

## DEFICITUL SELECTIV DE IGA ȘI BOLILE ALERGICE

Dr. Alexis-Virgil Cochino<sup>1</sup>, Conf. Dr. Florin-Dan Popescu<sup>2</sup>,  
Prof. Dr. Ioan Gherghina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>U.M.F. „Carol Davila“, București

<sup>2</sup>Disciplina de Alergologie, U.M.F. „Carol Davila“, București

<sup>3</sup>Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „A.Rusescu“, București

### REZUMAT

**Obiective.** Revizuirea datelor din literatura de specialitate privind asocierea DSIGa cu boli alergice.

**Material și metodă.** S-a cercetat baza de date medicale PubMed și, dintr-un număr total de 99 de articole publicate în intervalul 1973-2011 au fost selectate 20 articole semnificative pentru asocierea studiată.

**Rezultate.** Primele studii privind această asociere datează de peste 35 de ani. Studiile publicate în acest interval citează asocieri cu astmul, dermatita atopică, rinita / conjunctivita alergică, urticaria, alergiile medicamentoase și alimentare și anafilaxia posttransfuzională. Uneori, relația dintre DSIGa și bolile alergice poate fi bidirecțională, cum este cazul rinitei alergice sau a dermatitei atopice. Alteori, DSIGa poate chiar să reprezinte un factor agravant al bolii alergice.

**Concluzii.** Deși în literatura de specialitate există puține date privind asocierea acestor afecțiuni, alergiile respiratorii și dermatita atopică par a fi mai frecvente la pacienții cu DSIGa. Unele studii susțin chiar un efect agravant al DSIGa în aceste boli. Nu trebuie neglijată asocierea DSIGa cu boala celiacă și reacțiile anafilactice posttransfuzionale. Manifestările alergice pot fi cele care determină pacientul să se prezinte la medic, de aceea un procent important din DSIGa este depistat cu ocazia consulturilor alergologice.

**Cuvinte cheie:** imunodeficiențe, deficit selectiv de IgA, alergie, astm, dermatită atopică

### INTRODUCERE

Terminologia referitoare la bolile alergice propusă de Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică a fost revizuită de Organizația Mondială pentru Alergie, care recomandă adoptarea unei nomenclaturi globale adresată afecțiunilor alergice (Johansson et al, 2004). Alergia este definită ca reacție de hipersensibilitate inițiată prin mecanisme imunologice. Poate fi mediată prin anticorpi sau celule ale sistemului imunitar. În majoritatea cazurilor anticorpii tipici responsabili de reacțiile alergice aparțin izotipului IgE, iar pentru acești indivizi termenul de alergie mediată IgE este cel corect. Atopia este predispoziția personală și/sau familială de a deveni sensibilizat și de a produce anticorpi IgE ca răspuns la expunerea obișnuită la alergene de mediu și de a dezvolta în consecință simptome tipice de astm, rinoconjunctivită sau eczemă. În imunopatogenia alergiilor non-IgE mediate

pot fi implicați anticorpi IgG (exemplu, anafilaxia post-transfuzională la pacienții cu deficiență de IgA) sau limfocite T (dermatita de contact alergică).

Pornind de la importanța modului de contact al alergenelor cu sistemul imunitar în declanșarea reacțiilor de hipersensibilitate mediate imunologic și rolul sIgA la nivelul mucoaselor, a existat o preocupare constantă pentru înțelegerea posibilităților legături patogenice între deficitul selectiv de IgA (DSIGa) și afecțiunile alergice.

### OBIECTIVE

Revizuirea datelor din literatura de specialitate privind asocierea DSIGa cu boli alergice. DSIGa este definit prin niveluri serice foarte scăzute de IgA (<0,05-0,07 g/L) la pacienți cu vârsta mai mare de 4 ani, cu niveluri serice normale de IgG și IgM.

Adresa de corespondență:

Dr. Alexis-Virgil Cochino, IOMC „A.Rusescu“, Lacul Tei, Nr. 120, Sector 2, Cod poștal 020395, București  
e-mail: alexis\_virgil@yahoo.com

## MATERIAL ȘI METODĂ

S-a cercetat baza de date medicale *PubMed*, folosind șirul de termeni cheie (((((((allergy[Title/Abstract]) OR allergic disease[Title/Abstract]) OR allergic diseases [Title/Abstract]) OR asthma[Title/Abstract]) OR allergic rhinitis[Title/Abstract]) OR atopic dermatitis [Title/Abstract]) OR anaphylaxis [Title/Abstract]) AND IgA deficiency[Title/Abstract] și, dintr-un număr total de 99 de articole publicate în intervalul 1973-2011 au fost selectate 20 articole semnificative pentru asocierea studiată.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Primele studii publicate referitoare la acest subiect datează cu mai bine de 35 de ani, dar nu putem susține că datele comunicate în tot acest interval sunt abundente sau că au clarificat natura legăturii etiopatogenice dintre DSIgA și *bolile alergice*. Unele studii nu au arătat o relație cauzală clară între nivelul scăzut de IgA și cel crescut de IgE (Kanok et al, 1978; Taylor et al, 1982). S-a constatat însă o creștere a nivelului de IgA și sIgA la pacienții cu *dermatită atopică* fără DSIgA, creștere interpretată ca un efect al stimulării antigenice crescute datorită defectului de barieră din această afecțiune (Voltz et al, 1998). Mai mult, modificările la nivelul epitelului nazal din *rinita alergică* cu sensibilizare la polenuri pot afecta capacitatea de producere a sIgA, ceea ce duce la accentuarea deficitului de barieră și preluare crescută de alergene la acest nivel, cu agravarea fenomenelor de tip alergic printr-un circuit vicios (Glück și Gebbers, 2000). În plus, la pacienții cu *astm* și IgA normală, această imunoglobulină poate juca un rol în patogenia hiperreactivității bronșice, prin activarea eozinofilelor, demonstrată *in vitro* și evidențiată și de relația din faza tardivă a astmului dintre IgA locală și proteina cationică eozinofilică (Pilette et al, 2004).

În trecut s-a considerat că unii pacienți cu DSIgA produc IgE în cantități mari, iar alții nu reacționează similar având risc crescut de infecții (Michel et al, 1976), sugerându-se astfel că la unii pacienți mecanismul care compensează DSIgA, în așa fel încât riscul infecțios să nu fie semnificativ crescut, ar fi creșterea nivelului IgE, cu posibilitatea unor efecte antiinfecțioase, dar cu prețul unor reacții inflamatorii accentuate. Această ipoteză nu a fost confirmată pe baza datelor științifice disponibile în literatura de specialitate.

Deși DSIgA a fost asociat cu o frecvență crescută a *alergiilor*, infecțiilor recurente și afecțiunilor autoimune, o proporție importantă de pacienți este

asimptomatică. În absența IgA există o amplificare a subclaselor de IgG care funcționează ca autoanticorpi naturali față de fosforilcolină. IgG împotriva lipopolizaharidelor, proteinei C reactivă și IgA au fost depistate în DSIgA. Pacienții cu DSIgA și afecțiuni autoimune prezintă o reactivitate IgG semnificativ mai mare împotriva unor molecule proinflamatoare, cum ar fi cardiolipina, lipoproteine oxidate cu densitate mică și fosfatidilserina. Anticorpii naturali IgG față de fosforilcolină pot reprezenta un mecanism compensator de apărare împotriva infecțiilor și de control al inflamației în exces, putând explica astfel statusul asimptomatic la mulți pacienți cu DSIgA (Fusaro et al, 2010).

Frecvența raportată a *alergiilor* variază în funcție de definițiile DSIgA și a reacțiilor imunologice de hipersensibilitate și metodele de evaluare. În primele publicații, atopia a fost raportată la 58% dintre copiii, adolescenții și adulții cu DSIgA (Buckley, 1975). Alți autori au afirmat pe baza pacienților studiați (50 cu DSIgA, 21 cu IgA normal) că nu pare să existe o legătură cauzală cu *astmul*, dar ar putea să existe cu *dermatita atopică*, deși ne semnificativă statistic (Brasher și Bourland, 1975).

Un alt studiu efectuat în aceeași perioadă pe un număr comparabil de subiecți cu *astm* (69 de pacienți) a depistat 11 cazuri de DSIgA (Saha et al, 1975), adică o prevalență de aproximativ 1:6 (mai mare decât în populația generală), ceea ce ar putea sugera o posibilă legătură între cele două afecțiuni, chiar dacă nu cauzală. Tot o frecvență mai mare a DSIgA decât cea așteptată s-a constatat și într-un studiu ulterior realizat pe 285 de copii investigați pentru *atopie* (Church și Richards, 1978), dintre care 3 prezentau DSIgA, adică o prevalență de 1:95.

Într-un studiu mai recent care a evaluat 127 de pacienți cu DSIgA cu vârste cuprinse între 2 și 67 ani, doar 13% dintre pacienți (procent care nu a fost probabil mai mare decât în populația generală) au prezentat istoric de *alergie* și *astm* (Edwards et al, 2004). Alergia a fost mai frecventă la pacienții mai tineri (vârsta medie 10,5 ani). O investigație efectuată la 126 de copii și adolescenți brazilieni cu DSIgA, a relevat că 48% dintre aceștia prezentau *alergii respiratorii* și *dermatită atopică* (Jacob et al, 2008). Alte studii susțin, de asemenea, un risc crescut de wheezing, hiperreactivitate bronșică prin sensibilizare la acarieni, respectiv *astm* la subiecții ale căror niveluri de IgA sunt scăzute (Lúdvíksson et al, 1992; Papadopoulou et al, 2005; Sandin et al, 2011). Unii autori afirmă chiar o legătură semnificativă statistic între DSIgA și *severitatea bolilor alergice* la o cohortă de 179 copii din Islanda cu

vârste între 18 și 23 de luni (Lúdvíksson et al, 1992).

Un studiu prospectiv efectuat în Suedia pe 2423 de copii, dintre care 14 au fost diagnosticați cu DSIgA, arată că aceștia au avut un risc de *alergie alimentară* la vârsta de patru ani semnificativ mai mare comparativ cu copiii cu niveluri normale ale IgA (Janzi et al, 2009).

Tot un raport recent, în care statusul alergic a fost evaluat clinic și prin testare cutanată alergologică *prick* la alergene comune de mediu, a relevat faptul că manifestările alergice, inclusiv *astmul, dermatita atopică, rinita / conjunctivita alergică, urticaria, alergiile medicamentoase și alimentare* s-au observat la 84% dintre pacienți DSIgA (intervalul de vârstă 4-32 ani) (Aghamohammadi et al, 2009). Frecvența crescută a *alergiei la medicamente* și a *dermatitei de contact alergice* a fost sugerată chiar în publicații mai vechi pentru pacienții cu imuno-deficiențe primare ale limfocitelor B (Rosen, 1987).

Un aspect important îl constituie faptul că la 40,5% dintre pacienți, manifestările alergice reprezintă simptomele pentru care pacientul se prezintă la medic. Se apreciază că 25% dintre pacienții cu DSIgA sunt depistați cu ocazia *consulturilor alergologice* (Cunningham- Rundles, 2001).

Mai mult, pacienții cu DSIgA au un un risc de 10-20 ori mai mare de *boală celiacă*, și cel puțin 2,6% dintre pacienții cu boală celiacă prezintă DSIgA (Cataldo et al, 1998). La acești pacienți, diagnosticul serologic al bolii celiace poate fi dificil, deoarece metodele de imunoanaliză bazate pe IgA sunt de obicei negative, iar testele IgG specifice nu sunt suficiente de fiabile. Nu trebuie totuși neglijat faptul că sunt posibile rezultate pozitive la testele pentru IgA anti-transglutaminază și IgA anti-endomisium (Valletta et al, 2011).

În final, se impune menționarea asocierii DSIgA cu *anafilaxia posttransfuzională*. Peste 20% dintre subiecții cu DSIgA prezintă anticorpi anti-IgA, de cele mai multe ori fără să existe un istoric de transfuzie de produse din sânge (Chandran et al, 2006; Marwaha, 2006; Vorechovský et al, 1999). Prevalența anticorpilor anti-IgA pare să fie mai mică la chinezi, atingând doar 14.3% (Feng et al, 2011).

Acești anticorpi sunt de cele mai multe ori de tip IgG sau IgM, dar uneori pot fi de tip IgE. În cazul contactului cu produse din sânge cu conținut normal de IgA (>5 mg/dL), acești pacienți pot dezvolta reacții de tip anafilactic, riscul estimat fiind de 1:20000 – 1:47000 (Steel et al, 2010).

Astfel, cazurilor simptomatice de DSIgA care necesită tratament de substituție cu Ig, le pot fi

administrare doar de la donatori cu DSIgA, pentru evitarea acestor reacții.

Lipsa anticorpilor anti-IgA datorită lipsei unui eveniment sensibilizant în antecedente nu elimină riscul apariției lor ulterioare, după contactul cu produse cu IgA. Astfel, testarea pentru anticorpi anti-IgA ar trebui repetată înainte de fiecare transfuzie efectuată unui pacient cu DSIgA.

Mai mult, aceasta ar putea sugera că adevărata prevalență a potențialului de sensibilizare la IgA, cu producerea de anticorpi anti-IgA, este mult mai mare decât cel aflat din studiile pe donatori de sânge sănătoși (care probabil nu au primit niciodată transfuzii, pentru a putea să fi fost sensibilizați). Astfel, un studiu american a găsit o prevalență de 76.3% a anticorpilor anti-IgA la pacienții cu DSIgA investigați pentru reacții anafilactice posttransfuzionale (Sandler et al, 1995).

Au fost descrise și reacții anafilactice la concentrat de complex protrombinic în caz de DSIgA cu anticorpi anti-IgA și antecedente de reacții anafilactice la alte produse din sânge (Chowdary et al, 2010).

Așadar, pentru că anti-IgA poate provoca reacții anafilactice posttransfuzionale la pacienții cu DSIgA, testarea IgG anti-IgA este utilă pentru identificarea persoanelor la risc (Rumilla et al, 2009).

## CONCLUZII

Dat fiind rolul important jucat de IgA la nivelul barierelor epiteliale, DSIgA ar putea fi un factor implicat în declanșarea și evoluția bolilor alergice.

Deși în literatura de specialitate există puține date privind asocierea acestor afecțiuni, alergiile respiratorii și dermatita atopică par a fi mai frecvente la pacienții cu DSIgA. Unele studii susțin chiar un efect agravant al DSIgA în aceste boli. Nu trebuie neglijată asocierea DSIgA cu boala celiacă și reacțiile anafilactice posttransfuzionale.

Manifestările alergice pot fi cele care determină pacientul să se prezinte la medic, de aceea un procent important din DSIgA este depistat cu ocazia consulturilor alergologice.

Sunt necesare studii suplimentare, pe loturi semnificative de pacienți cu boli alergice, pentru clarificarea rolului IgA și al DSIgA în alergice.

## Mulțumiri

Lucrarea a fost realizată cu sprijinul financiar al Fondului Social European, prin POSDRU 2007-2013, în cadrul proiectului POSDRU/6/1.5/S/17, „O dimensiune europeană a studiilor doctorale (ODEUS)“.

## Selective IgA deficiency and allergic diseases

Alexis-Virgil Cochino, MD<sup>1</sup>; Florin-Dan Popescu, MD, PhD<sup>2</sup>;  
Ioan Gherghina, MD, PhD<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>“Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest

<sup>2</sup>Allergology Department, “Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy,  
Bucharest

<sup>3</sup>“A. Rusescu” Institute for Mother and Child Care, Bucharest

### ABSTRACT

**Objectives.** Review of literature data on the association of DSIgA with allergic diseases.

**Materials and methods.** We studied PubMed medical database, and from a total of 99 articles published between 1973-2011 20 articles were selected as being significant for the association.

**Results.** The first studies on this association goes back over 35 years. Studies published during this time cite association with asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis/conjunctivitis, urticaria, drug and food allergies and transfusion anaphylaxis. Sometimes, the relationship between allergic diseases and DSIgA can be bidirectional, as in allergic rhinitis or atopic dermatitis. Sometimes DSIgA can even represent an aggravating factor in allergic disease.

**Conclusions.** Although the literature offers few data on the association of these diseases, respiratory allergies and atopic dermatitis appear to be more common in patients with DSIgA. Some studies even claim DSIgA aggravating effect in these diseases. Association with celiac disease and transfusion anaphylaxis should not be neglected. Allergic manifestations may be those that determine the patient to the doctor, so a significant percentage of DSIgA is detected during allergology appointments.

**Key words:** immunodeficiency, selective IgA deficiency, allergy, asthma, atopic dermatitis

### INTRODUCTION

The terminology for allergic diseases proposed by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology has been revised by the World Allergy Organization, which recommends a global nomenclature to the allergic diseases (Johansson et al, 2004). Allergy is defined as a hypersensitivity reaction initiated by immunological mechanisms. It may be mediated by antibodies or immune cells. In most cases the antibody typically responsible for allergic reactions belong to the IgE isotype and, for these individuals, IgE mediated allergy is the correct term. Atopy is the personal and / or family predisposition to become sensitized and produce IgE antibodies in response to exposure to common environmental allergens and thus develop typical symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis or eczema. In non-IgE mediated allergy immunopathogeny may involve IgG antibodies (e.g., post-transfusion anaphylaxis in patients with IgA deficiency) or T lymphocytes (allergic contact dermatitis).

Based on the importance of the way that allergens take contact with the immune system in triggering immune-mediated hypersensitivity reactions and the role of mucosal sIgA, there was a constant concern for understanding possible links between the pathogenic selective IgA deficiency (IgAD) and allergic diseases.

### OBJECTIVES

Review of the literature data on the association of IgAD with allergic diseases. IgAD is defined by very low serum levels of IgA (<0.05 to 0.07 g / L) in patients older than 4 years, with normal serum levels of IgG and IgM.

### MATERIALS AND METHODS

PubMed medical database was searched using the keywords string (((((((allergy [Title / Abstract]) OR allergic disease [Title / Abstract]) OR allergic diseases [Title / Abstract]) OR asthma [Title / Abstract]) OR allergic rhinitis [Title / Abstract]) OR atopic dermatitis [Title / Abstract]) OR anaphylaxis [Title / Abstract]) AND IgA deficiency [Title / Abstract] and, from a total of 99 articles published in the 1973-2011 period, the authors selected 20 articles significant for this association.

### RESULTS AND DISCUSSION

The first published studies on this topic dates back more than 35 years, but we can not say that data are abundant or that they have clarified the link between IgAD and allergic diseases. Some studies have not shown a clear causal relationship between low levels of IgA and increased IgE (Kanok et al, 1978, Taylor et al, 1982). An increase of IgA and

sIgA was found in patients with atopic dermatitis without IgAD, interpreted as an effect of increased antigenic stimulation due to increased barrier defect in this disorder (Voltz et al, 1998). Moreover, changes in the nasal epithelium of allergic rhinitis with sensitization to pollens may affect the ability of producing sIgA, which leads to worse barrier deficit at this level, with increased allergenes uptake and worsening of allergic phenomena, creating a vicious circle (Glück and Gebbers, 2000). In addition, in patients with asthma and normal IgA, this immunoglobulin may play a role in the pathogenesis of airway responsiveness by activating eosinophils, demonstrated *in vitro* and highlighted also by the relationship between local IgA and eosinophilic cationic protein in the late phase of asthma (Pilette et al, 2004).

In the past it was considered that some patients with IgAD produce IgE in large quantities, while others do not react similarly, with increased risk of infections (Michel et al, 1976), thus suggesting that in some patients the mechanism that compensates IgAD, so that the risk of infection is not significantly increased, is an would increase with possible anti-infective effects, but at the cost of increased inflammation. This hypothesis was not confirmed on the basis of available scientific literature.

Although IgAD was associated with an increased frequency of allergies, recurrent infections and autoimmune diseases, a significant proportion of patients are asymptomatic. In the absence of IgA, there is an amplification of IgG subclasses that function as natural autoantibodies against phosphorylcholine. IgG against lipopolysaccharides, C-reactive protein and IgA were detected in IgAD. Patients with autoimmune diseases and IgAD have a significantly higher IgG reactivity against pro-inflammatory molecules such as cardiolipin, oxidized low density lipoproteins and phosphatidylserine. Natural IgG antibodies against phosphorylcholine may represent a compensatory mechanism of defense against infection and inflammation control, which could explain the asymptomatic status of many IgAD patients (Fusaro et al, 2010).

Reported frequency of the allergies varies according to the definitions of IgAD and immunological hypersensitivity and also due to assessment methods. In early publications, atopy was reported in 58% of children, adolescents and adults with IgAD (Buckley, 1975). Other authors have argued on the basis of studied patients (50 with IgAD, 21 with normal IgA) that there appears to be no causal link with asthma, but there could be one with atopic dermatitis, although not statistically significant (Brasher and Bourland, 1975).

Another study in the same period, on a similar number of subjects with asthma (69 patients), revealed 11 cases of IgAD (Saha et al, 1975), ie a prevalence of approximately 1:6 (higher than the one in the general population), which might suggest a possible link between the two conditions, even if not causal. A IgAD frequency also higher than expected was found in a subsequent study conducted on 285 children investigated for atopy (Church and Richards, 1978), of which 3 had IgAD, i.e. a prevalence of 1:95.

In a recent study that evaluated 127 patients with IgAD aged 2 to 67 years, only 13% of patients (percentage was probably not higher than in the general population) had a history of allergy and asthma (Edwards et al, 2004). Allergy was more common in younger patients (mean age 10.5 years). An investigation carried out in 126 Brazilian children and adolescents with IgAD, revealed that 48% of them had respiratory allergies and atopic dermatitis (Jacob et al, 2008). Other studies also support an increased risk of wheezing, bronchial hyperreactivity with mite sensitization, and asthma in subjects whose IgA levels are low (Lúdvíksson et al, 1992; Papadopoulou et al, 2005, Sandin et al, 2011). Some authors have observed an even statistically significant relation between severity of allergic diseases and IgAD, in a cohort of 179 children from Iceland aged 18 to 23 months (Lúdvíksson et al, 1992).

A prospective study conducted in Sweden in 2423 children, of whom 14 were diagnosed with IgAD, showed that these patients had a risk of food allergy at the age of four significantly higher compared with children with normal levels of IgA (Janzi et al, 2009).

Another recent report, who evaluated the allergic status clinically and by prick skin testing to common environmental allergens revealed that allergic manifestations, including asthma, atopic dermatitis, rhinitis / allergic conjunctivitis, urticaria, drug and food allergies were observed in 84% of patients IgAD (age range 4-32 years) (Aghamohammadi et al, 2009). Increased frequency of drug allergy and allergic contact dermatitis in patients with primary immunodeficiencies of B lymphocytes was suggested even in earlier publications (Rosen, 1987).

An important aspect is the fact that in 40.5% of patients, allergic manifestations are the symptoms that determine the patient to present to the doctor. It is estimated that 25% of patients with IgAD are discovered on allergology appointments (Cunningham-Rundles, 2001).

Furthermore, IgAD patients have a 10-20 times higher risk for celiac disease, and at least 2.6% of patients with celiac disease have IgAD (Cataldo et al, 1998). In these patients, serological diagnosis of celiac disease can be difficult because regular immunoassays based on IgA are usually negative, and IgG specific tests are not reliable enough. It must not be neglected though, that positive results are possible in tests for anti-transglutaminase IgA and anti-endomisium IgA antibodies (Valletta et al, 2011).

Finally, a mention must be made on the IgAD association with transfusion anaphylaxis. Over 20% of subjects with IgAD present anti-IgA antibodies, most of the times without any history of transfusion of blood products (Chandran et al, 2006; Marwaha, 2006; Vorechovský et al, 1999). The prevalence of IgA antibodies appears to be lower in China, reaching only 14.3% (Feng et al, 2011).

These antibodies are often IgG or IgM type, but sometimes can be IgE. In case of contact with blood products containing normal IgA (>5 mg/dL), these patients may develop anaphylactic reactions, with an estimated risk of 1:20000 – 1:47000 (Steel et al, 2010).

Thus, IgAD symptomatic cases requiring Ig replacement therapy, may be given only products obtained from donors with IgAD, in order to avoid these reactions.

Lack of anti-IgA sensitization due to the lack of an event in history does not eliminate the risk of their subsequent apparition, after contact with IgA. Thus, anti-IgA testing should be repeated before each transfusion made to a patient with IgAD.

Moreover, it could suggest that the true prevalence of potential sensitization to IgA, with anti-IgA antibody production, is much higher than that found in studies on healthy blood donors (who probably never received transfusions to may have

been sensitized). Thus, an American study found a prevalence of 76.3% of anti-IgA antibodies in IgAD patients investigated for anaphylactic transfusion reactions (Sandler et al, 1995).

Anaphylactic reactions have also been described to prothrombin complex concentrate in IgAD patients with IgA antibodies and a history of anaphylactic reactions to other blood products (Chowdary et al, 2010).

Thus, because anti-IgA transfusion can cause anaphylactic reactions in patients with IgAD, IgG anti-IgA testing is useful for identifying persons at risk (Rumilla et al, 2009).

## CONCLUSIONS

Given the important role played by IgA in the epithelial barrier, IgAD could be a factor involved in initiation and development of allergic diseases.

Although there is little literature data on the association of these diseases, respiratory allergies and atopic dermatitis appear to be more common in patients with IgAD. Some studies even claim IgAD aggravating effect in these diseases. It should not be neglected IgAD association with celiac disease and transfusion anaphylaxis.

Allergic manifestations may be those that cause the patient to present to the doctor, so that a significant percentage of IgAD are diagnosed at allergology appointments.

Further studies are needed on significant groups of patients with allergic diseases, to clarify the role of IgA and IgAD in allergy.

## Acknowledgements

This work was made with financial support from the European Social Fund through POSDRU 2007-2013, POSDRU/6/1.5/S/17 project “A European dimension to doctoral studies (ODE-US)”.

## REFERENCES

1. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009; 29(1): 130-6.
2. Brasher GW, Bourland PD. The role of IgA in the pathogenesis of atopy. *Ann Allergy.* 1975; 34(3): 137-40.
3. Buckley RH. Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975; 11(1): 134-42.
4. Cataldo F, Marino V, Ventura A et al. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. *Gut.* 1998; 42: 362-5.
5. Chandran S, Khetan D, Chaudhary R et al. Low prevalence of IgA deficiency in north Indian population. *Indian J Med Res.* 2006; 123(5): 653-6.
6. Church JA, Richards W. Routine laboratory determinations in pediatric allergic disease. *Ann Allergy.* 1978; 41(3): 136-9.
7. Chowdary P, Nair D, Davies N et al. Anaphylactic reaction with prothrombin complex concentrate in a patient with IgA deficiency and anti-IgA antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010; 21(8): 764-5.
8. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001; 21(5): 303-9.
9. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. *Clin Immunol.* 2004; 111(1): 93-7.
10. Feng ML, Zhao YL, Shen T et al. Prevalence of immunoglobulin A deficiency in Chinese blood donors and evaluation of anaphylactic transfusion reaction risk. *Transfus Med.* 2011. doi: 10.1111/j.1365-3148.2011.01082.x.
11. Fusaro AE, Fahl K, Cardoso EC et al. Profile of autoantibodies against phosphorylcholine and cross-reactivity to oxidation-specific neoantigens

- in selective IgA deficiency with or without autoimmune diseases. *J Clin Immunol.* 2010; 30(6): 872-80.
12. **Glück U, Gebbers J.** Epithelial changes in seasonal allergic rhinitis throughout the year: evidence of coexistent air pollution and local secretory IgA deficiency? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2000; 62(2): 68-75.
  13. **Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K et al.** Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol.* 2008; 28 Suppl 1: S56-61.
  14. **Janzi M, Kull I, Sjöberg R et al.** Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009; 133(1): 78-85.
  15. **Johansson SG, Bieber T, Dahl R et al.** Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5): 832-6.
  16. **Kanok JM, Steinberg P, Cassidy JT et al.** Serum IgE levels in patients with selective IgA deficiency. *Ann Allergy.* 1978; 41(4): 22-3.
  17. **Lúdviksson BR, Eiríksson TH, Ardal B et al.** Correlation between serum immunoglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. *J Pediatr.* 1992; 121(1): 23-7.
  18. **Marwaha N.** IgA deficiency: Implications for transfusion. *Indian J Med Res.* 2006; 123(5): 591-2.
  19. **Michel FB, Guendon R, Guerrero AJ.** Serum IgE in patients suffering from IgA deficiency with or without atopy. *Nouv Presse Med.* 1976; 5(29): 1811-4.
  20. **Papadopoulou A, Mermiri D, Taousani S et al.** Bronchial hyper-responsiveness in selective IgA deficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16(6): 495-500.
  21. **Pilette C, Durham SR, Vaerman JP, Sibille Y.** Mucosal immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a role for immunoglobulin A? *Proc Am Thorac Soc.* 2004; 1(2): 125-35.
  22. **Rosen FS.** Autoimmunity and immunodeficiency disease. *Ciba Found Symp.* 1987; 129: 135-48.
  23. **Rumilla KM, Winters JL, Peterman JM, Jedynak EA, Homburger HA.** Development and validation of a fluorescent microsphere immunoassay for anti-IgA. *Immunohematology.* 2009; 25(1): 24-8.
  24. **Saha K, Kulpati DD, Padmini R et al.** A study of serum immunoglobulins including IgE and reaginic antibodies in patients with bronchial asthma in relation to the spectrum of the disease. *Clin Allergy.* 1975 Sep;5(3):339-49.
  25. **Sandin A, Björkstén B, Böttcher MF et al.** High salivary secretory IgA antibody levels are associated with less late-onset wheezing in IgE-sensitized infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011 Feb 20. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01106.x.
  26. **Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R.** IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfus Med Rev.* 1995; 9(1): 1-8.
  27. **Steel C, Vaida S, Mets B.** Case report: massive blood transfusion in a patient with immunoglobulin a deficiency undergoing cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2010; 110(4): 1088-90.
  28. **Taylor B, Fergusson DM, Mahoney GN et al.** Specific IgA and IgE in childhood asthma, eczema and food allergy. *Clin Allergy.* 1982; 12(5): 499-505.
  29. **Valletta E, Fornaro M, Pecori S, Zanoni G.** Selective immunoglobulin A deficiency and celiac disease: let's give serology a chance. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011; 21(3): 242-4.
  30. **Voltz JM, Molé C, Aubin F, Gibey R et al.** Serum and salivary immunoglobulins A in atopic dermatitis. Prospective and comparative case control study. *Ann Dermatol Venerol.* 1998; 125(2): 100-4.
  31. **Vorechovský I, Webster AD, Plebani A, Hammarström L.** Genetic linkage of IgA deficiency to the major histocompatibility complex: evidence for allele segregation distortion, parent-of-origin penetrance differences, and the role of anti-IgA antibodies in disease predisposition. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(4): 1096-109.