

Artículo original

Evaluación clínica e inmunológica de 90 pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A

Dres. Liliana Bezrodnik*, Daniela Di Giovanni*, Alejandra Ginaca*, Silvia Krasovec*, Denise Menard*, Patricia Carabajal* y María Isabel Gaillard*

Resumen

Introducción. La deficiencia selectiva de IgA se comporta como una enfermedad heterogénea, (asintomática o sintomática con infecciones recurrentes respiratorias y gastrointestinales, enfermedades atópicas y autoinmunes), caracterizada por presentar IgA de 7 mg/dl o menos en pacientes de 4 años de edad o más. Entre 1990 y 1999 se registraron en nuestro servicio 176 inmunodeficiencias primarias; la deficiencia selectiva de IgA representó el 61%.

Objetivo. Describir las distintas formas de presentación clínica de la deficiencia selectiva de IgA y buscar un patrón inmunológico que permita diferenciarlas.

Población, material y métodos. Se evaluaron inmunológicamente 90 pacientes con diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA. Se excluyeron 18 pacientes por falta de seguimiento.

Resultados. La mediana de edad al diagnóstico fue de 7 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las infecciones respiratorias, seguidas por enfermedades alérgicas y enfermedades autoinmunes. En 12 pacientes se constataron antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria. La mayoría de los pacientes mostraron niveles normales o elevados de IgG e IgM. La respuesta de anticuerpos contra antígenos proteicos fue normal y en un solo caso se observó falta de respuesta ante antígenos polisacáridos. Se detectaron anticuerpos antinucleares positivos en 18%; 9/11 presentaron anticuerpos anti-gliadina IgG y en sólo uno se constató enfermedad celíaca. Las subpoblaciones linfocitarias se evaluaron en 38 pacientes, detectándose en 15 un descenso de los niveles de CD4. La respuesta proliferativa celular, estudiada en 10 casos, fue normal.

Conclusión. Pudimos observar diferentes formas de presentación clínica. Los datos del laboratorio no fueron homogéneos, y no se las puede relacionar con ningún grupo clínico.

Palabras clave: deficiencia de IgA, infecciones recurrentes, alergia, autoinmunidad.

Summary

Introduction. Selective IgA deficiency is a disorder with heterogeneous clinical manifestations, varying from none at all to recurrent infections mostly involving the respiratory and gastrointestinal tracts, as well as autoimmune and atopic diseases. Definitive diagnosis of selective IgA deficiency is made when serum IgA is less than 7 mg/dl in children older than 4 years. 176 patients with primary immunodeficiencies were registered between 1990 and 1999 in our institution, and

selective IgA deficiency represented 61% of cases. **Objective.** To describe different forms of clinical presentation and look for an immunologic pattern to classify them.

Population. 90 patients with selective IgA deficiency were evaluated.

Results. Average age at diagnosis was 7 years old. A wide spectrum of symptoms was observed in most of patients, with at least 2 different manifestations. Recurrent infections of the respiratory tract were the most frequent, followed by atopic disorders and autoimmune disorders.

12 patients had a family history of primary immunodeficiency. Normal or elevated serum IgG and IgM levels were seen in most of cases. Antibody response against protein antigens were normal in all. No response against polysaccharide antigens was seen in 1 case. 18% had antinuclear autoantibodies. Anti-gliadin IgG antibodies were increased in 9/11 and only 1 patient had coeliac disease. Lymphocyte subsets were analyzed in 38 patients. Low CD4 counts were detected in 15. In vitro cellular proliferative response assessed in 10 cases was normal.

Conclusion. We found different clinical groups but the immunologic results were heterogeneous, so they could not be related to any group.

Key words: selective deficiency IgA, recurrent infections, atopic disorders, autoimmune disorders.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia selectiva de IgA (DSA) representa la inmunodeficiencia primaria (IDP) más frecuente en el ser humano. Su prevalencia varía entre 1/223 a 1/1.000 en las diferentes poblaciones.¹⁻³ La forma de herencia puede ser autosómica recesiva o dominante, aunque también se registraron casos esporádicos.¹⁻⁴ Estudios genéticos indican una asociación de genes de ciertas regiones del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH): haplotipos HLA de clases I, II y III. Los haplotipos más frecuentes encontrados fueron HLA A1, B8, DR3, C2, C4A y delección de la 21-hidroxilasa A (56%); con menor frecuencia se informaron HLA A29, B14.⁷ Estos mismos haplotipos se

* Servicio de Inmunología. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires.

Correspondencia: Liliana Bezrodnik. Gallo 1330. (1425) Ciudad de Buenos Aires. immunogutierrez@fibertel.com.ar

Aclaración de intereses: no existe conflicto de intereses para aclarar.

han encontrado en pacientes con inmunodeficiencia común variable (IDCV), por lo cual varios autores relacionaron estas dos entidades como formas de una misma enfermedad.^{1,4,5}

El defecto básico de la DSA aún no se ha aclarado. Se postula que podría deberse a una diferenciación anormal de células B IgM-positivas a células plasmáticas secretoras de IgA. Sin embargo, la presencia de células B con IgA de superficie, que coexpresan IgM e IgD, sugiere una falla en la diferenciación terminal de estas células. Otros autores sostienen que el defecto radicaría en mecanismos inmunorreguladores como: a) efecto de células T supresoras sobre la síntesis de IgA; b) inadecuada función de células T ayudantes; c) defectos intrínsecos B o presencia de autoanticuerpos anti-IgA.^{1,2,4,5}

La DSA es en realidad un síndrome más complejo de lo que se sospechaba hace unos años. Es sabido que en su evolución, pacientes con DSA han desarrollado un cuadro de panhipogammaglobulinemia global (IDCV), así como pacientes con IDCV pueden virar con el tiempo a DSA. Se han registrado ambas patologías (DSA/IDCV) en integrantes de una misma familia.⁶⁻⁹ Se postula que estas enfermedades forman parte de una misma entidad, cuya forma más benigna estaría representada por la DSA y en el otro extremo se encontraría la IDCV.^{8,10}

Aún es controvertido el punto de corte que define la concentración patológica de IgA sérica. Según los grupos étnicos, diferentes autores han tomado distintos niveles séricos de IgA y edades para realizar el corte y definir DSA. Se han observado deficiencias transitorias de IgA en niños por debajo de los 3 años, y en casos esporádicos han normalizado los niveles a los 10 años de edad. Hammströng et al. definen la enfermedad en niños a partir de los 10 años con niveles de 5 mg/dl o menores. Buckley considera a los niños desde los 5 años de edad y con valores de 10 mg/dl o menores.¹ En nuestro país, se ha definido DSA en pacientes de 4 años de edad o más con niveles séricos de IgA de 7 mg/dl o menores, en más de una determinación. Hemos definido este punto de corte por la experiencia registrada en los diferentes centros de inmunología de nuestro país y consensuado por el

Grupo de Trabajo de Inmunodeficiencias Primarias de la Sociedad Argentina de Pediatría.

La DSA es una enfermedad heterogénea en su forma de presentación clínica, debido a que puede ser un hallazgo en individuos sanos (en bancos de sangre) o manifestarse con diversos síntomas y grados de morbilidad.^{1,4}

Las consultas pueden deberse a: infecciones recidivantes del tracto respiratorio alto y bajo, enfermedades alérgicas (asma, eccema atópico, etc.), gastrointestinales (enfermedad celíaca, diarrea crónica, etc.) o neoplasias (cáncer y linfoma del tracto gastrointestinal).^{1,4,11} El trastorno frecuente se asocia con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, etc.),^{4,11,12} además de otros trastornos específicos (enfermedades neurológicas, otras inmunodeficiencias, etc.).

Desde enero 1990 a julio de 1999 hemos registrado en nuestra institución 176 IDP; las DSA representaron el 61% (108). El objetivo de este trabajo fue mostrar la evaluación de 90 de estos pacientes, en busca de algún patrón inmunológico que nos permita diferenciar los distintos grupos clínicos.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 90 pacientes con diagnóstico de DSA en el Servicio de Inmunología del Hospital de Niños "Dr. R. Gutiérrez" (mediana de edad: 6 años).

Se confirmó el diagnóstico de DSA en niños de 4 años o más con niveles séricos de IgA menores o iguales a 7 mg/dl, en por lo menos dos determinaciones consecutivas. Se incluyeron todas las formas de presentación clínica. Se excluyeron del análisis 18 pacientes por falta de seguimiento.

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de DSA, la edad de comienzo de los síntomas y los antecedentes familiares. Los pacientes se controlaron clínicamente y con estudios de laboratorio cada 6 meses.

Se realizó dosaje de inmunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM y fracciones del complemento C3 y C4 por nefelometría, utilizando antisueros policlonales monoespecíficos (nefelómetro QM 300) IgE sérica por ELISA y cuantificación de subclases de IgG

por inmunodifusión radial.

Las poblaciones linfocitarias se tipificaron mediante el uso de anticuerpos monoclonales: CD3 TCR $\alpha\beta$, CD3 TCR $\gamma\delta$, CD4, CD8, CD20, HLA DR, CD56 y análisis por citometría de flujo (citómetro Becton Dickinson).

La funcionalidad de la respuesta inmunológica humoral se evaluó mediante la cuantificación de: a) anticuerpos anti toxoide tetánico (estímulo proteico) antes y después de la vacunación con toxoide tetánico, con el método ELISA (criterio de respuesta: posvacunación, 4 veces el basal). Boletín del Grupo Latinoamericano de Inmunodeficiencia (LAGID) 1997; (1):1; b) anticuerpos anti-neumocócicos globales (antígenos polisacáridos) antes y después del estímulo con vacuna 23-valente, con el método ELISA (criterio de respuesta: título consecutivo al estímulo de 113 mg/l o más, según consenso del Grupo de Trabajo de Inmunodeficiencias Primarias de la Sociedad Argentina de Pediatría, datos no publicados, Servicio de Inmunología Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. J.P. Garrahan").

La funcionalidad de la respuesta inmunológica celular in vitro se valoró mediante la cuantificación de la respuesta proliferativa de linfocitos frente a mitógenos inespecíficos: concanavalina A (ConA), fitohemaglutinina (PHA), forbol-12-miristato-13-acetato/ionomicina (PMA/I), anti-CD3 y mitógeno pokeweed (PWM).

Se investigó la presencia de autoanticuerpos por inmunofluorescencia indirecta: anticuerpos antinucleares (FAN) sobre línea celular Hep2; antimúsculo liso (ASMA), anticélulas parietales gástricas (APCA) y antimicrosoma de hígado y riñón (LKM) sobre cortes criopreservados de hígado, riñón y estómago de rata; anti-ADN nativo sobre improntas de *Crithidia luiciliae*. Anticuerpos antigliadina IgG por ELISA, y por inmunoelectrotransferencia ("immunoblotting"): anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-scl70, anti-Jo1.

Análisis estadístico: los datos se procesaron con el programa EPI INFO versión 6.

RESULTADOS

La mediana de edad de comienzo de los síntomas fue de 12 meses, con un rango de 1 mes a 12 años; con la siguiente distribu-

ción por sexo: 40% mujeres y 60% varones. El 85,2% de los pacientes eran eutróficos. La mediana de edad de detección de niveles de IgA menores o iguales a 7 mg/dl fue de 7 años, con un rango de 19 meses a 19 años. En todos ellos se confirmó el diagnóstico de DSA durante su evolución, al cumplirse los criterios establecidos (edad mayor o igual a 4 años con niveles de IgA menores o iguales a 7 mg/dl en 2 determinaciones o más).

Sólo el 19% (12/90) refirió antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria (1 madre con IDCV, 2 madres con DSA, 9 hermanos con DSA o hipo-IgA).

El 45% de los pacientes con DSA consultó por infecciones recurrentes. En 18 pacientes se detectó parasitosis, 3 de los cuales presentaron infección por más de un parásito; en éstos, el parásito más frecuente que *Giardia lamblia*, seguido de *Enterobius vermicularis*, *Toxocara canis*, *Ascaris lumbricoides* y *Blastocystis hominis*. El 41% presentó cuadros alérgicos. Durante su evolución, estos DSA presentaron más de una manifestación clínica.

Un 10% consultó por manifestaciones autoinmunes. El 3% de las DSA se asoció con otra enfermedad. El paciente restante

TABLA 1. Motivo de consulta (n= 90)

Motivo	N° de pacientes	%
Infecciones recurrentes	40	45
Otitis media aguda	16	18
Neumonías	14	16
Diarrea	6	7
Otras	4	4
Atopia	37	41
Asma	26	29
Rinosinusitis	8	9
Eccema	3	3
Autoinmunidad	9	10
Lupus eritematoso sistémico	1	1
Artritis reumatoidea juvenil	3	3
EMTC	1	1
Enfermedad celíaca	2	2
Psoriasis	1	1
Tiroiditis autoinmune	1	1
Otros	3	3
Hallazgo casual	1	1

resultó un hallazgo casual (hermana asintomática con DSA) (véase *Tabla 1*).

Se presentaron complicaciones de baja incidencia en 7/90 (8%): 3 bronquiectasias (uno requirió lobectomía), 1 absceso hepatoesplénico, 1 otomastoiditis crónica, 1 osteomielitis crónica, 1 edema de glotis.

La inmunidad humoral se evaluó en todos los pacientes. Se observó un comportamiento diferente según los isotipos de inmunoglobulinas: 37/90 presentaron valores de IgG mayores a 1 desvío estándar (DE) de la media para la edad, 6/90 pacientes presentaron descenso de IgG y 5/90, de IgM por debajo de 1 DE; 27/57 mostraron aumento de IgE.

En 59/90 se cuantificaron las subclases de IgG; se observaron descensos en tres pacientes (uno IgG2, uno IgG3 y uno IgG2-IgG3).

La respuesta funcional humoral a estímulos proteicos (toxoides tetánico) se evaluó en 38/90 pacientes; el resultado fue normal en todos los casos. La evaluación de estímulos polisacáridos a través de la cuantificación de anticuerpos antineumococo se midió en 50 pacientes. Cuarenta y uno de ellos (82%) presentaron respuesta funcional anticorpórea adecuada, 8 presentaron respuesta parcial y 1 no presentó respuesta (véase *Tabla 2*). Veintitrés pacientes mostraron niveles altos de anticuerpos basales (16 eran atópicos).

En todos los pacientes, el dosaje de C3 y C4 fue normal.

Inmunidad celular: en 38/90 pacientes se tipificaron las poblaciones linfocitarias, todos presentaron población B (CD20) normal. En 15 pacientes se detectó descenso de CD4, en los cuales 10 se asociaban con la disminución de más de una población: CD8+, CD56+(NK). Se encontró aumento de la población CD3 $\gamma\delta$ + en 6/11 pacientes (5 atópicos y 1 con infecciones).

En los pacientes se evaluó la respuesta funcional celular in vitro; ésta fue normal en todos los casos, para todos los estímulos utilizados.

En 64/90 pacientes con DSA se investigó la presencia de autoanticuerpos. La frecuencia de anticuerpos antinucleares (FAN) en esta población fue del 18% (12/64): 5 presentaban criterios de enfermedad autoinmune (1 con enfermedad mixta del tejido conectivo con anti-RNP positivo, 2 con artritis reumatoidea juvenil, 1 con Tiroiditis de Hashimoto y 1 con lupus eritematoso sistémico con anticuerpos anti-ADN nativo, Sm y Ro-positivos). En 2 pacientes sin clínica de autoinmunidad gástrica se encontró APCA. Ninguna DSA presentó ASMA ni LCM.

Se determinaron anticuerpos antigliadina IgG en 11 pacientes con síntomas gastrointestinales; 9 de ellos presentaron

TABLA 2. Valoración de los isotipos de inmunoglobulinas, subclases de IgG y respuesta global a la vacuna antineumocócica 23-valente en 9 pacientes con deficiencia selectiva de IgA

P	AAN basal mg/l	AAN PE mg/l	IgE UI/ml	IgG mg/dl	IgM mg/dl	IgG1 mg/dl	IgG2 mg/dl	IgG3 mg/dl	IgG4 mg/dl
1	28	66	elevada	1.477	188	756	279	120	34
2	26	60	nr	2.209	196	840	440	90	nr
3	17	78	elevada	1.092	139	714	293	130	2
4	21	80	elevada	2.261	118	2.520	645	149	29
5	11	74	nr	1.429	62	882	455	32	64
6	45	82	normal	1.271	177	nr	nr	nr	nr
7	39	75	nr	1.553	145	nr	nr	nr	nr
8	10	76	normal	1.012	162	900	136	95	28
9	6	14	nr	1.700	100	1.220	96*	137	62

AAN: anticuerpos antineumocócicos.

PE: posestímulo.

Criterio de respuesta: Adecuada: título posestímulo mayor o igual a 113 mg/l.

Parcial: título posestímulo de 30 a 112 mg/l.

Ausente: título posestímulo menor a 30 mg/l.

*IgG2 < a 1DE para la edad.

nr: no realizado.

títulos elevados, con un rango de 27 a 190 unidades (valor normal hasta 20 U). Se constató enfermedad celíaca por biopsia de intestino en 2 pacientes, uno con anticuerpos antigliadina IgG positivos y otro con anticuerpos negativos.

CONCLUSIÓN

Las DSA representan un grupo heterogéneo de trastornos que varían desde un extremo sin manifestación clínica hasta distintos grupos con entidades bien definidas y diversas.

Nuestros pacientes registran la misma variabilidad en su forma de presentación, excepto que el 99% se presentaron con diversos síntomas, por lo cual fueron derivados a nuestro servicio para su evaluación.

Hemos tratado de correlacionar los datos obtenidos del laboratorio inmunológico con las diferentes formas de presentación clínica. Los resultados obtenidos no nos han permitido encontrar perfiles inmunológicos que se asocien con algunos de ellos. Un solo paciente se reclasificó por presentar alteración funcional ante el estímulo contra polisacáridos de la vacuna antineumocócica 23-valente.

DISCUSIÓN

En un período de 9 años (1990 a 1999) se siguieron 90 pacientes con diagnóstico de DSA.

Muchos niños consultaron antes de los cuatro años, por lo que se consideraron como cuadros transitorios de deficiencia selectiva de IgA. Todos los pacientes en quienes se mantuvieron niveles de IgA de 7 mg/dl o menos se consideraron con DSA, de acuerdo con la definición utilizada. Los pacientes que presentaron valores normales de IgA fueron dados de alta.

Excepto un paciente, todos ingresaron a nuestro consultorio por alguna manifestación clínica recurrente, la mayoría relacionada con síntomas alérgicos (38%) e infecciones (45%).

La frecuencia de atopía en nuestros pacientes (38%) fue mayor que en la literatura (20%).^{1,4} Pensamos que estos datos podrían estar sesgados debido a que nuestro servicio es un centro de referencia al cual se derivan enfermos con manifestaciones alérgicas o infecciones de evolución tórpida.

Las manifestaciones más frecuentes fueron las infecciones recurrentes, generalmente de las vías aéreas superiores, en la mayoría se asoció más de una localización. Un 35% fueron neumonías; 3 enfermos de este grupo presentaron bronquiectasias como secuela permanente, uno de ellos requirió lobectomía; en ninguno se constató defecto funcional humoral. No tenemos una explicación clara de esta evolución tórpida, pensamos que quizás una base atópica sumada a diferentes estímulos antigénicos locales y continuos, así como el tipo o la agresividad del germen pudieron producir las lesiones.

La asociación familiar fue similar a la registrada por otros autores (18%).^{1,8,10} Hemos observado en una misma familia pacientes con DSA, IDCV e hipo-IgA.

El 10% de los casos de DSA se asociaron con enfermedad autoinmune antes del diagnóstico de inmunodeficiencia. Ingresaron al hospital con sintomatología de su enfermedad de base y la DSA se constató al realizar los estudios de laboratorio. Ningún paciente estaba recibiendo medicación que nos pudiera hacer pensar que el trastorno podía estar relacionado con los niveles disminuidos de IgA.

Observamos en 9 niños la presencia de autoanticuerpos (7 FAN, 2 APCA) y 8 IgG antigliadina sin clínica de enfermedad autoinmune. Varios autores informaron estos hallazgos.^{4,11} Se postula que distintos estímulos sobre las mucosas de pacientes con deficiencias humorales podrían inducir la producción de anticuerpos reactivos que en el tiempo pueden conducir a la aparición de mecanismos disregulatorios o relacionarse con ellos. Nos parece útil realizar el monitoreo de estos autoanticuerpos, debido a que estos enfermos asocian diferentes alteraciones genéticas que ante estímulos constantes pueden llevar a un desequilibrio del sistema inmunológico produciendo una enfermedad del tejido conectivo. Varios autores sostienen que la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en DSA e IDCV se basa en estos mecanismos.^{1,4,8,9}

En la literatura se ha registrado asociación entre DSA y enfermedad celíaca.^{1,4,11} En nuestra serie comprobamos celiaquía en sólo dos niños y detectamos la presencia de IgG antigliadina en pacientes que no presentaron hasta la actualidad enfermedad celíaca.

Pensamos que los anticuerpos IgG serían una respuesta secundaria a diferentes estímulos antigénicos y que no se relacionarían con el daño tisular.

Los niveles séricos de IgG, IgM, IgE fueron en casi todos los pacientes similares a los registrados por otros grupos.

Se ha informado que un 20% de las DSA se asocian con deficiencia de subclases, con a predominio de IgG2.¹³⁻¹⁵ Por el contrario, en nuestra serie sólo un 5% asoció alteraciones de alguna de las subclases de IgG. Estos pacientes se consideraron con DSA sin cambiar la conducta terapéutica, debido al comportamiento heterogéneo de las diferentes subclases de IgG ya que no se encontró una alteración funcional anticorpórea. El dosaje de complemento, que se incluyó como parte de la valoración del sistema inmunológico, fue normal en todos los pacientes.

En sólo 1 de los 50 pacientes en los que se evaluó la funcionalidad contra antígenos polisacáridos se encontró una respuesta funcional inadecuada; lo que motivó reclasificarlo como una DSA asociada con alteración funcional.

Relacionamos la presencia de títulos basales elevados de anticuerpos antineumocócicos en pacientes alérgicos con una mayor frecuencia de infecciones bacterianas, sobre todo de vías aéreas superiores, que estimulan en forma constante al sistema inmunológico.

Fue interesante observar que 15/38 DSA se asociaban con descenso de niveles de CD4. No pudimos relacionar este patrón con ninguna entidad clínica. En cambio, observamos que en 5/11 enfermos con antecedente de atopía prevaleció un aumento de la población CD3 γ /g. Esta población habitualmente representa un 5% de la población linfocitaria. Su aumento se ha relacionado con estímulos antigénicos crónicos. Esto nos podría sugerir que los pacientes con DSA estarían expuestos a un mayor estímulo antigénico a nivel de sus mucosas, permitiendo la expansión de esta población CD3 γ g.

Fue escaso el número de enfermos (10/90) en los que se analizó la respuesta proliferativa celular; ésta fue normal en todos ellos. Estos datos coinciden con los registros en la literatura, donde se descarta el compromiso celular en los pacientes con DSA.

Ya ha sido evaluada por diferentes grupos de trabajo la participación de distintas citoquinas (TGF β , IL10, etc.) y del complejo CD40-CD40 ligando en esta entidad,¹⁶⁻²¹ como así también, la existencia de un desequilibrio en las células efectoras Th1/Th2.²² Si embargo no es claro aún cuál o cuáles son las causas de las diferentes formas de presentación clínica, por lo cual pensamos que factores genéticos u otros cofactores pueden estar involucrados en los mecanismos etiopatogénicos y la evolución en esta entidad.

Aunque la mayoría de los pacientes con DSA son asintomáticos,^{23,24} la búsqueda de los factores o las causas que puedan desencadenar las diversas formas de presentación representa actualmente un desafío. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Stiehm ER. Immunologic disorders in infants and children. 4ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1996: 423-442.
2. Faiboin L, Satz L. Introducción a la Inmunología humana. 4ª ed. Buenos Aires, 1999: 345-372.
3. Report of an IUIS Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1999; 118:(Suppl):
4. Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases, a molecular and genetic approach. Oxford: Oxford University Press, 1999: 250-62.
5. Buckley R. Avances importantes en la comprensión y el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias. Clin Ped Norteam 1994;4: 693-700.
6. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. J Clin Immunol 1999; 92: 34-38.
7. Español T, Catala M, Hernández M, Caragol I, Bertran JM. Development of a common variable immunodeficiency in IgA-deficient patients. Clin Immunol Immunopathol 1996; 80(3):333-335.
8. Johnson ML, Keeton LG, Zhu ZB, Volanakis JE, Cooper MD, Schroeder HW. Age-related changes in serum immunoglobulins in patients with familial IgA deficiency and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 1997; 108:477-483.
9. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2000; 120:225-231.
10. Vorechovsky I, Zetterquist H, Paganelli R, Koskinen S, Webster AD, Bjorkander J, Smith CI, Hammarstrom L. Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. Clin Immunol Immunopathol 1995; 71(2):185-192.
11. Asherson GL, Webster ADB. Diagnosis and treatment of immunodeficiency diseases. 1ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1980: 99-128.

12. Mano T, Kawakubo A, Yamamoto M. Isolated IgA deficiency accompanied by autoimmune thyroid disease. *Intern Med* 1992; 31(10):1201-3.
13. Oxelius VA, Laurell AB, Lindquist B, Golebiowska H, Axelsson U, Björkander J, Hanson L. IgG subclasses in selective IgA deficiency. *N Engl J Med* 1981;304:1476-1477.
14. Castrignano SB, Carlsson B, Carniero-Sampaio MS, Soderstrom T, Hanson LA. IgA and IgG subclass deficiency in a poor population in a developing country. *Scand J Immunol* 1993; 37(4):509-14.
15. Hanson LA, Soderstrom, Nilssen DE, Theman K, Björkander J, Soderstrom T, Karlsson G, Brandtzaeg P. IgG subclass deficiency with or without IgA deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 61:S70-7.
16. Islam K, Baskin B, Nilsson L, Hammarström L, Sideras P, Edvard Smith CI. Molecular analysis of IgA deficiency. *J Immunol* 1994; 152:1442-1452.
17. Marconi M, Plebani A, Avanzini MA, Maccario R, Pistorio A, Duse M, Stringa M, Monafa V. IL10 and IL4 cooperate to normalize in vitro IgA production in IgA-deficient (IgAD) patients. *Clin Exp Immunol* 1998; 112:528-532.
18. Briere F, Bridon JM, Chevet D, Souillet G, Bienvenu F, Guret C, Martinez-Valdez H, Banchereau J. Interleukin-10 induces B lymphocytes from IgA-deficient patients to secrete IgA. *J Clin Invest* 1994; 94: 97-104.
19. Müller F, Aukrust P, Nilssen DE, Froland SS. Reduced serum level of transforming growth factor- β in patients with IgA deficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 76 (2):203-208.
20. Ehrhardt R, Gray B, Duchmann R, Inman J, Strober W. Reciprocal regulation of mucosal surface IgA+ B cells by Ig receptor cross-linking and CD40 ligand. *J Immunol* 1996; 157:1397-1405.
- 21) Nonoyama S, Farrington ML, Ochs HD. Effect of IL2 on immunoglobulin production by anti-CD40 activated human B cells: synergistic effect with IL-10 and antagonistic effect with IL4. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72(3):373-9.
22. Kowalczyk D, Baran J, Webster ADB, Zembala M. Intracellular cytokine production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinaemia of infancy (THI) and selective IgA deficiency (SIgAD). *Clin Exp Immunol* 2002; 127(3):507-512.
23. Ballow M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(4):581-591.
24. Quartier P. Déficits en IgA. *Arch Pediatr* 2001; 8:629-33.