeficiency Disorders in Sweden: Cases among children, 1974-1979. *J Clin Immunol* 1982; 2(2): 86-92.
26. Luzy G; Pesce AM; Rinaldi S. Primary Immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian Register of Immunodeficiencies - IRID (1977-88). *Immunol Clin* 1989; 8(1): 45-54.
27. Hayakawa H; Iwata T; Yata J; Kobayashi N. Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency syndromes. *J Clin Immunol* 1981; 1: 31-9.
28. Nuñez RM. Primary immunodeficiency in Colombian children. *Allergol et Immunopathol* 1988; 16(4): 273-5.
29. Ryser O, Morell A; Hitzig WH. Primary Immunodeficiencies in Switzerland: First Report of the National Registry in Adults and Children. *J Clin Immunol* 1988; 8 (6): 479-85.
30. Laat PCJ; Weemaes CMR; Goner R et al. Clinical Manifestations in Selective IgA deficiency in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 798-804.
31. Klemola T. Deficiency of immunoglobulin A. *Ann Clin Research* 1987; 19: 248-57.
32. Grumach AS; Carneiro-Sampaio MMS; Kobinger ME; Manisadjian A. Deficiência seletiva de IgA: estudo de 10 casos. *Pediatr (S Paulo)* 1983; 5: 217-26.
33. Salomon JL; Grimfeld A; Tournier G; Baculard A; Gerbeaux J. Broncho-pneumopathies récidivantes et déficit en IgA chez l'enfant. *Sem Hôp Paris* 1981; 57: 1.081-5.
34. Faure-Fontenla MA; Torrer-Alcantara S; Garcia-Aranda JA; Garcia-Tamayo F. Deficiencia selectiva de IgA y malabsorción. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993; 50 (3): 185-90.
35. Kanok JM; Steinberg P; Cassidy JT; Petty RE; Bayne NK. Serum IgE levels in patients with selective IgA deficiency. *Ann Allergy* 1978; 41: 220.
36. Liblau RS; Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 99: 16-27.
37. Pelkonen P, Savilahti E; Mäkelä AL. Persistent and transient IgA deficiency in juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1983; 12: 273-9.
38. Koistinen J; Sarna S. Immunological abnormalities in the sera of IgA deficient blood donors. *Vox Sang* 1975; 29: 203-13.
39. Brouet JC; Seligmann M. Selective IgA deficiency and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1976; 1: 861-2.
40. Ilan Y, Shouval D, Ashur Y, Manns M; Naparstek Y. IgA deficiency associated with Chronic Hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1.588-92.
41. Cunningham-Rundles C, Pudifin DJ, Armstrong D; Good RA. Selective IgA deficiency and neoplasia. *Vox Sang* 1980; 38: 61-7.
42. Brandtzaeg P, Fjellander I; Gjeruldsen ST. *Immunoglobulin M*. Local synthesis and selective secretion in patients with immunoglobulin A deficiency. *Science* 1968; 160: 789-91.
43. Barros MD; Porto MHC; Lese RFG; Grumach AS; Carneiro-Sampaio MMS. Study of colostrum in a patient with selective IgA deficiency. *Allergol et Immunopathol* 1985; 13 (4): 331-4.
44. Pastorino AC; Jacob CMA; Grumach AS. Subclasses de IgG e sua importância em pediatria. *Pediatria (S. Paulo)* 1994; 16(2): 60-6.
45. Miranda JLG; Gomez AO; Ansedes HV et al. Monosomy 22 with humoral immunodeficiency. Is there an immunoglobulin chain deficit?. *J Med Genetics* 1982; 19: 69-72.
46. Taalman RDFM; Weemaes CMR; Hustinx TWJ et al. Chromosome studies in IgA deficient patients. *Clin Genetics* 1987; 32: 81-7.
47. Burks AW Jr; Ateele RW. Selective IgA deficiency. *Ann Allergy* 1986; 57: 3-8.
48. Vyas GN; Perkins HA; Fudenberg HH. Anaphylactoid transfusion associated with anti-IgA. *Lancet* 1968; 2: 312-5.
49. Cunningham-Rundles C; Zhou Z; Mankarious S; Courter S. Long-term use of IgA depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. *J Clin Immunol* 1993; 13 (4): 272-8.
50. Savilahti E; Pelkonen P. Clinical findings and intestinal immunoglobulins in children with partial IgA deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 513.