



## Araştırma/Research

### Atopik Hastalık Tanısıyla Takipli Hastalarda İmmünglobülin A Eksikliği İnsidansı

Mehmet TEKİN<sup>1</sup>, Selçuk UZUNER<sup>2</sup>, Hasan ÖNAL<sup>3</sup>, Rengin ŞİRANECİ<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

<sup>2</sup> Bezmialem Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### ÖZ

**Amaç:** İmmünglobülin A eksikliği ile atopik hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemek.

**Materiyal ve metod:** Atopik hastalık tanılı 68'i erkek, 35'i kız toplam 103 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, atopik hastalık tanıları, eşlik eden hastalıkları, ailede atopi öyküsü, gaytada parazit testi, deri prick testi sonuçları, immünglobülin A, G, M, E ve eozinofil düzeyleri kaydedildi. İmmünglobülin düzeyleri nephelometrik yöntemle ölçüldü. Üç hasta, IgM ve/veya IgG düzeyleri yaşa göre düşük bulunduğu için çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Atopik hastalık tanısıyla takip edilen hastaların 7'sinde IgA düzeyleri yaşa göre düşük bulunurken sadece 1 hastada 5mg/dl'nin altında bulundu. Selektif IgA eksikliği sıklığı hasta grubumuzda %1 olarak hesaplandı. IgA eksikliği bulunan hastaların tümü erkekti ve cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.043). IgA düzeyi düşük olanlarla normal olanlar arasında ailede atopi öyküsü açısından fark saptanmadı (p=0.34). IgA eksikliği bulunan hastaların tümünde astım öyküsü vardı ancak diğer atopik hastalıklar yoktu. IgA eksikliği bulunanlar ile normal sınırlarda olan atopik hastaların eozinofil ve IgE düzeyleri arasında fark saptanmadı.

**Sonuç:** Atopik hastalarda IgA eksikliği sıklığının genel popülasyonda görülen Selektif IgA eksikliği sıklığından farklı olmadığını, bu nedenle de atopik hastalıklar ile IgA eksikliği arasında doğrudan bir ilişki olmadığını düşünüyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Atopik hastalıklar, Çocukluk, IgA eksikliği,

#### Yazışmadan Sorumlu Yazar

**Mehmet Tekin**

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı,  
Tel : +90 532 7699846

Email: [drmettekin@hotmail.com](mailto:drmettekin@hotmail.com)

**Geliş Tarihi:** 13.11.2017

**Kabul Tarihi:** 22.11.2017

---

## The Incidence of Immunoglobulin A Deficiency in Atopic Patients

### Summary

**Aim:** To investigate the association between Immunoglobulin A deficiency and atopic diseases.

**Material and methods:** In this study, 68 male and 35 female totally 103 patients diagnosed atopic disease were analyzed retrospectively. Age, gender, type of atopic diseases, concomitant diseases, family history of atopy, stool parasite test, prick test results, immunoglobulin A, G, M, E and eosinophil levels were recorded. Immunoglobulin levels measured by nephelometric method. Three patients, IgM and / or IgG levels which were low by age, were excluded from the study.

**Results:** Although IgA levels were low in 7 patients, only in one patient it was under 5mg/dl. The incidence of Selective IgA deficiency in our patient group was calculated as 1%. All of the patients were male with IgA deficiency and there was statistically significant difference between genders ( $p = 0043$ ). According to family history of atopic disease there was no significant difference between patients with normal levels of IgA and patients with IgA deficiency ( $p = 0.34$ ). In all patients with IgA deficiency had a history of asthma but no any other atopic diseases. According to the eosinophil and IgE levels, there was no difference between patients with normal levels of IgA and patients with IgA deficiency.

**Conclusion:** In this study, the prevalence of IgA deficiency in atopic patients is not different compared to the general population, and therefore we think there is not a direct correlation between IgA deficiency and atopic diseases.

**Key words:** Atopic diseases; Childhood; IgA deficiency

## Giriş

Çağımızda alerji, kronik hastalıklara yol açan faktörler içinde giderek ön sıralarda yer almaktadır. Bugün batı dünyasında kronik hastalıklar arasında alerjik bozukluklar ilk sıralarda yer almaktadır (1,2,3). Astım, çocukluk çağı hastalıkları arasında en çok okula devamsızlık nedeni olan kronik hastalıktır (4). İmmünglobülin E (IgE) yüksekliği ve atopik dermatit birlikteliği gibi nadir bazı tek gen hastalıkları bildirilmekle beraber atopik hastalıkların, multipl genetik yatkınlığın çevresel etmenlerle etkileşimi sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (5,6).

IgE antikorları mast hücreleri tarafından oluşturulan alerjik reaksiyonlarda merkezi rol oynasa da immünglobülin A (IgA) eksikliği olan çocuklarda atopik hastalık sıklığının yüksek olması, IgA için koruyucu bir fonksiyon düşündürmektedir (7). Gecikmiş IgA üretimi matürasyonundan kaynaklanan geçici IgA eksikliğinin de çocukları atopik durumlara maruz bırakabileceği ileri sürülmüştür (8). IgA eksikliği ayrıca artmış üst solunum yolu enfeksiyonları ile de ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, atopik hastalıklar ile IgA eksikliği arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## Materyal ve Metod

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi İnfeksiyon ve Alerji polikliniğinden takipli ve yaşları 2-13 yıl arası değişen 103 atopik hastalık tanılı hasta çalışmaya alındı. Çalışma retrospektif bulgulara dayalı olarak planlandı. Çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların tanıları daha önce Alerji Hastalıkları Uzmanı tarafından konulmuş ve düzenli takiplere çağrılmışlardı.

Hastaların yaş, cinsiyet, atopik hastalık tanıları, eşlik eden hastalıkları, ailede atopi öyküsü, gaytada parazit testi, deri prick testi, immünglobülin A, G, M, E ve eozinofil

düzeyleri incelendi. Deri prick testi standart altı allerjen kullanılarak yapıldı; akarlar (Dermatophagoides Pteronyssinus, Dermatophagoides Farinae), mantarlar (Alternaria, Aspergillus Mix, Cladosporium), epitel ve tüyler (kedi tüyü, köpek tüyü), ağaç polenleri (Betulaceae, Salicaceae, Olea Europea), ot polenleri (Mixture of 5 grasses, Mixture of 12 grasses), hububat polenleri (Mixture of 4 Cereals, Secale Cereale).

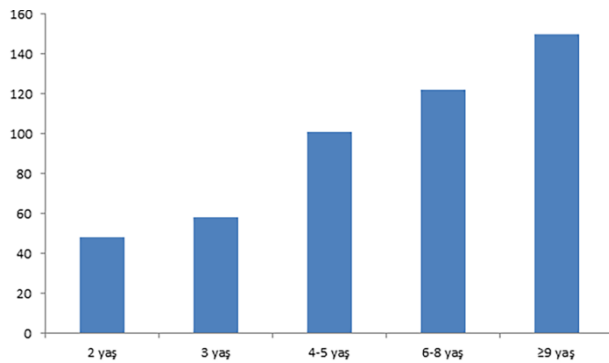
Hastalardan alınan kan örnekleri, aynı hastanenin immünoloji laboratuvarında serumları ayrılarak test yapılana kadar -20°C’de saklandı. N Antisera to Human Immunglobulins (IgG, IgA, IgM, IgE) sistem kiti kullanılarak Behring Nephelometre cihazında nephelometrik yöntemle çalışıldı. Bu yöntem, immüno kimyasal bir reaksiyonla olguların serumlarındaki immünglobülin ile spesifik antikorların antijen-antikor kompleksi oluşturmasına ve bu oluşan kompleksin yoğunluğunun artması ile normalden dağılımının cihaz tarafından otomatik olarak ölçülmesine dayanmaktadır. İmmünglobülin düzeyleri için uluslararası standart değerler kullanıldı. Buna göre serum IgA için yaşa göre normal değerler: 2-5 yaş 14-159 mg/dl, 6-10 yaş 32-326 mg/dl; IgM için normal değerler: 2-8 yaş 43-207 mg/dl, 9-10 yaş 52-242 mg/dl, erişkin 56-352 mg/dl; IgG için normal değerler: 1-5 yaş 345-1236 mg/dl, 6-10 yaş 608-1572 mg/dl, erişkin 639-1349 mg/dl; IgE için normal değerler: erkek 0-230 IU/ml, kadın 0-170 IU/ml olarak kabul edildi. Selektif IgA eksikliği tanısı için 5mg/dl’nin altındaki serum IgA düzeyleri referans olarak kabul edildi.

### **İstatiksel yöntem:**

Çalışmamızda tüm veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Fisher  $X^2$  testi ve Kolmogorov-Smirnov Z testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin analizinde Mann-Whitney U testi uygulandı.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 103 hasta alındı, hastaların 68'i erkek (%66), 35'i kız (%34) idi. Üç hastada IgM ve/veya IgG eksikliği saptandığı için bu hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların 7'sinde serum IgA değerleri Uluslararası Standartlara dayanılarak belirlenen yaşlara göre normal serum IgA değerlerinin altında bulunurken, bunların yalnızca 1 tanesinde IgA değeri 5mg/dl'nin altında saptandı. Buna göre çalışmamıza alınan hastaların % 1' inde Selektif IgA eksikliği saptanmıştır. Hasta kayıtlarına ve ebeveynlerinden alınan anamnezlere dayanılarak hastaların almış olduğu tanılar ve eşlik eden hastalıklar kaydedildi. Buna göre hastaların 86'sı alerjik astım (% 86), 8'i alerjik rinit (%8), 6'sı atopik dermatit (%6) tanlarıyla takip edilmekte idi. Hastaların 40'ında ailede atopi öyküsü mevcut iken 60'ında ailede atopi öyküsü yoktu. Altı hastada akciğer tüberkülozu, 1 hastada gastrit, 1 hastada kronik hepatit B ve 1 hastada ailevi akdeniz ateşi öyküsü vardı. Tablo 1'de hastaların yaş gruplarına göre IgA, IgG, IgM, IgE ve eozinofil düzeyleri ve şekil 1'de yaşa göre serum IgA düzeylerindeki dağılım şematik olarak verilmektedir. Ailesinde atopi öyküsü bulunan hastalar ile atopi bulunmayan hastaların IgA düzeyleri karşılaştırıldığında IgA eksikliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.34). IgA eksikliği bulunan hastaların tümünde tanı alerjik astım idi.



**Şekil 1.** Hastaların yaşa göre IgA düzeylerinin değişimi

**Tablo 1.** Hastaların yaş gruplarına göre immüoglobülin A, G, M, E ve eozinofil düzeyleri

Yaşa göre gruplar		Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Deviasyon
2 yaş (n=2)	IgE	177	1200	688,50	723,37
	Eozinofil	5,4	5,6	5,500	0,141
	IgG	545	1110	827,50	399,52
	IgM	54	144	99,05	63,57
	IgA	36	57	46,30	15,13
3 yaş (n=8)	IgE	135	550	281,13	157,81
	Eozinofil	4,3	13,5	8,288	3,816
	IgG	565	1050	831,75	188,53
	IgM	57	195	108,36	54,60
	IgA	30	124	53,48	34,29
4-5 yaş (n=19)	IgE	111	1200	647,32	389,19
	Eozinofil	3,3	20,0	8,321	4,819
	IgG	467	1280	931,42	232,39
	IgM	53	241	140,14	49,84
	IgA	41	208	95,84	48,06
6-8 yaş (n=33)	IgE	104	2000	530,70	459,40
	Eozinofil	3,8	17,9	7,239	3,816
	IgG	690	2330	1060,79	307,04
	IgM	68	242	127,59	46,86
	IgA	7	297	118,33	66,56
≥9 yaş (n=38)	IgE	107	1300	639,24	400,28
	Eozinofil	3,8	20,6	8,632	4,058
	IgG	837	1940	1275,55	246,51
	IgM	75	318	141,10	53,93
	IgA	7	338	147,35	95,13

Tablo 2’de IgA düzeyleri düşük olan hastaların tanı dağılımlarının karşılaştırılması görülmektedir. IgA eksikliği olan 7 hastada eşlik eden hastalıklar olarak bir hastada sinüzit ve bir hastada obezite mevcut iken, 5 hastada eşlik eden hastalık yoktu. Çalışmaya alınan hastalardan IgA eksikliği bulunmayanlarda cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaz iken, IgA eksikliği bulunan 7 hastanın tümü erkekti ve bu grupta cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel açıdan erkek hastalar lehine anlamlı bir fark vardı (p=0.043).

**Tablo 2.** IgA düzeyi düşük olan hastalar ile normal olan hastaların tanı dağılımlarının karşılaştırılması

	Tanı			Toplam
	Alerjik astım	Alerjik rinit	Atopik dermatit	
<b>IgA düzeyi normal</b>	79	8	6	93
	%91,9	%100	%100	%93,0
<b>IgA düzeyi düşük</b>	7			7
	%8,1			%7,0
<b>Toplam</b>	86	8	6	100

IgA eksikliği olanlar ile IgA eksikliği olmayan hastalar arasında astım sıklığı açısından fark saptanmadı ( $p=0.99$ ).

Tablo 3'te hastalar IgA düzeyi düşük ve normal olan hastalar olarak iki gruba ayrılmış; bu hastalar yaş, eozinofil ve IgE düzeylerine göre karşılaştırılmışlardır. Buna göre iki grup arasında eozinofil ve IgE düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptanmazken (sırasıyla  $p=0.75$  ve  $p=0.34$ ) sadece yaş açısından her iki hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ( $p=0.03$ ). IgA düzeyi düşük olan hastaların yaşları daha ileri bulunmuştur.

**Tablo 3.** IgA düzeyleri ile yaş, eozinofil ve IgE düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu	n	Ortalama	Standart deviasyon	p
<b>Yaş</b>	IgA düzeyi normal	93	7,21	2,75	<b>0,03*</b>
	IgA düzeyi düşük	7	9,71	2,36	
<b>Eozinofil</b>	IgA düzeyi normal	93	8,001	4,117	0,75
	IgA düzeyi düşük	7	8,314	3,753	
<b>IgE</b>	IgA düzeyi normal	93	573,47	419,41	0,34
	IgA düzeyi düşük	7	628,00	395,90	

\* $P<0,05$

## Tartışma

Atopik hastalıklar poligeniktir ve kompleks etyolojik çerçeveye sahiptirler (6,9). IgE antikoru, mast hücreleri tarafından oluşturulan alerjik reaksiyonlarda merkezi rol oynasa da IgA eksikliği olan çocuklarda atopik hastalık sıklığının yüksek olması IgA için koruyucu bir fonksiyon düşündürmektedir (10). Yapılan çalışmalarda, aynı zamanda inflamatuvar uyarıya maruz kalmadıkça yalnız başına aerosol ve inhalasyon yoluyla alınan alerjik maddelerin atopiye yol açmadığı, dolayısıyla atopinin gelişebilmesi için inflamatuvar bir sürecin gerekli olduğu ileri sürülmüştür (11,12,13). Bu deneyden, çocuklarda alerjik duyarlanmanın çoğunlukla ağır bir alerjen maruziyetinin viral enfeksiyonlara rastlamasıyla ortaya çıktığı sonucu çıkarılabilir.

Selektif IgA eksikliği, en yaygın görülen primer immün yetmezlik türü olup ortalama 1/600-800 sıklıkta görülmektedir (14). IgA düzeylerinin erişkindeki değerlere ulaşması ancak 14 yaşlarında gerçekleşebilmektedir. IgA esas itibariyle mukoza sekresyonlarının majör immünglobülinidir ve enfeksiyon etkenlerine karşı geliştirilen lokal savunmadan sorumludur (15). Selektif IgA eksikliği olanlarda sık tekrarlayan enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların sıklığında artış görülmektedir (16). IgA eksikliği bulunan hastalarda atopik hastalık sıklığının arttığını bildiren birçok çalışma bulunmaktadır (10,17,18,19). Dominguez ve ark. selektif IgA eksikliği bulunan 330 çocuk hastanın 15 yıllık takiplerinde tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu, atopik hastalık, otoimmün hastalık ve çölyak hastalığı sıklığında artış gözlendiğini bildirmişlerdir (20). Selektif IgA eksikliği bulunan hastalarda atopik hastalıkların sıklığında artış gözlenmediğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır. Brasher ve ark. IgA eksikliği bulunan 50 hastada yaptıkları çalışmada, benzer şekilde Plebani ve ark. IgA eksikliği bulunan 40 hastada yaptıkları çalışmada IgA eksikliği bulunan hastalarda atopik hastalık sıklığının artmadığını bildirmişlerdir (21,22).



Frick ve ark. çocuklarda ilk 30 ayda atopik hastalıklar ile viral enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında atopik çocuklarda IgA seviyelerinin normalin alt sınırında olduğunu saptamışlardır (23). Ludviksson ve ark. kord kanında IgE düzeyleri yüksek saptanan 179 hastada yaptıkları çalışmada IgA eksikliği bulunan hastalarda atopik hastalıkların IgA düzeyleri normal bulunan hastalara göre daha sık görüldüğünü ve bu sonuçlara dayanılarak atopi sıklığının artmış IgE üretiminden değil, IgA yapımındaki gecikmeden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (24). Urm ve ark. astımlı hastalarda IgA eksikliğinin daha sık görüldüğünü ve bu durumun astımlı hastaların neden bakteriyel enfeksiyonlara daha yatkın olduğunu açıkladığını bildirmişlerdir (25). Voltz ve ark. ise atopik hastalığı bulunan 46 hastada yaptıkları bir çalışmada, bizim çalışmamızda da kullandığımız nephelometrik yöntemle saptanan serum IgA düzeyleri arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (26). Benzer şekilde Taylor ve ark. tarafından 250 astımlı çocukta yapılan çalışmada IgA eksikliği ile astım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (27).

Bizim çalışmamızda atopik hastalık öyküsü bulunan 103 çocuk hastanın immünglobülin düzeyleri incelenmiş, IgM ve/veya IgG eksikliği bulunan 3 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya alınan 100 atopik hastanın 7'sinde IgA düzeyleri yaşa uyumlu standart değerlerin altında bulunmuş ancak yalnızca bir tanesinde IgA düzeyi 5mg/dl'nin altında saptanmıştır. Selektif IgA eksikliğinin toplumdaki sıklığı 1/600-800 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, atopik hastalığı bulunan hastalardaki Selektif IgA eksikliği sıklığında genel topluma göre bir artış olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca IgA eksikliği olanlar ile normal IgA düzeyi bulunan hastaların IgE ve eozinofil düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuç, atopik hastalık bulunanlarda IgA eksikliği sıklığında artış gözlenmediğini bildiren yayınlarla uyumlu görünmektedir. Öte yandan çalışmaya aldığımız

hasta sayısı toplum örnekleme açısından yetersiz olduğundan daha büyük sayıda hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

***Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.***

## **Kaynaklar**

1. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy* 1995;25:815-9.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
3. Kim HY, Kwon EB, Baek JH, Shin YH, Yum HY, Jee HM, Yoon JW, Han MY. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children. *Korean J Pediatr* 2013;56(8):338-42.
4. Borrego LM, César M, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto JE. Prevalence of asthma in a Portuguese countryside town: repercussions on absenteeism and self-concept. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33(2):93-9.
5. Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, Kanno Y, Spalding C, Elloumi HZ, Paulson ML, Davis J, Hsu A, Asher AI, O'Shea J, Holland SM, Paul WE, Douek DC. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008;452(7188):773-6.
6. Skadhauge LR, Christensen K, Kyvik KO, Sigsgaard T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11,688 Danish twin pairs. *Eur Respir J* 1999;13(1):8-14.
7. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, Parvaneh N, Abolhassani H, Pourpak Z, Moin M. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol* 2009;29(1):130-6.
8. Taylor B, Norman AP, Orgel HA, Stokes CR, Turner MW, Soothill JF. Transient IgA deficiency and pathogenesis of infantile atopy. *Lancet* 1973;2(7821):111-3.
9. Illi S, Weber J, Zutavern A, Genuneit J, Schierl R, Strunz-Lehner C, von Mutius E. Perinatal influences on the development of asthma and atopy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(2):132-139.
10. Artaç H, Keleş S, Karagöl C, Göktürk B, Reisli İ. İmmünglobulin A eksikliğinde atopi ve allerjik hastalıklar(Atopy and allergic diseases in immunoglobulin A deficiency). *Asthma Allergy Immunol* 2012;10:25-30.
11. Bazin H, Pauwels R. IgE and IgG2a isotypes in the rat. *Progr Allergy* 1982;32:52-73.

12. Machtinger S, Moss R. Cow's milk allergy in breast-fed infants: the role of allergen and maternal secretory IgA antibody. *Allergy Clin Immunol* 1986;77:341-47.
13. Buse WW. The relationship between viral infections and onset of allergic disease and asthma. *Clin and Exp Allergy* 1989;19:1-9.
14. Gathmann B, Binder N, Ehl S, Kindle G; ESID Registry Working Party. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol* 2012;167(3):479-91.
15. Tomasi TB. The discovery secretory IgA and mucosal immune system. *Immunol Today* 1992;13:416-18.
16. Mietens C. Selective IgA deficiency. *Clin Paediatr* 1983;195(6):385-87.
17. Kaufman HS, Hodds JR. Immunglobulin deficiencies in an atopic population. *Lancet* 1970;2:1061-63.
18. Hobbs JR. IgA as a safer form of antibody response. *Protides in Biological Fluids* 1978;25:865-72.
19. Östergaard PAA. Clinical and immunological features of transient IgA deficiency in children. *Clin Exp Immunol* 1980;40:561-65.
20. Domínguez O, Giner MT, Alsina L, Martín MA, Lozano J, Plaza AM. [Clinical phenotypes associated with selective IgA deficiency: a review of 330 cases and a proposed follow-up protocol]. *An Pediatr (Barc)* 2012;76(5):261-7.
21. Brasher GW, Bourland PD. The role of IgA in the pathogenesis of atopy. *Ann Allergy* 1975;34(3):137-40.
22. Plebani A, Monafo V, Ugazio AG, Monti C, Avanzini MA, Massimi P. Comparison of the frequency of atopic disease in children with severe and partial IgA deficiency. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82(3-4):485-86.
23. Frick OL, German DF, Mills J. Development of allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:228-41.
24. Ludviksson BR, Eiriksson TH, Ardal B, Sigfusson A, Valdimarsson H. Correlation between serum immunglobulin A concentrations and allergic manifestations in infants. *J Pediatric* 1992;121(1):23-27.
25. Urm SH, Yun HD, Fenta YA, Yoo KH, Abraham RS, Hagan J, Juhn YJ. Asthma and risk of selective IgA deficiency or common variable immunodeficiency: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc* 2013;88(8):813-21.
26. Voltz JM, Mole C, Aubin F, Gibey R, Faivre B. Serum and salivary immunglobulins A in atopic dermatitis. Prospective and comparative case control study. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(2):100-104.
27. Taylor B, Fergusson DM, Mahoney GN. Specific IgA and IgE in childhood asthma, eczema and food allergy. *Clin Allergy* 1982;12(5):499-505.