

NEOPLASIA GÁSTRICA ASSOCIADA A DÉFICE DE IgA

Importância da Multidisciplinaridade de Cuidados

I. BRANCO, F. BRUTO DA COSTA, A. RODRIGUES, F. ROCHA PIRES, M.A. PORTUGAL, M. DIAZ GONÇALVES

Serviço de Imuno-Hemoterapia. Serviço de Patologia Cirúrgica. Serviço de Patologia Clínica. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam um caso pouco frequente de doença maligna do estômago associada a um défice de IgA, em que a estratégia cirúrgica, transfusional e de suporte renal, implicam uma boa coordenação de cuidados pré, intra e pós operatórios com necessidade de articulação de várias especialidades. Descreve-se o caso de uma doente com história clínica de 2 reacções transfusionais anafilactóides graves, a quem foi diagnosticado défice de IgA com provável imunização anti-IgA associado a adenocarcinoma metácrono do estômago e síndrome nefrótica com insuficiência renal. Apontam-se as medidas transfusionais adoptadas, bem como os resultados do estudo familiar, realizado no sentido de despistar o défice e de procurar dador compatível. Realizada a intervenção cirúrgica e depois de um pós-operatório sem incidentes, a doente regressa ao hospital de origem, tendo sido assegurados os cuidados para qualquer eventual emergência. A profilaxia destas reacções potencialmente graves, impõe a um Serviço de Imuno-hemoterapia que se tomem medidas especiais, perante a inexistência de um painel nacional de dadores deficientes em IgA. Este caso alerta-nos para a implementação de um Banco de Sangue de grupos raros e componentes deficientes em IgA destinados a transfusão homo/autóloga.

SUMMARY

Gastric neoplasia associated to IgA deficiency. Importance of multidisciplinary care

We present the case of 55-year old female patient with a rare malignant disease of the stomach associated with IgA deficiency. For its management the surgical, transfusional and renal support strategy required good coordination of pre, intra and post-operative care, and good articulation among the various sub-specialities. The patient experienced two severe anaphylactoid transfusional reactions. Congenital IgA deficiency was detected with probable anti-IgA immunization associated with a metacron adenocarcinoma of the stomach and nephrotic syndrome with renal failure. The transfusion methods utilized are discussed, and the results of the study aimed at detecting a compatible donor, with identical deficit, among family members are presented. In the absence of a national registry of donors with IgA deficiency, the prevention of these potentially dangerous reactions imposes a burden on the Service of Immuno-Hemotherapy to take special measures on its own. This case points out the need to implement a blood bank with rare groups and IgA deficient blood, for homo/autologous transfusions.

INTRODUÇÃO

O défice de IgA, é a imunodeficiência congénita mais comum, apresentando uma incidência de 1:800 a 1:600 (sendo a maioria da população afectada assintomática). Na população atópica a incidência é 2 a 3 vezes superior¹. O aparecimento de anticorpo anti-IgA está descrito em 30 a 40% de casos. Destes, são raros os indivíduos que desen-

volem reacções transfusionais anafilácticas, mesmo com quantidades mínimas de IgA^{1,2}. As causas de imunização descritas na literatura são várias^{1,3}: transfusão, gravidez, amamentação, reacções cruzadas com IgA bovina.

Este défice tem sido associado a uma grande variedade de patologias: alérgicas¹, infecções sinopulmonares recorrentes¹, doenças gastro-intestinais (colite ulcerosa, enterite regional)^{1,4}, doenças auto-imunes^{1,6} e neoplasias¹.

Neste último grupo incluem-se particularmente o reticulossarcoma, os carcinomas do esófago e pulmão, o timoma e a leucemia linfoblástica aguda⁷.

Ocasionalmente tem sido descrito a coexistência de défice de IgA adquirido e transitório com D. Behcet⁸, sarcoidose,⁹ gamapatia monoclonal¹⁰ e mieloma múltiplo¹¹.

Nos doentes deficientes em IgA submetidos a cirurgia é necessário ter especial atenção em relação à prevenção de infecções no período pós-operatório¹².

A correcção accidental de défice grave de IgA alotransplante de medula óssea foi descrita por Kurobane¹³.

O défice adquirido de IgA também tem sido relatado após terapêutica com anticonvulsivantes (fenitoína)^{1,14}, quelantes (penicilamina)¹ sulfasalazina¹⁵.

Estão descritas no défice congénito de IgA duas formas de transmissão: autossómica dominante ou recessiva.

Segundo Stites¹, o défice sérico de IgA está geralmente associado ao défice de IgA secretora.

Nestes doentes, a imunidade celular encontra-se geralmente normal, verificando-se contudo nalguns casos, alterações da função T supressora¹.

A ausência ou défice de IgA inferior a 5mg/dl em doente com reacção transfusional anafiláctica é virtualmente diagnóstica, na medida em que é um défice muito raro e a confirmação diagnóstica pela demonstração de anticorpo específico (anticorpo anti-IgA) é feita apenas em alguns laboratórios especializados^{2,3}.

Descreve-se o caso clínico de uma doente deficiente em IgA com neoplasia gástrica em que foi necessário actuar multidisciplinarmente, no sentido de efectuar terapêutica cirúrgica sob suporte transfusional adequado.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 55 anos de idade, sexo feminino, natural de Arraiolos e residente em Évora. Transferida do Hospital Distrital de Évora (HDE) em 11 de Março de 1992 por:

1. Adenocarcinoma gástrico (biópsia efectuada no HDE em 10/III/92);

2. Síndrome nefrótico;

3. Anemia (Hb-6,1 gr/dl);

4. Necessidade de suporte transfusional adequado à realização de cirurgia electiva na sequência do aparecimento de uma reacção transfusional febril grave não hemolítica a um concentrado de eritrócitos (CE) (7/III/92).

Aparentemente saudável até há 3 meses, altura em que refere aparecimento de astenia e anorexia (não selectiva) sem alteração ponderal; diminuição progressiva do débito urinário (cerca de 500 cc/dia), edemas palpebrais e dos membros, em especial das mãos e pés, com acentuação vespertina. Na mesma data, refere ainda tosse irritativa. Por estes motivos recorre ao seu médico assistente do HDE, tendo sido internada a 2/III/92 por síndrome nefrótica e anemia. Nega a existência de hematemese, melenas, disúria, polaquiúria e hematuria.

No decurso dos estudos efectuados no HDE para esclarecimento da situação clínica, foram realizados os seguintes exames complementares:

Hemograma (9/III/92) — Hb-6,5 gr/dl, Htc-21,2%, GV — 2 730 000/mm³, Leucoc. — 8400/mm³ (N-64%, E-1%,

B-0%, L-30% e M-5%), Plaquetas-380 000/mm³. Anisocitose e hipocromia.

Provas de função renal (9/III/92) — Ureia-221 mg% (VN-10 a 50), Creatinémia-4,59 mg% (V.N—0,5 a 1,10), Na+ -136 mEq/l e K+ -4,5 mEq/l. Proteinúria (24 h) — 1,05 gr.

Proteínas séricas — P. Totais -40 g/L; Albumina -30 g/L.

Urografia e eliminação (19/II/92) Rim esquerdo com diâmetros reduzidos (± 6 cm de comprimento longitudinal). Rim direito sem alterações da árvore excretora com diâmetro e índice córtico-medular normais.

Sem outras alterações.

Endoscopia alta (10/III/92) — Neoplasia gástrica (biópsia), adenocarcinoma do corpo.

Exame radiológico do tórax e electrocardiograma sem alterações.

Para correcção da sua anemia foi-lhe transfundido um concentrado de eritrócitos (CE) a 7/III/92, na sequência da qual surgiu uma reacção transfusional febril não hemolítica com calafrios, dores lombares, precordialgia, cianose e hipotensão. Teste de antiglobulina directo (TAD) e pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) negativos.

Perante a dificuldade de facultar um suporte transfusional adequado, bem como a impossibilidade de se realizarem outros estudos imuno-hematológicos num hospital distrital, é contactado o Hospital de Santa Maria (HSM), serviços de Imuno-Hemoterapia e Patologia Cirúrgica, no sentido de se efectuar o suporte transfusional necessário e ainda o *staging* pré-operatório da neoplasia com vista à intervenção cirúrgica.

A doente é transferida para o HSM no dia 11/III/92, tendo sido internada no Serviço de Patologia Cirúrgica.

Neste mesmo dia (por apresentar à entrada uma hemoglobina de 7 gr/dl), é-lhe transfundida uma unidade de CE desleucocitado com filtro de 3.^a geração. Cerca de 5 minutos depois do início da transfusão (após terem corrido ± 10 ml), surge um quadro de *flushing* facial, cianose, marcada astenia, vômitos, cólicas abdominais, diarreia, opressão torácica, dispneia com tiragem supra esternal e intercostal. A tensão arterial era de 180/110 mmHg, pulso radial de 80 p.p.min e sinais esteto-acústicos de bronco-espasmo. É medicada com soludacortina (1 mg/Kg) com regressão desta sintomatologia. Pouco depois, surgiram ainda febre (38°C) e calafrios, que cederam a terapêutica antipirética com paracetamol. O TAD, a PAI, bem como a pesquisa de hemoglobinúria, foram negativos. Confirmaram-se os grupos ABO e Rh da doente e da unidade transfundida. A repetição de provas de compatibilidade eritrocitária com a unidade transfundida foi negativa. A desidrogenase láctica encontrava-se dentro dos limites da normalidade.

Após a estabilização hemodinâmica optou-se por programar as posteriores transfusões depois de novos estudos imuno-hematológicos.

Devido à existência de insuficiência renal progressiva nos dias seguintes, inicia hemodiálise em esquema de dias alternados.

Antecedentes pessoais — Gesta III Para II, 2 partos eutócicos de termo e um aborto espontâneo.

Hipertensão arterial mal controlada desde há 10 anos (dieta e diuréticos).

Uma intervenção cirúrgica 9 anos antes no Hospital Curry Cabral por destruição parcial de L4-L5, tendo sido realizada a remoção de material caseoso e enxerto ósseo com osso ilíaco (tuberculose óssea), seguida de terapêutica com tuberculostáticos durante 1 ano. Nesta data refere uma reacção transfusional grave (sic).

Sem história clínica de atopia e de infecções sino-pulmonares. Nega diabetes e doenças auto-imunes.

Nega diabetes e doenças cardiovasculares.

Antecedentes familiares — Pai falecido aos 67 anos por neoplasia gástrica.

Mãe aparentemente saudável. Dois irmãos e dois filhos aparentemente saudáveis.

EXAME OBJECTIVO

Doente lúcida, orientada no espaço e no tempo, anictérica. Edemas maleolares. Mucosas descoradas. Peso 37 Kg. TA-180/110 mmHg. Pulso radial 88 p.p.min, rítmico e regular.

Auscultação cardíaca sem alterações.

Auscultação pulmonar com murmúrio vesicular diminuindo na base do hemitórax direito.

Abdómen mole, depressível, indolor, sem massas ou organomegalias palpáveis.

Os exames complementares à entrada revelaram:

1. Hemograma — Hb-7 gr/dl, Htc — 22,7%, aniso e poiquilocitose. Leucócitos-5800/mm³ (N-71%, E-1%, B-0%, L-24% e M-4%). Plaquetas-393 000/mm³.

2. Provas de função renal — Urémia-34,9 mmol/L e creatinémia — 470 mmol/L.

3. Bilirrubina total — 4 mmol/l, AST-11LT, Alt-8U/L; Amilase — 91 U/L.

4. Na+ — 136 mEq/L e K+ — 4,4 mEq/L.

5. Estudo da coagulação — Tempo de protrombina — 12/12,5 seg. e Tempo de Tromboplastina Parcial Activado — 21,3/22,5 seg.

6. Urina tipo II com proteinúria e cilindrúria.

7. Teleradiografia do tórax com derrame pleural de pequenas dimensões na base do hemitórax direito.

8. Electrocardiograma sem alterações.

Exames complementares realizados no decurso do internamento:

Ecografia renal e hepato-bilio-pancreática (13/III/92). Rim direito de dimensões normais. Rim esquerdo de pequenas dimensões com aumento da espessura do parênquima e pequeno quisto.

Sem outras alterações.

Derrame pleural bilateral.

Fígado dimensões normais e sem metástases.

Pâncreas sem lesões.

Rx estômago e duodeno (16/III/92) — Na face anterior da porção distal do corpo gástrico observa-se imagem de subtracção, polilobulada e irregular, em relação com lesão vegetante. Pequenas imagens de subtracção na porção distal da grande curvatura e rigidez com desaparecimento do normal relevo da mucosa do antro gástrico. Fundo gástrico, porção proximal e bulbo duodenal sem lesões.

TAC abdominal (20/III/92) — Estudo realizado sem administração de contraste.

Derrame pleural bilateral sobretudo à direita. Ascite livre de pequeno volume. Fígado, baço e pâncreas sem alterações.

Não se tem a noção segura de compromisso ganglionar, nomeadamente no ligamento gastro-hepático ou na região do hilo hepático.

Mielograma (19/III/92) — Desvio da relação leuco-eritroblástica a favor desta última, com ligeiro desvio esquerdo da curva maturativa. Série granulocítica com aumento dos elementos eosinófilos (10%). Sem atipias.

Pesquisa de anticorpos (19/III/92) (ANA, anti-DNA, anti-células parietais) negativa.

Marcadores tumorais — CEA=1,4 ng/ml (V.N. 3-5); CA 19-9=0 N/ml (VN <37); CA 125=203,3 U/ml (V.N. <35).

Pesquisa de anticorpos lifocitotóxicos e anti-granulocíticos (12/III/92) negativa.

Doseamento de imunoglobulinas por nefelometria (12/III/92) — Hipogamaglobulinémia com défice grave de IgA sérico (indoseável).

Pesquisa de IgA secretória e componente secretor (17/III/92) — Impossibilidade de execução técnica.

Pesquisa de anticorpo anti-IgA (17/III/92) — Impossibilidade de execução técnica.

Estudo das populações linfocitárias com anticorpos monoclonais (17/III/92) — sem alteração.

Estudo de imunoglobulinas de superfície (17/III/92) — IgA negativa, IgG e IgM normais.

Exame bacteriológico da expectoração (17/III/92) Haemophilus influenzae não produtor de β lactamase, sensível a ampicilina, tetraciclina e trimetoprim-sulfametoxazol.

Perante estes dados colocou-se a hipótese diagnóstica de reacção transfusional anafilactóide por provável existência de anticorpo (Ac) sérico anti-IgA em doente com défice grave de IgA (impossibilidade de efectuar pesquisa de anticorpo anti-IgA).

Neste sentido programou-se o seguinte:

1.º Transfusão de CE lavados 6 vezes.

2.º Doseamento de IgA em albumina humana para tratamento da hipoproteinémia.

3.º Estudo de familiares directos com o objectivo de se diagnosticar défice hereditário e de se obter dador deficiente em IgA.

4.º Não transfundir plasma de dador não deficiente em IgA.

Destes estudos, obtivemos os seguintes resultados:

1.º — Pré-operatoriamente transfundiram-se 6 CE lavados, com bom rendimento transfusional, não se tendo verificado a existência de reacções.

2.º — Solução de albumina humana a 20% com IgA indetectável, tendo sido administrada sem incidentes, até subida das proteínas totais séricas.

3.º — Um filho com défice de IgA (Fig. 1), em que se procedeu a três colheitas de plasma de dador único (PDU) pela técnica de plasmaferese (PF) (total de 1800 ml de plasma fresco congelado), utilizando separadores celulares de fluxo contínuo e descontínuo.

A doente foi submetida a intervenção cirúrgica (21/IV/92): efectuou-se uma gastrectomia subtotal, Billroth II (Polya antecólica), não tendo sido necessário suporte transfusional. A opção cirúrgica de gastrectomia sub-total deveu-se à convicção de se tratar de uma cirurgia com intenção curativa, na ausência de invasão regional e metastização macroscópica. O pós operatório decorreu sem complicações.

O exame anato-patológico da peça operatória revelou: 1) tumor na face anterior com 5x2x2 cm, adenocarcinoma bem a moderadamente diferenciado, localizado na mucosa e com invasão focal da *muscularis mucosae*, 2) outro tumor 5x5x2 cm — adenocarcinoma pouco diferenciado com



Fig. 1 — Peça operatória

invasão extensa da submucosa e localizado na face posterior do estômago. Metástases de adenocarcinoma em 4 dos gânglios linfáticos da grande curvatura. Não se identificou invasão venosa.

Continuou o programa de hemodiálise e teve alta a 8/V/92 (59 dias de internamento), sendo referenciada ao Serviço de Nefrologia de HDE.

Elaborámos um cartão tipo para identificação dos portadores de déficit de IgA, com a respectiva história transfusional tendo como objectivo evitar eventuais acidentes transfusionais.

Ficou referenciado o filho portador de déficit de IgA, no sentido de despistar qualquer patologia maligna que se venha a manifestar e vir a integrar um eventual painel de dados.

DISCUSSÃO

No caso clínico descrito, perante a coexistência de carcinoma gástrico, déficit grave de IgA com história de 2 reacções transfusionais anafiláticas e na impossibilidade técnica de determinar a existência de Ac anti-IgA, decidimos actuar como se esta existisse. Pensamos, contudo, que esta atitude transfusional poderá ser adoptada também para os doentes em que ainda não surgiu este aloanticorpo. Neste sentido, procedemos de modo consentâneo com vários autores^{2,3}.

Nestes doentes, os componentes sanguíneos homólogos transfundidos devem ser preferencialmente obtidos a partir de dados deficientes em IgA (D-IgA). Caso contrário, devem ser administrados do seguinte modo (Quadro 1): 1) CE lavados 6 vezes para se remover o máximo possível de plasma. Em aparelhos automatizados, 6 lavagens de uma unidade de sangue total equivalem a uma diluição do plasma de cerca de 3 milhões de vezes²; 2) Pool de Concentrado de Plaquetas Standard (CPS) lavados com solução salina citratada com pH entre 6,5-6,8 após um máximo de 48 horas de armazenamento¹⁶; Pool de CPS lavados e suspensos em soro fisiológico isotónico (0,9%) ou solução de Albumina Humana (SAH) a 4-5%; ou ainda, Concentrados Unitários de Plaquetas (CUP) colhidos por plaqueta-

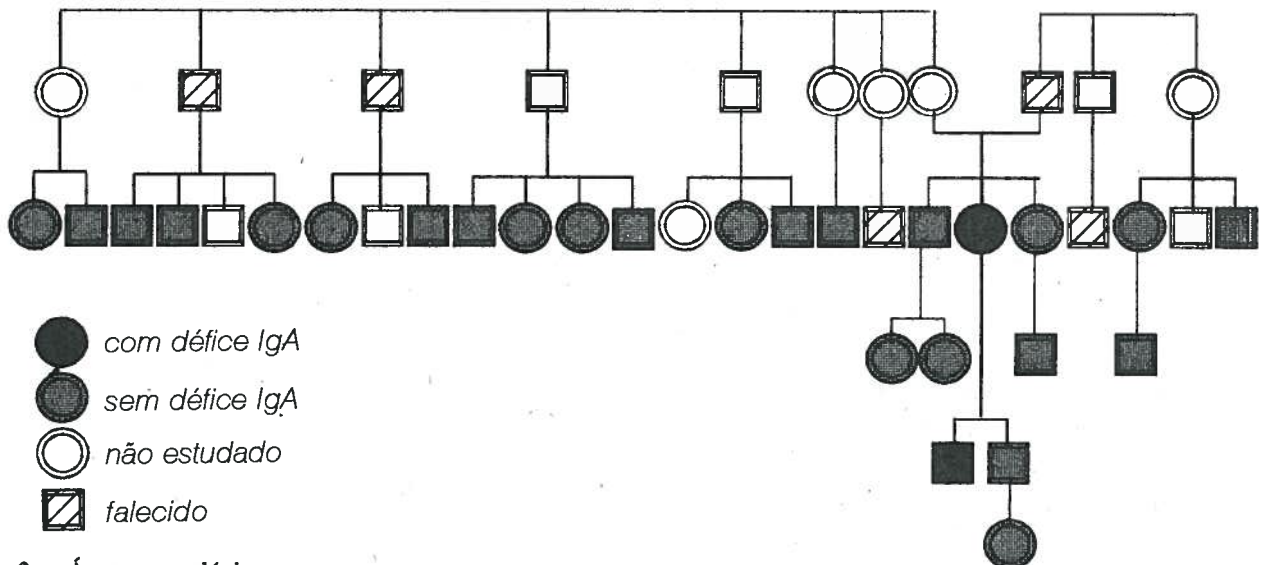


Fig. 2 — Árvore genealógica

QUADRO 1 — Terapêutica transfusional

Transfusão no défice de IgA

Concentrado de eritrócitos*	-De dadores D-IgA -Lavado 6 vezes
Concentrados plaquetas*	-De dadores D-IgA -Lavados -sol. salina citratada c/pH entre 6,5-6,8 -suspensos em salino ou sol. albumina humana 4-5%
Sol. Albumina humana	-CUP -colhido em salino (técnica elutriação)
Comp. Plasmáticos e derivados	-C -níveis IgA indetectáveis -Dadores D-IgA

*Componentes celulares previamente desleucocitados

ferese em salino¹⁷; 3) SAH em que os níveis de IgA, previamente doseados, sejam indetectáveis.

Os componentes plasmáticos, bem como os seus derivados só devem ser administrados se obtidos a partir de dadores D-IgA. Existem contudo, autores^{18,19} que pensam que embora a imunização anti-IgA seja um risco, se poderá justificar a terapêutica com gamaglobulina endovenosa, contendo baixo nível de IgA, em doentes com défice de IgA do tracto respiratório frequentes e doenças autoimunes.

No sentido de se evitar acidentes transfusionais graves deve proceder-se, se possível, a flebotomias prévias, para transfusões autólogas de sangue e derivados durante e/ou após cirurgia electiva. Com este objectivo, pode ainda colher-se do dador D-IgA, e através de técnicas hemaferéticas, CUP e PDU. A criopreservação de CE, CUP, Pool de CPS e PDU destes dadores é um meio adequado para conservar os diferentes componentes destinados a ulterior transfusão auto e/ou homóloga, constituindo assim, o painel de dadores D-IgA.

Segundo um estudo efectuado por Paglieroni et al.²⁰, existe uma subpopulação de dadores D-IgA com excessiva actividade celular T-supressora-IgA, em que se verificou um aumento transitório dos níveis de IgA para níveis não mais considerados deficientes após a 4.^a colheita de PDU por plasmaferese (PF) efectuadas com intervalos de 8 semanas. Comparativamente, no outro grupo de dadores D-IgA sem excessiva actividade celular T-supressora-IgA, bem como no grupo controlo, não surgiu aumento do nível de IgA após o mesmo número de PF. Verificou-se ainda que, no 1.^o grupo de dadores, o nível de IgA diminuiu para os valores basais após a paragem das PF.

Nos doentes com défice grave de IgA é necessário efectuar uma adequada profilaxia das infecções, nomeadamente se submetidos a cirurgia, para assim diminuir eficazmente a taxa de morbilidade e mortalidade pós-operatórias. Este assunto foi amplamente demonstrado por Van Thiel et al.¹², em doentes D-IgA submetidos a transplante hepático, em que o risco pós-operatório de mortalidade por infecções (sépsis e infecções oportunistas) era elevado, surgindo sobretudo no período imediato à cirurgia.

Segundo um estudo efectuado por Cardinale et al.²¹, o grupo de doentes D-IgA sintomáticos (infecções respiratórias frequentes) apresentavam níveis mais elevados de

Ac IgG contra antigénios(Ag) bacterianos e de Ac IgM contra (Ag) bacterianos, virais e alimentares, comparado com os indivíduos D-IgA saudáveis e o grupo controlo, sugerindo a existência de uma desregulação da resposta humoral nestes doentes. Em contraste, os indivíduos D-IgA saudáveis tinham uma avidéz mais elevada de Ac IgM contra Ag virais e alimentares. A avidéz elevada dos Ac nos indivíduos D-IgA pode ser um mecanismo compensatório de defesa do hospedeiro.

A susceptibilidade do gene ou genes para as imunodeficiências IgA isolada ou variável comum parece estar localizada na classe III da região do *Major Histocompatibility Complex (MHC)*, possivelmente entre os genes C4B e C2²².

Parece existir uma elevada prevalência do haplotipo extenso do MHC [HLA-A1, -B8, C4AQO, C4B1, BfS, -DR3] nos indivíduos D-IgA¹²³.

Os autores pretendem salientar a importância da acção conjunta multidisciplinar das várias especialidades envolvidas, necessárias para se efectuar uma adequada terapêutica cirúrgica e transfusional em doentes D-IgA e história de reacção transfusional anafiláctica.

BIBLIOGRAFIA

1. STITES D.P., STOBO J. D., WELLS J. D.: Basic and Clinical Immunology. Appleton & Lange 1987: 325-328.
2. PETZ L. D., SWISHER S. N.: Clinical Practice of Transfusion Medicine. Churchill Livingstone (Second Edition): 722-723.
3. American Association of Blood Banks, Technical Manual 1990: 421-422.
4. COLLIN P., MAKI M., KEYRILAINEN O., HALLSTROM O., REUNALA T., PASTERNAK A.: Selective IgA deficiency and coeliac disease. Scand. J. Gastroenterol. 1992; 27 (S): 367-71.
5. HODGSON H.J.: Immunological aspects of inflammatory bowel diseases of the human gut. Agents-Actions, 1992; Spec. N.º C 27-31.
6. LIBLAU R., FISCHER A.M., SHAPIRO D.E., MOREL E., BACH J.F.: The frequency of selective IgA deficiency in myasthenia gravis. Neurology. 1992; 42: 516-8.
7. CHEVAILLER A. IFRAH N., MONTEIRO R.C., KEYEUX G.; RENIER G.: Association between acute lymphoblastic leukemia and partial IgA deficiency in young man — A family study. Nouv. Rev Fr Hematol 1990; 32: 159-164.
8. HAMZA M., AYED K., MAKNI S.: Acquired and transitory

- selective IgA deficiency in Behcet's Disease (letter). *Clin-Exp Rheumatol* 1991; 9: 208-9
9. DISDIER P., HARLE, JR., MONGES, D., CHRESTIAN, M.A., HORSCHOWSKI-N, WEILLER PJ: Duodenal sarcoidosis with selective IgA deficiency and lymphoid nodular hyperplasia. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 849-51.
10. ASHERSON R.A, BUCHANAN N.M., D'CRUZ D; HUGHES R.: Urticarial vasculitis, IgA deficiency and C1 esterase inhibitor deficiency in the presence of an IgG monoclonal gammopathy — a case report. *Clin-Exp Dermatol*, 1992; 17: 137-9
11. PAGLIERONI T., CAGGIANO V., MACKENZIE M.: Abnormalities in immune regulation precede the development of multiple myeloma. *Am J Hematol* 1992; 40: 51-55.
12. VAN-THIEL D.H.; FINKEL R., GAVALER JS., WRIGHT HI.; GORDON R.: The association of IgA deficiency but not IgG or IgM deficiency with a reduced patient and graft survival following liver transplantation. *Transplantation*. 1992; 54: 269-73.
13. KUROBANE I.; RICHES, PG; SHELDON J.; JONES S.; HOBBS HR.: Incidental correction of severe IgA deficiency by displacement bone marrow transplantation. *Bone Marrow-Transplant*. 1991; 7: 495-5
14. GILHUS N.E, HAMMARSTROM L.: Anti-IgA antibodies in epileptic patients with a low serum IgA concentration. *Int. J. Immunopharmacol*, 1991; 13: 185-8
15. FARR M., KITAS G.D., TUNN EJ.; BACON PA.: Immunodeficiencies associated with sulphasalazine therapy in inflammatory arthritis. *Br.J-Rheumatol*. 1991; 30: 413-7
16. SLOAN E. M, FOX., BANKS S.M., KLEIN H. G.: Preparation of IgA-deficient platelets. *Transfusion* 1990; 30, 4: 322-326., S.M.
17. VALBONESI 1987: personal communication
18. TEZCAN I., ERSOY F., SANAL O.: IgG subclasses in symptomatic IgA deficiency and intravenous immunoglobulin treatment. *Turk. J. Pediatr*. 1992; 34(1): 1-4
19. LIBLAUR., MOREL F., BACH J. F.: Autoimmune diseases, IgA deficiency and intravenous immunoglobulin treatment (letter). *Am J Med* 1992; 93: 114-5.
20. PAGLIERONI TG, HOLLAND PV.: Effects of serial plasmapheresis on serum IgA levels in IgA deficient blood donors with IgA-suppressor T Cells. *Transfusion* 1992; 32: 139-44
21. CARDINALEF., FRIMAN V., CARLSSON B., BJORKANDER J., ARMENIO L., HANSON L A.: Aberrations in titre and avidity of serum IgM and IgG antibodies to microbial and food antigens in IgA deficiency. *Scand J Immunol*. 199. 2; 36⁽²⁾: 279-83.
22. VOLANAKIS J. E., ZHUZ B., SCHAFFER F. M., MACON K. J., PALERMOS J., BARGER B. O., GO R., CAMPBELL R.D., SCHROEDER H. W. JR., COOPER M.D.: Major histocompatibility complex class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest*. 1992; 89⁽⁶⁾: 1914-22
23. BUCIN D., TRUEDSSON L., HAMMARSTROM L., SMITH C. I., SJOHOLM A G.: C4 polymorphism and major histocompatibility complex haplotypes in IgA deficiency: association with C4A null haplotypes. *Exp Clin Immunogenet*. 1991; 8⁽⁴⁾: 233-41