

Revisión de tema

Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A: manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y diagnóstico preciso

Selective Immunoglobulin A deficiency: clinical manifestations, laboratory findings and accurate diagnosis

Alexander Franco-Gallego¹, Ronald Guillermo Peláez Sánchez^{1,3} ^{CvLAC}, Claudia Milena Trujillo^{1,2}, Jessica Lineth Rojas¹ ^{CvLAC}, Natalia Correa¹, José Luis Franco^{1,2}*

Fecha correspondencia:

Recibido: mayo 22 de 2019.

Revisado: diciembre 11 de 2019.

Aceptado: enero 28 de 2020.

Forma de citar:

Franco-Gallego A, Peláez Sánchez RG, Trujillo CM, Rojas JL, Correa N, Franco JL. Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A: manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y diagnóstico preciso. Rev CES Med 2020; 34(1): 64-73.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.6)

[cesmedicina.34.1.6](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.34.1.6)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Comparte



Resumen

La inmunoglobulina A (IgA) es el isotipo de anticuerpo más abundante en los humanos y fundamentalmente participa en la defensa contra las infecciones y el desarrollo de la tolerancia inmune en las mucosas. La deficiencia de IgA es la inmunodeficiencia más frecuente en humanos, pero comúnmente es asintomática y transitoria. Para diagnosticarla, se cuantifica la concentración de IgA en sangre y se evalúa la magnitud de su disminución. De acuerdo con esta evaluación se clasifica en deficiencia parcial (DPIgA) o deficiencia total (DTIgA). Adicionalmente, si solo se afectan los niveles de IgA sin alteraciones de otras inmunoglobulinas séricas como IgM e IgG o subclases de inmunoglobulina G, entonces se denomina como deficiencia selectiva de IgA (DSIgA). La deficiencia selectiva de IgA es de mayor relevancia clínica y considerada un error innato de la inmunidad, aunque su etiología aún es desconocida y clínicamente se asocia a infecciones de los tractos respiratorio y gastrointestinal, alergias y manifestaciones autoinmunes. Se realizó una búsqueda de artículos científicos en *PubMed*, *Scopus*, *SciELO* y *Redalyc* sobre la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, con el objetivo de realizar una revisión temática sobre las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el adecuado manejo clínico de los pacientes con esta inmunodeficiencia. Se propone un nuevo algoritmo clínico con el objetivo de mejorar el diagnóstico y brindar un adecuado manejo clínico de los pacientes con esta inmunodeficiencia. Un paciente con deficiencia selectiva de IgA se caracteriza por infecciones recurrentes de los tractos gastrointestinal y respiratorio, en asociación con manifestaciones alérgicas y autoinmunes en individuos mayores de cuatro años, con niveles de IgA sérica menores de 7 mg/dL y con niveles normales de IgG e IgM, y en quienes se hayan descartado defectos relacionados con los linfocitos T u otras causas de hipogammaglobulinemia. Con respecto al manejo clínico, se deben ajustar los esquemas de vacunación e implementar profilaxis antibiótica en las infecciones graves y recurrentes. Para mejorar el pronóstico se debe realizar una atención del paciente por un equipo médico interdisciplinario y un seguimiento continuo por un prolongado periodo de tiempo.

Palabras claves: Inmunoglobulina A (IgA); Deficiencia de IgA; Inmunodeficiencia; Alergias; Autoinmunidad.

Sobre los autores:

1. Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

2. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

3. Grupo de Investigación en Ciencias Básicas, Escuela de Graduados – Universidad CES. Medellín, Antioquia, Colombia.

Abstract

Immunoglobulin A (IgA) is the most abundant antibody isotype in humans and participates in protection against infections and the development of immune tolerance in mucous membranes. IgA deficiency is the most common immunodeficiency in humans, but it is commonly asymptomatic and transient. To diagnose it, the concentration of IgA in blood is quantified and the magnitude of its decrease is evaluated. According to this evaluation, it is classified as partial deficiency (DPIgA) or total deficiency (DTIgA). Additionally, if only IgA levels are affected without alterations in other serum immunoglobulins such as IgM and IgG or subclasses of IgG, then it is referred to as selective IgA deficiency (DSIgA). Selective IgA deficiency is of greater clinical relevance and considered an innate immunity error, although its etiology is still unknown. This immunodeficiency is clinically associated with respiratory and gastrointestinal tract infections, allergies and autoimmune manifestations. A search of scientific articles was conducted in bibliographic databases PubMed, Scopus, SciELO and Redalyc on selective immunoglobulin A deficiency. Our objective was to perform a review on clinical manifestations, diagnosis, and appropriate clinical management of patients with this immunodeficiency. A new clinical algorithm is proposed in order to improve the diagnosis and provide adequate clinical management of patients with this immunodeficiency. A patient with selective IgA deficiency is characterized by recurrent infections of the gastrointestinal and respiratory tracts, in association with allergic and autoimmune manifestations in individuals older than four years. Serum IgA levels are less than 7 mg/dL, with normal levels of IgG and IgM, and defects related to T lymphocytes or other causes of hypogammaglobulinemia have been ruled out. Regarding clinical management, vaccination schedules should be adjusted and antibiotic prophylaxis should be implemented in severe and recurrent infections. Additionally, to improve prognosis, patient care should be performed by an interdisciplinary medical team and continuous monitoring for a prolonged period of time.

Keywords: Immunoglobulin A (IgA); IgA deficiency; Immunodeficiency; Allergy; autoimmunity.

Introducción

La inmunodeficiencia más común en humanos es la deficiencia de IgA (1), con una prevalencia ampliamente variable en diferentes poblaciones (2-4); puede ser asintomática o sintomática (5-7) y suele ser incluso un hallazgo incidental durante la cuantificación de las inmunoglobulinas séricas (8-10). Para diagnosticarla, se cuantifica la concentración de IgA en sangre y se evalúa la magnitud de su disminución. De acuerdo con esta evaluación se clasifica en deficiencia parcial (DPIgA) o deficiencia total (DTIgA). Adicionalmente, si solo se afectan los niveles de IgA sin alteraciones de otras inmunoglobulinas séricas como IgM e IgG o subclases de inmunoglobulina G, entonces se denomina como deficiencia selectiva de IgA (DSIgA). La deficiencia de IgA puede ser primaria y su origen es desconocido, o secundaria que suele deberse a infecciones o a el consumo de ciertos medicamentos (11). En la mayor parte de los casos esta deficiencia es reversible, aunque la recuperación total de los niveles séricos de IgA puede tardar meses o años (12). Se ha reportado la asociación de infecciones con una disminución drástica de los niveles de IgA; sin embargo, no se demuestra una relación causa-efecto, en cuanto no se reportan dosificaciones antes de la infección, ni se hace un seguimiento prospectivo de estos valores (13,14).

La inmunodeficiencia más común en humanos es la deficiencia de IgA. Puede ser asintomática o sintomática. Se clasifica en deficiencia parcial (DPIgA) o deficiencia total (DTIgA); si solo se afectan los niveles de IgA sin alteraciones de otras inmunoglobulinas séricas como IgM e IgG o subclases de inmunoglobulina G, entonces se denomina como deficiencia selectiva de IgA.

El propósito de la presente investigación es presentar un nuevo algoritmo clínico que nos permita mejorar la sospecha clínica, el diagnóstico y brindar un adecuado manejo clínico de los pacientes con esta inmunodeficiencia, evitando que se presenten complicaciones o secuelas de la enfermedad. Para ello se realizó una búsqueda de artículos científicos en las bases de datos bibliográficas *PubMed*, *Scopus*, *SciELO* y *Redalyc* sobre la deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, utilizando como palabras claves de búsqueda: deficiencia de IgA y deficiencia selectiva de IgA, en combinación con: manifestaciones clínicas, diagnóstico, laboratorio, alergia, autoinmunidad, cáncer e inmunodeficiencias. No se realizó exclusión por año de publicación y se revisaron los artículos encontrados de diferentes tipos de estudios. Finalmente, se analizaron las fuentes primarias con las cuales se realizó la síntesis de los aspectos fundamentales para comprender la deficiencia selectiva de IgA, el abordaje diagnóstico, los principales hallazgos de laboratorio y el manejo médico interdisciplinario.

En general, estos pacientes desarrollan con mayor facilidad infecciones en las vías respiratorias y en el intestino, así como enfermedades alérgicas y autoinmunes.

Deficiencia selectiva de inmunoglobulina A

La Sociedad Europea para las Inmunodeficiencias (ESID) define la deficiencia selectiva de IgA (base de datos OMIM #137100 – disponible en <https://www.omim.org/entry/137100>) como una inmunodeficiencia primaria, caracterizada por infecciones recurrentes, principalmente de los tractos gastrointestinal y respiratorio, en asociación con una mayor incidencia de manifestaciones alérgicas y autoinmunes en individuos mayores de cuatro años, con niveles de IgA sérica menores de 7 mg/dL y con niveles normales de IgG e IgM, y en quienes se hayan descartado defectos relacionados con los linfocitos T u otras causas de hipogammaglobulinemia (15).

Aún es controvertido el punto de corte que define la concentración patológica de IgA en suero, puesto que el valor actual es el valor sérico mínimo que puede detectarse en la mayoría de los laboratorios. Adicionalmente, aunque la deficiencia selectiva puede manifestarse antes de los cuatro años, se utiliza esta edad mínima para hacer el diagnóstico definitivo, con el objeto de evitar un diagnóstico prematuro en niños menores, en los cuales la deficiencia selectiva de IgA podría ser transitoria, por un desarrollo más lento de las células productoras de IgA en la infancia (16,17).

Manifestaciones clínicas

La deficiencia selectiva de IgA es una enfermedad clínicamente heterogénea y debido a que muchos casos se han detectado entre individuos sanos que acuden a donación de sangre, se ha considerado que la mayoría de ellos son asintomáticos, llevando probablemente a un subregistro de los casos sintomáticos, quienes normalmente no acuden a donar sangre (1). En general, estos pacientes desarrollan con mayor facilidad infecciones en las vías respiratorias y en el intestino, así como enfermedades alérgicas y autoinmunes (18). Los principales hallazgos clínicos y la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas encontradas en pacientes con DSIGa se muestran en los [cuadros 1 y 2](#).

Cuadro 1. Hallazgos clínicos asociados con deficiencia selectiva de IgA

Manifestaciones clínicas	Enfermedad	Referencias
En tracto respiratorio	Otitis media aguda*, neumonía*, amigdalitis recurrentes, seudocrup en los primeros años de vida de origen viral o bacteriano (<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>).	1,5,12,20,21,24
En tracto gastrointestinal	Diarrea, giardiasis, gastroenteritis, intolerancia a los alimentos*, hiperplasia nodular linfoide.	1,5,12,20,21,24
Alergias	Asma*, rinitis alérgica*, eczema, urticaria, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica, alergia alimentaria* y a picaduras de insectos.	1,5,12,20,21,24
Autoinmunidad	Lupus eritematoso sistémico, enfermedad celiaca, tiroiditis autoinmune, artritis reumatoidea, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, psoriasis, vitiligo, crioglobulinemia, colangitis esclerosante y reacciones transfusionales debido a Ac anti-IgA (poco frecuente), entre otras.	18
Neoplasias	Linfoma de Hodking, linfoma de Burkitt, carcinoma hepático, carcinoma testicular, astrocitoma, adenocarcinoma de colon, neuroblastoma, leucemia linfoide aguda, tumor de Wilms y ganglio neuroma.	1,5,12,20,21,24
Endocrinopatías	Diabetes mellitus	1,5,12,20,21,24

El * indica los hallazgos más frecuentes.

Cuadro 2. Frecuencia de las principales manifestaciones clínicas en diferentes poblaciones y tipos de estudios

Autor	N (DSIgA)	Infección recurrente (%)	Alergia (%)	Autoinmunidad (%)	Cáncer (%)	Tipo de estudio	Año
Lamas SR <i>et al.</i>	4	25,0	25,0	75,0	-	Retrospectivo	1976
Ostergaard PA	12	16,7	83,3	16,7	-	Casos -Controles	1980
Castrignano SB.	17	-	64,7	17,6	-	Casos -Controles	1993
Barka N <i>et al.</i>	60	-	-	40,0	-	Casos -Controles	1995
Koskinen S	159	-	30,8	62,0	-	Retrospectivo - prospectivo	1996
Bezrodnik L <i>et al.</i>	90	45,0	41,0	10,0	-	Casos -Controles	2003
Edwards E <i>et al.</i>	127	50,0	13,0	28,0	7,0	Prospectivo	2004
Santaella ML <i>et al.</i>	27	92,0	48,1	25,9	-	Prospectivo	2005
Jacob CMA <i>et al.</i>	126	63,5	48,0	19,0	-	Descripción de casos	2008
Jorgensen GH <i>et al.</i>	43	-	-	25,0	-	Prospectivo	2009
Aghamohammadi A <i>et al.</i>	37	94,0	41,0	27,0	-	Casos -Controles	2009
Shkalim V <i>et al.</i>	63	39,7	31,0	20,6	4,8	Descriptivo	2010
Aytekin C <i>et al.</i>	118	84,0	43,0	17,0	-	Retrospectivo	2012
Domínguez O <i>et al.</i>	330	47,0	19,0	11,5	1,0	Retrospectivo	2012
Nechvatalova J <i>et al.</i>	80	67,5	33,8	25,0	-	Prospectivo	2012
Pituch-Noworolska A <i>et al.</i>	63	-	13,0	3,0	-	Descriptivo	2013
Jorgensen GH <i>et al.</i>	32	-	46,9	-	-	Casos -Controles	2013
Lozano NA <i>et al.</i>	42	-	54,8	7,1	-	Casos -Controles	2015

N: número de casos, DSIgA: deficiencia selectiva de IgA.

Diagnóstico diferencial

Inicialmente, deben considerarse para evaluación de deficiencia selectiva de IgA los siguientes pacientes: niños con otitis media recurrente, sinusitis o neumonía; adultos con sinusitis crónica e infecciones pulmonares recurrentes; adultos con enfermedad celiaca, infección gastrointestinal por *Giardia lamblia* y/o fenómenos autoinmunes inexplicables y recurrentes; pacientes con antecedentes familiares de inmunodeficiencia común variable; individuos con antecedentes de reacción anafiláctica a productos sanguíneos (1). Adicionalmente, considerando que las alergias son una de las principales manifestaciones clínicas, planteamos la necesidad de sospechar deficiencia selectiva de IgA en pacientes con alergias múltiples y de difícil manejo. En la consulta se sugiere indagar dentro de los antecedentes familiares por casos de otros errores innatos de la inmunidad o de autoinmunidad. Sin embargo, para confirmar el diagnóstico fenotípico y descartar una inmunodeficiencia común variable debe realizarse dosificación de inmunoglobulinas séricas, preferiblemente por nefelometría, pues tiene mayor sensibilidad (19). Debido a que varios estudios han reportado que entre el 5-20 % de los casos de deficiencia selectiva de IgA se asocian a deficiencia de una o varias subclases de IgG, se deberían cuantificar estas inmunoglobulinas (20 – 22).

Deben considerarse para evaluación de deficiencia selectiva de IgA los siguientes pacientes: niños con otitis media recurrente, sinusitis o neumonía; adultos con sinusitis crónica e infecciones pulmonares recurrentes; adultos con enfermedad celiaca, infección gastrointestinal por *Giardia lamblia* o fenómenos autoinmunes inexplicables y recurrentes; pacientes con antecedentes familiares de inmunodeficiencia común variable; individuos con antecedentes de reacción anafiláctica a productos sanguíneos.

Por otra parte, debe evaluarse la determinación de la respuesta a la vacunación, ya sea a antígenos proteicos (difteria, tétanos) como polisacáridos (neumococo), puesto que cualquier anomalía en este contexto excluiría el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA (15). De igual manera, el estudio de las subpoblaciones de linfocitos T en sangre periférica está indicado en estos pacientes, ya que defectos en ellos excluyen el diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA (15). Es importante realizar los exámenes paraclínicos para excluir causas secundarias de hipogamaglobulinemia e inmunodeficiencias asociadas y, adicionalmente, determinar si el paciente con sospecha de deficiencia selectiva de IgA cumple los criterios de diagnóstico establecidos internacionalmente (15). Por lo tanto, proponemos el siguiente algoritmo clínico o diagrama orientador que servirá como guía para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas (figuras [1](#) y [2](#)).

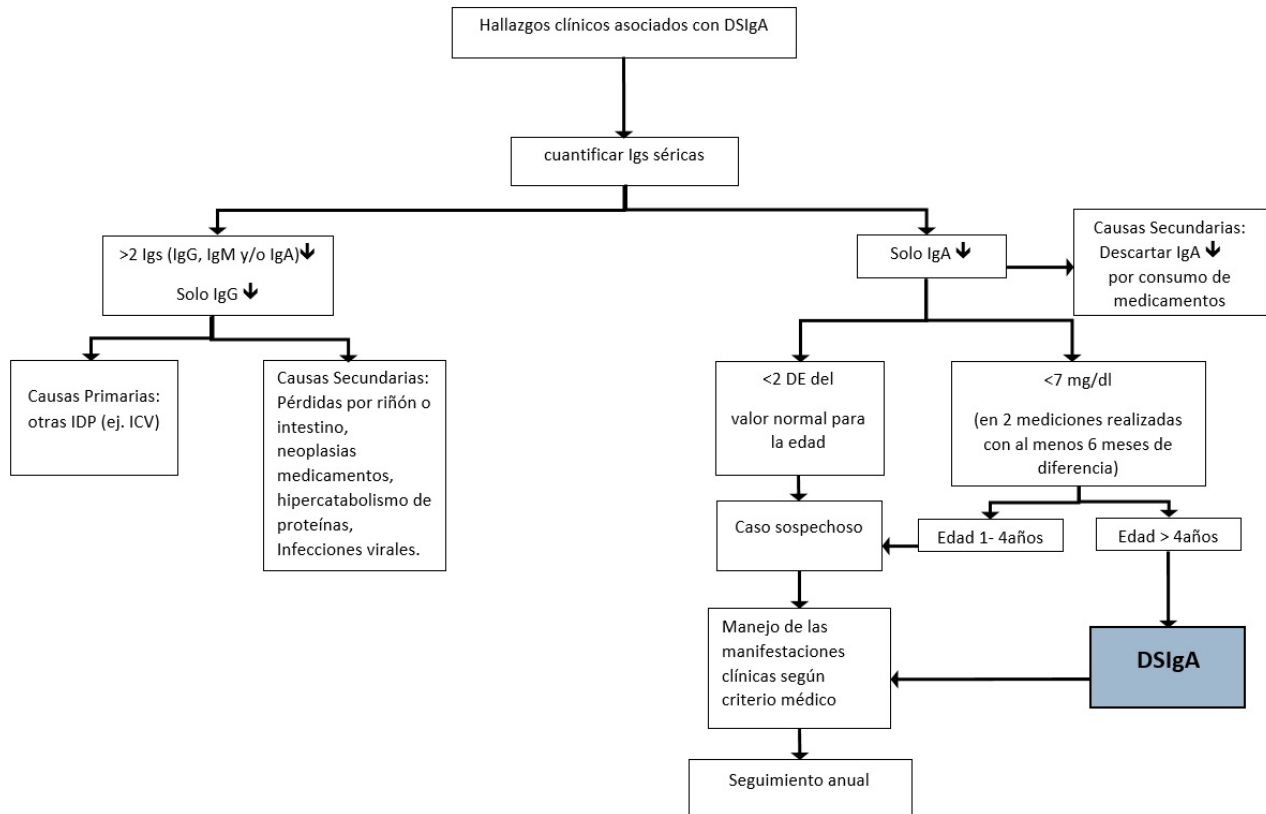


Figura 1. Algoritmo clínico para el abordaje inicial de un paciente con sospecha de DSIGa. Inicialmente proceder a cuantificar inmunoglobulinas (Igs) séricas. Niveles de IgA sérica <7 mg/dL en al menos dos mediciones, realizadas en un lapso mayor a seis meses, con valores séricos de IgG e IgM dentro de los rangos de normalidad establecidos para la edad, en un niño mayor a cuatro años apoyan el diagnóstico. De otra manera, se considera caso sospechoso. En cualquier circunstancia, descartar otras causas de hypogammaglobulinemia y realizar seguimiento anual de las Igs séricas si persiste la clínica sugestiva.

Igs (inmunoglobulinas), (↓) disminución, IDP: inmunodeficiencia primaria, ICV: inmunodeficiencia común variable, DE: desviación estándar.

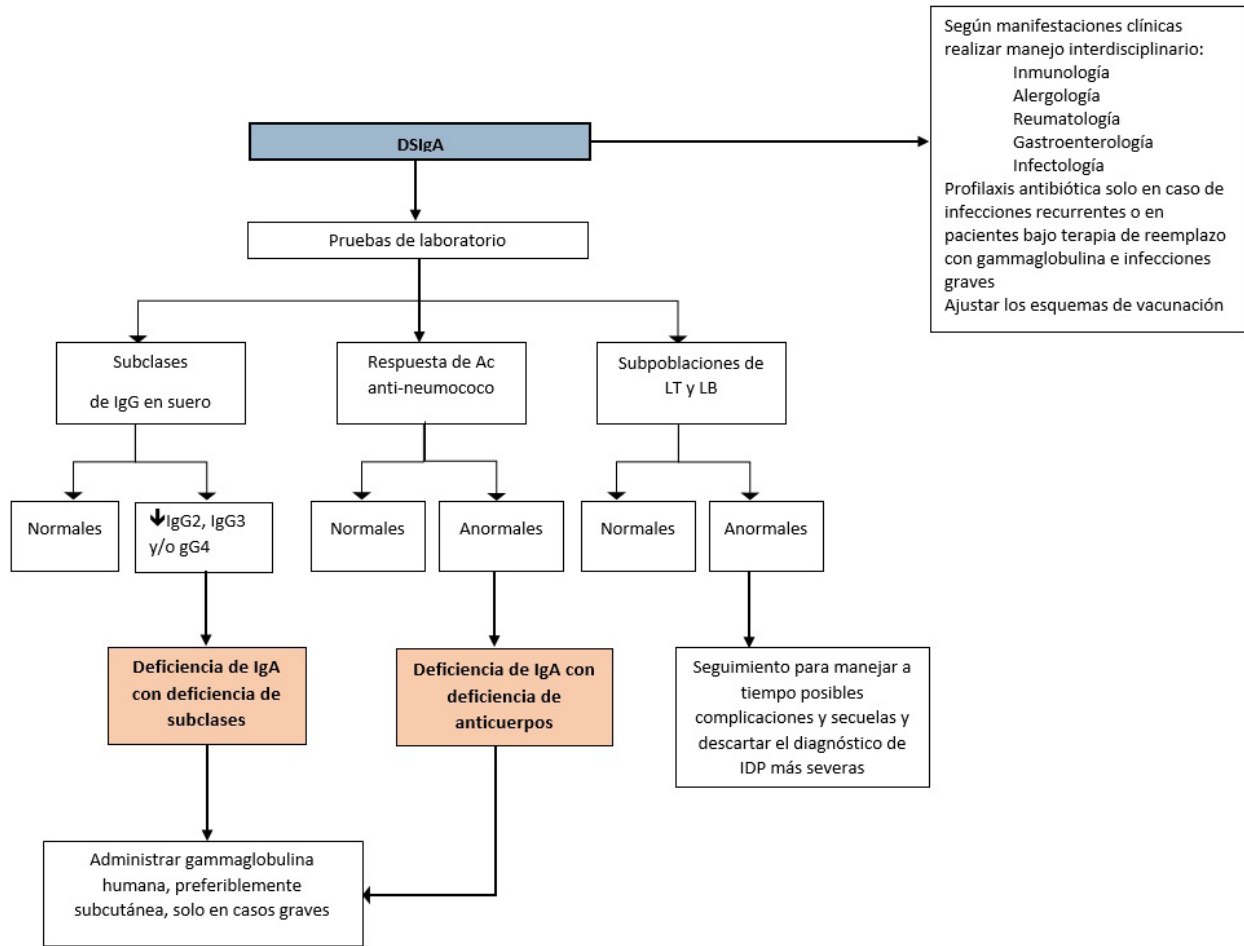


Figura 2. Algoritmo clínico para el diagnóstico definitivo y manejo de los pacientes con DSigA. Es importante realizar un manejo interdisciplinario de las manifestaciones clínicas del paciente para evitar complicaciones o secuelas posteriores. Se debe definir si se realiza profilaxis antibiótica según los criterios ya establecidos y ajustar los esquemas de vacunación. Al momento del diagnóstico se deben realizar idealmente los exámenes enlistados para orientar algunas conductas.

DSigA: deficiencia selectiva de IgA, ICV: Inmunodeficiencia común variable, Ac: Anticuerpos, LT: Linfocitos T, LB: Linfocitos B, IDP: inmunodeficiencia primaria.

Manejo clínico

Los individuos con diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA asintomáticos no necesitan un tratamiento específico, solo manejo expectante (23) y se recomienda una evaluación por inmunología cada cuatro a seis meses (24). En cuanto a los pacientes sintomáticos, estos deben recibir manejo interdisciplinario por alergología, reumatología, gastroenterología e infectología, así como seguimiento al menos una vez al año de los hallazgos clínicos e inmunológicos para controlar la aparición de nuevas manifestaciones asociadas y la evolución a inmunodeficiencia común variable.

Respecto a la vacunación, los pacientes con deficiencia selectiva de IgA responden adecuadamente a todas las vacunas y, particularmente, se recomienda la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B. Con respecto a las vacunas vivas, la vacuna oral contra la polio está contraindicada debido al riesgo demostrado de excreción prolongada del virus. Además, se recomienda no administrar BCG y la vacuna contra la fiebre amarilla. Las otras vacunas vivas parecen ser seguras, pero deben ser administradas con precaución (25). Actualmente, no es posible el reemplazo de la IgA en pacientes con deficiencia selectiva de IgA, aunque sería interesante determinar si esta terapia de reemplazo (ya sea por vía oral o tópica) podría ser beneficiosa, considerando la corta vida media de esta inmunoglobulina y la tendencia de los pacientes de desarrollar anticuerpos anti-IgA.

Los individuos con diagnóstico de deficiencia selectiva de IgA asintomáticos no necesitan un tratamiento específico, solo manejo expectante y se recomienda una evaluación por inmunología cada cuatro a seis meses.

Conclusión

Para un adecuado diagnóstico de la deficiencia selectiva de IgA, se debe tener en cuenta que los pacientes se caracterizan por infecciones recurrentes, de los tractos gastrointestinal y respiratorio, en asociación con manifestaciones alérgicas y autoinmunes en individuos mayores de cuatro años, con niveles de IgA sérica menores de 7 mg/dL y con niveles normales de IgG e IgM, y en quienes se hayan descartado defectos relacionados con los linfocitos T u otras causas de hipogammaglobulinemia. Con respecto al manejo clínico, se deben ajustar los esquemas de vacunación e implementar profilaxis antibiótica en las infecciones graves y recurrentes. Adicionalmente, para mejorar el pronóstico, se debe realizar una atención del paciente por un equipo médico interdisciplinario y un seguimiento continuo por un prolongado periodo de tiempo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al grupo de Inmuno Deficiencias Primarias (IDP) de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos no tener ningún tipo de conflicto de intereses en la presente investigación.

Fuente de financiación

La presente investigación fue financiada por Colciencias (Proyecto: Caracterización inmunológica y molecular de pacientes con deficiencia selectiva de IgA – DSIgA. Código: 1115569-34592).

Aportes de los autores

Obtención de los artículos, revisión de los artículos, escritura del manuscrito, sometimiento del manuscrito (AFG, RGPS, CMT, JLR, NC, JLF).

Bibliografía

1. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol.* 2017;85(1):3-12.
2. Lu P, Ling B, Wang N, Hammarstrom L. Study on immunoglobulin A deficiency (IgAD) in Chinese Shanghai Blood Donors. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2016;24(4):1216-20.
3. Palmer DS, O'Toole J, Montreuil T, Scalia V, Yi QL, Goldman M, et al. Screening of Canadian blood services donors for severe immunoglobulin A deficiency. *Transfusion.* 2010;50(7):1524-31.
4. Chandran S, Khetan D, Chaudhary R, Misra R, Aggarwal A. Low prevalence of IgA deficiency in north Indian population. *Indian J Med Res.* 2006;123(5):653-6.
5. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(Pt 2):131-9.
6. Pérez MA, Vesga MA, López UA. Frequency of selective IgA deficiency in Basque Country. *Med Clin (Barc).* 2000;115(9):339-440.
7. Munks R, Booth JR, Sokol RJ. A comprehensive IgA service provided by a blood transfusion center. *Immuno-hematology.* 1998;14(4):155-60.
8. Feng M, Zhao Y, Shen T, Huang H, Yin B, Liu R, et al. Prevalence of immunoglobulin A deficiency in Chinese blood donors and evaluation of anaphylactic transfusion reaction risk. *Transfus Med.* 2011;21(5):338-343.
9. Holt P, Tandy N, Anstee D. Screening of blood donors for IgA deficiency: a study of the donor population of south-west England. *J Clin Pathol.* 1977;30(11):1007-1010.
10. Rezvan H, Ahmadi D, Esmailzadeh S, Dayhimi I. Selective deficiency of immunoglobulin A among healthy voluntary blood donors in Iran. *Blood Transfus.* 2009;7(2):152-4.
11. Esser M. IgA deficiency: facts and fallacies. *Curr Allergy Clin Im.* 2015;28(2):138-141.
12. Plebani A, Ugazio AG, Monafo V, Burgio GR. Clinical heterogeneity and reversibility of selective immunoglobulin A deficiency in 80 children. *Lancet.* 1986;1(8485):829-31.
13. Carretero GJ, Vera TA, Arévalo JC, Muñoz SA. Follicular lymphoid hyperplasia, IgA deficiency and coinfection of *Giardia lamblia* and *Epstein-Barr virus*. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26(6):397-8.
14. Bluth MH, Norowitz KB, Chice S, Shah VN, Nowakowski M, Durkin HG, et al. IgE, CD8(+) CD60(+) T cells and IFN-alpha in human immunity to parvovirus B19 in selective IgA deficiency. *Hum Immunol.* 2005;66(10):1029-38.

15. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):696-726.
16. Lim CK, Dahle C, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Melén E, et al. Reversal of immunoglobulin A deficiency in Children. *J Clin Immunol.* 2015;35(1):87-91.
17. Lilic D, Sewell WA. IgA deficiency: what we should-or should not-be doing. *J Clin Pathol.* 2001;54(5):337-8.
18. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Association between IgA deficiency & other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol.* 2014;34(4):444-51.
19. Sitcharungsi R, Ananworanich J, Vilaiyuk S, Apornpong T, Bunupuradah T, Pornvoranunt A, et al. Nephelometry determined serum immunoglobulin isotypes in healthy Thai children aged 2-15 years. *Microbiol Immunol.* 2012;56(2):117-22.
20. Bezrodnik L, Di Giovanni D, Ginaca A, Krasovec S, Menard D, Carbajal P, et al. Evaluación clínica e inmunológica de 90 pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulinas A. *Arch Argent Pediatr.* 2003;101(5):375-81.
21. Santaella ML, Peredo R, Disdier OM. IgA deficiency: clinical correlates with IgG subclass and mannan-binding lectin deficiencies. *P R Health Sci J.* 2005;24(2):107-10.
22. Castrignano SB, Carlsson B, Carneiro-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.
23. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 1996;16(3):165-70.
24. Yazdani R, Latif A, Tabassomi F, Abolhassani H, Azizi G, Rezaei N, et al. Clinical phenotype classification for selective immunoglobulin A deficiency. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(11):1245-54.
25. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1092-8.