

SELEKTIVNA IgA DEFICIJENCIJA KOD DECE

SELECTIVE IgA DEFICIENCY IN CHILDREN

Đurđa Palić¹, Stefan Kotlajić¹, Tijana Đerić¹, Gordana Petrović¹, Srđan Pašić^{1,2}

¹Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Beograd, Srbija

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Srbija

ORCID iD: Đurđa Palić <https://orcid.org/0000-0002-0302-1734>
Stefan Kotlajić <https://orcid.org/0000-0002-2968-5424>
Tijana Đerić <https://orcid.org/0000-0001-7245-9441>
Gordana Petrović <https://orcid.org/0000-0001-9115-7481>
Srđan Pašić <https://orcid.org/0000-0001-7761-0024>

Sažetak Selektivna IgA deficijencija predstavlja najčešća primarna imunodeficijencija, a definiše se kao nivo serumskog IgA niži od 0,07 g/L uz nedostatak sekretornog IgA, kod devojčica ili dečaka uzrasta ispod 4 godine. Ova deca imaju normalne nivoe IgG i IgM uz adekvatan odgovor antitela na primenu vakcina. Nedostatak IgA kod dece povećava podložnost respiratornim i gastrointestinalnim infekcijama, koje mogu biti prolongiranog trajanja ili imati rekurentni karakter. Mnoge studije ukazuju na jasnu povezanost alergijskih bolesti i deficita IgA. Česte autoimunske bolesti udružene sa selektivnom IgA deficijencijom su: idiopatska trombocitopenijska purpura, autoimunska hemolitička anemija, dijabetes melitus tipa 1, vitiligo, Gravesova bolest, tiroiditis, reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus i celijačna bolest. Pojava maligniteta kod ovih bolesnika je sporadična, a najčešće su adenokarcinom želuca i B-ćelijski limfomi. Takođe, selektivna IgA deficijencija može biti udružena sa drugim primarnim imunodeficijencijama, kao što su deficit potklasa IgG2 i IgG3. Ne postoje jasne preporuke za specifično lečenje bolesnika selektivnom IgA deficijencijom. Ovi bolesnici zahtevaju kliničko praćenje zbog prolongiranih i/ili rekurentnih infekcija, laboratorijsko praćenje, lečenje pridruženih alergijskih i autoimunskih manifestacija, potrebu za primenom polivalentne pneumokokne vakcine i supstituciju intravenskih ili subkutanih imunoglobulina.

Ključne reči: primarna imunodeficijencija, infekcije, IgA deficit

Summary Selective IgA deficiency is the most common primary immunodeficiency, and is defined as a serum IgA level lower than 0.07 g/L with a lack of secretory IgA, in girls or boys under 4 years of age. These children have normal IgG and IgM levels with an adequate antibody response to vaccination. IgA deficiency in children increases susceptibility to respiratory and gastrointestinal infections, which may be prolonged or recurrent. Many studies indicate a clear association between allergic diseases and IgA deficiency. Common autoimmune diseases associated with selective IgA deficiency are: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, type 1 diabetes mellitus, vitiligo, Graves' disease, thyroiditis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and celiac disease. The occurrence of malignancy in these patients is sporadic, and the most common are gastric adenocarcinoma and B-cell lymphoma. Also, selective IgA deficiency can be associated with other primary immunodeficiencies, such as IgG2 and IgG3 subclass deficiencies. There are no clear recommendations for specific treatment of patients with selective IgA deficiency. These patients require clinical and laboratory monitoring for prolonged and/or recurrent infections, treatment of associated allergic and autoimmune manifestations, need for use of a polyvalent pneumococcal vaccine, and substitution by intravenous or subcutaneous immunoglobulins.

Keywords: primary immunodeficiency, infections, IgA deficiency

UVOD

Selektivna IgA deficijencija (slgAD) predstavlja najčešći urođeni deficit imunskog sistema, tj. primarnu imunodeficijenciju, sa prevalencijom koja varira od 1:143 do 1:18 000 u zavisnosti od regiona. Učestalost zavisi i od etničke pripadnosti, najčešća je kod bele rase, najređa među Azijatima, sa skoro podjednako raspodelom između polova (1). Definiše se kao koncentracija serumskog imunoglobulina A (IgA) niža od od 7 mg/dl (0,07 g/L) uz nedostatak sekretornog IgA, kod devojčica ili dečaka uzrasta ispod 4 godine (1,2). Ova deca imaju normalne vrednosti imunoglobulina G (IgG) i M (IgM) uz normalan odgovor antitela na primenu vakcina i isključene druge, sekundarne uzroke hipogamaglobulinemije (1). U praksi se definiše i srodni poremećaj kod koga su nedetektibilne vrednosti IgA praćene nedostatkom jedne ili više potklasa IgG (uz normalne vrednosti ukupnog IgG), što se naziva IgA deficijencijom sa nedostatkom IgG (2).

Kod dve od tri osobe, slgAD je asimptomatska. Obrnuto, kod obolelih je povećana učestalost infekcija gornjih ili donjih disajnih puteva, perzistentnih ili rekurentnih infekcija, gastrointestinalnih manifestacija, alergijskih bolesti ili udruženosti sa autoimunskim bolestima ili nastankom maligniteta (3).

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Iako je sproveden veliki broj istraživanja, etiopatogeneza slgAD je još uvek nedovoljno poznata. Najčešće se pominju tzv. "intrizički" defekti B-limfocita, abnormalnosti T-limfocita ili narušavanje citokinskih interakcija (3). Poznato je da oboleli imaju poremećaj u promeni klase imunoglobulina, terminalnoj diferencijaciji u sekretorni IgA ili dužem preživljavanju plazmocita koji proizvode IgA. Kod njih postoji smanjen (ali ne i potpuni nedostatak) broja B-limfocita, a kod stimulacije imunskog odgovora, apoptoza može biti zaslužna za smanjen broj

B-limfocita ili njihovu nemogućnost da stvaraju normalne serumske koncentracije IgA (5). Kod bolesnika sa slgAD, poremećaj interakcije citokina-interleukina (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-21) uslovljava narušavanje Th2 odgovora, odgovornog za promenu klasa imunoglobulina (6,7).

Međutim, slgAD može biti povezana sa normalnim brojem i funkcionisanjem CD4+ i CD8+ T- limfocita ili B-limfocita u sistemskoj cirkulaciji, ali se mogu naći anti-IgA antitela, npr. nakon primene krvnih derivata (8). Dosadašnja istraživanja ukazala su na povezanost sa izvesnim genetskim faktorima, sa nekoliko vrsta genetskih abnormalnosti i asocijacija, iako još uvek nijedna od njih nije potvrđena kao uzročna (2). Za sada je utvrđena jaka povezanost sa glavnim kompleksom histokompatibilnosti (GHK) i zajedničkim humanim leukocitarnim antigenima (HLA) na 6. hromozomu, dok se povezanost ostalih gena još uvek ispituje (2,3).

Imunoglobulin A ima svoje dve forme: monomernu, koja je zastupljena u serumu i ostvaruje interakciju sa fagocitima i dimernu koja se naziva i sekretornom formom i ima značajnu ulogu u tzv. „mukoznom imunitetu“ (2).

KLINIČKA SLIKA

Najveća zastupljenost IgA je u gornjim disajnim putevima i uopšte - respiratornom traktu, glavnom putu prodora i ulaska mikroorganizama. Postoje dve potklase: IgA1, koja je zastupljena u disajnim putevima i IgA2, koja se predominantno nalazi u gastrointestinalnom traktu. Stoga, nedostatak IgA uslovljava podložnost respiratornim i gastrointestinalnim infekcijama, koje mogu biti prolongiranog trajanja ili imati rekurentni karakter (8). Pored navedenih, IgA antitela cirkulišu u krvi, nalaze se u salivi, suzama, kolostrumu, majčinom mleku, sekretima genitourinarnog trakta i prostate i imaju značajnu, protektivnu ulogu (7).

U literaturi se navodi evolutivna i funkcionalna sličnost IgA i IgM, te stoga kod određenog broja bolesnika sa nedostatkom IgA, registruje se kompenzatorno povećana proizvodnja sekretornih IgM antitela. Ona preuzimaju protektivnu ulogu nedostajućih sekretornih IgA, pa bolesnici nemaju učestale, niti teže infekcije, kakve bi se očekivale kod slgAD. Serumske koncentracije IgA kod bolesnika sa deficitom ne moraju korelirati (i najčešće nisu povezani) sa težinom kliničke slike (2).

Iako je većina bolesnika asimptomatska, prema literaturnim podacima 75–90%, neki razvijaju druge kliničke manifestacije: respiratorne, gastrointestinalne, alergijske, autoimunske, ali i malignitete (9). Pomenute infekcije najčešće imaju rekurentni karakter (posebno sinopulmonalne i gastrointestinalne), a neretko se mogu razvijati alergijske ili autoimunske bolesti.

Respiratorne manifestacije. Rekurentne respiratorne infekcije su najčešće udružene sa deficitom IgA, a kao prozurokovači se ističu ekstracelularne inkapsulirane bakterije (npr. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*). Sinopulmonalne infekcije se češće javljaju kod dece kod koje postoji udruženi nedostatak IgA i potklasa IgG (najčešće IgG2 i IgG3) (3). Iako se kompenzatorno stvara sekretorni IgM, međutim, ne može u potpunosti funkcionalno nadomestiti deficit sekretornog IgA, naročito ne u gornjim disajnim putevima. Rekurentne sinopulmonalne infekcije se mogu javiti samo u obliku infekcija gornjih disajnih puteva ili u težim oblicima u vidu obliterantnog bronhiolitisa ili bronhiektazija (3,10).

To ukazuje na značaj praćenja dece sa rekurentnim respiratornim infekcijama, potrebu za redovnim kontrolisanjem koncentracija serumskog IgA i merenjem plućnih funkcija.

Gastrointestinalne manifestacije. Uz infekcije respiratornog trakta, gastrointestinalne manifestacije su najčešće kod simptomatskih pacijenata sa slgA, a javljaju se sa učestalosti u 40–90% (11,12). Za razliku od respiratornog sistema, čini se da se u digestivnom traktu uspešnije nadoknađuje deficit IgA povećanim stvaranjem sekretornog IgM antitela, što ih verovatno čini neznatno ređim u odnosu na respiratorne manifestacije (3).

Među gastrointestinalnim bolestima udruženim sa deficitom IgA, celijakija se navodi kao najčešća. To se može objasniti postojanjem zajedničke genomske osnove (navode se HLA haplotipovi između celijakije i nedostatka IgA- HLA-A1, HLA-Cw7, HLA-B8, HLA-DR3 i HLA-DQ2) (3). Kod obolelih od slgA deficijencije može se javiti klasična klinička slika celijakije u vidu malapsorpcije, steatoreje, dijareje, gubitka u telesnoj masi, neadekvatnim napredovanjem, nutritivnim i/ili vitaminskim deficitom. Udruženost slgAD i inflamatornih bolesti creva postoji, iako još uvek nije potpuno poznat patofiziološki mehanizam (3). Takođe, u literaturi se navodi da su deca sa slgA deficijencijom podložna parazitarnim infekcijama, najčešće prouzrokovanim *Giardia lamblia*, pri čemu se prezentuju nadimanjem, gasovima, grčevima i dijarejom (2,3).

Alergijske bolesti. Uloga sekretornog IgA je da sprečava apsorpciju alergena u krvotok, pa tako ima protektivnu ulogu u mukoznim barijerama, a u cilju prevencije alergija. Mnoge studije ukazuju na jasnu povezanost alergijskih bolesti i deficita IgA, čak su neretko alergijske bolesti prve i/ili jedine manifestacije kod dece koja imaju slgA deficijenciju (25-50%) (13). Prema literaturnim podacima, kod pacijenata sa slgAD registrovana je pojava astme – 19%, alergijskog rinitisa – 15% i alergijskog konjunktivitisa – 12%, a javljaju se i urtikarija, ekcem i alergija na hranu (3,14). Kod atopijski predisponirane dece registruju se povišene koncentracije serumskog IgE, a takođe se često zapažaju i kod dece sa slgA deficijencijom, što se može objasniti kompenzatornim mehanizmom niskog nivoa sekretornog IgA i nedostatkom kompenzacije sekretornim IgM (3).

Retke anafilaktičke reakcije na krvne derivate koje se opisuju kod dece sa nedostatkom IgA su verovatno posledica prisustva antitela usmerenih na IgA, koja se mogu formirati kod nekih pacijenata sa nemerljivo niskim vrednostima serumskog IgA. Reakcija se može pojaviti kada anti-IgA antitela klase IgE prepoznaju IgA kao strani molekul (2).

Autoimunske manifestacije. Poznato je da oko 20-30% bolesnika sa slgAD razvija autoimunske bolesti, mada taj procenat može varirati od samo 5% do 30%, u zavisnosti od bolesti (3,15). Prva hipoteza o povezanosti slgAD i autoimunosti podrazumeva postojanje zajedničkih gena HLA (posebno HLA-A1, -B8, -DR3, DQ2) u lokusu GHK na hromozomu 6. Druga hipoteza se bazira na tome da nepoznati genetski defekt može objasniti ovu povezanost, što karakteriše ovaj fenotip kao monogensku bolest (3,9)

Česte autoimunske bolesti udružene sa slgAD su: idiopatska trombocitopenijska purpura, autoimunska hemolitička anemija, dijabetes melitus tipa 1, vitiligo, Gravesova bolest, tiroiditis, reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus i celijakna bolest (3). Opisuje se i povezanost mijastenije gravis i slgA deficijencije (2).

Maligniteti. Povezanost slgAD i razvoja maligniteta registrovana je sporadično, pa prevalencija maligniteta nije viso-

ka – oko 3,7% (2). Navode se karcinomi (posebno adenokarcinom želuca) i B-ćelijski limfomi, a opisani su i drugi maligniteti: karcinom debelog creva, limfosarkom, melanom, karcinom jajnika ili timom (3). U objavljenim radovima najučestaliji su karcinomi digestivnog sistema, s obzirom na ulogu sekretornog IgA u mukoznoj barijeri. Pretpostavlja se da kao posledica nedostatka sekretornog IgA u mukozni želuca, *Helicobacter pylori* ostvaruje lakši prodor i stoga ima značaj u patogenezi adenokarcinoma želuca, iako se još uvek ispituje njihova povezanost (3,16).

Udruženo sa drugim bolestima. Selektivna IgA deficijencija može biti udružena sa nekoliko drugih urođenih bolesti imunskog sistema. Već je pomenuta povezanost sa deficijencijom potklasa IgG₂ i IgG₃ kod dece koja imaju učestale sinopulmonalne infekcije. Bolesnici koji imaju učestale infekcije, obično nemaju odgovarajući odgovor antitela na polisaharide, što je neretko povezano sa deficitom potklase IgG2 (3,20).

U literaturi se sve češće pominje da pojedini bolesnici sa slgAD mogu progredirati u hipogamaglobulinemiju sa različitim početkom (engl. common variable immunodeficiency; skr. CVID) (17,18). To se objašnjava genetskom osnovom, koja je zajednička za pacijente sa nedostatkom IgA i CVID. Takođe, opisani su bolesnici koji su u početku imali normalan imunski sistem, ali vremenom mogu razviti nedostatak IgA, sa ili bez deficita potklasa IgG i naposljetku progredirati u CVID (18).

Di George sindrom, sindrom delecije 22q11.2 je čest hromozomski poremećaj sa varijabilnom fenotipskom ekspresijom i defektima imunskog sistema, pa se učestalost udruženo sa slgAD kod njih procenjuje na oko 13% (19). Opisani su sporadični slučajevi povezanosti ataksije-telangiektaze i selektivnog nedostatka IgA (20).

Blaga/asimptomatska forma teške kombinovane imunodeficijencije može biti pogrešno shvaćena kao slgAD (21).

Među drugim bolestima udruženim sa nedostatkom IgA, navode se i neurološke bolesti-epilepsija i poremećaji iz spektra autizma. Ukoliko kod dece postoje ponavljane infekcije, bolesti gastrointestinalnog sistema, razvoj autoimunosti, neophodno je sprovesti dopunsko imunološko ispitivanje.

DIJAGNOZA I DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Postavljanje dijagnoze slgAD je u zavisnosti od koncentracije IgA u serumu. Bazirano na kriterijumima Evropskog udruženja za primarne imunodeficijencije (ESID), podrazumeva sniženu koncentraciju serumskog IgA, merenu najmanje 2 puta (manji od 7 mg/dl (0,07 g/L)) uz normalne vrednosti IgM i IgG i isključenje sekundarnih uzroka hipogamaglobulinemije kod dece uzrasta od najmanje 4 godine (1,3). Kod ove dece je zastupljen normalan odgovor IgG antitela na sve vakcine i isključen je defekt T-limfocita (1). Potrebno je naglasiti da merenje serumskih koncentracija imunoglobulina treba raditi kod dece uzrasta preko 6 meseci, jer se u uzrastu od 3 do 6 meseci može održavati „fiziološka“ hipogamaglobulinemija, tj. tranzitorna hipogamaglobulinemija odojčeta (2). U serumu odojčeta održavaju se imunoglobulini majčinog porekla (posebno IgG) do uzrasta od 6 meseci. Takođe, u normalnim okolnostima, majčina IgA antitela ne prolaze placentalnu barijeru u značajnoj meri. Imajući to u vidu, kod dece sa hipogamaglobulinemijom se generalno ne javljaju rekurentne infekcije do uzrasta od 6 meseci, kada se majčina antitela gube, a

kliničke manifestacije ovog poremećaja imuniteta se mogu ispoljiti kasnije (22). Kod dece mlađe od 4 godine, dijagnoza može preliminarno da se razmatra i ta deca moraju da se klinički i laboratorijski prate tokom vremena, s obzirom da se vrednosti IgA mogu normalizovati u adolescentnom periodu (23).

Postavljanje sumnje na selektivni nedostatak IgA usmereno je na decu koja imaju učestale infekcije (posebno respiratornog i gastrointestinalnog sistema), među kojima se ističu ponavljane upale srednjeg uha, sinuzitisi, pneumonije, odnosno celijačna bolest ili đardijaza. Kod njih se mogu registrovati početne ili pridružene autoimunske manifestacije, a od značaja je i pozitivna porodična anamneza o teškim infekcijama, eventualno nedovoljno razjašnjenom letalnom ishodu u ranom uzrastu ili potvrđenoj imunodeficijenciji kod bližih srodnika.

Pojedini pacijenti sa slgA deficijencijom mogu vremenom razvijati CVID, posebno oni koji imaju autoimunske hemolitičku anemiju ili trombocitopeniju, a koncentracije IgG u referentnom opsegu. Dijagnoza CVID-a podrazumeva snižene nivoe IgG i niske koncentracije IgA ili IgM udružene sa neadekvatnim vakcinalnim odgovorom (2).

Pojedini lekovi mogu prouzrokovati sniženu koncentraciju IgA, koja je reverzibilnog karaktera, kao što su antiepileptici (fenitoin, valproična kiselina, lamotrigin, karbamazepin, zonisamid), kaptopril, sulfasalazin, ciklosporin, tiroksin, D-penicilamin (1).

Internacionalno Udruženje društva imunologa (IUIS) klasifikuje sve pacijente sa nedostatkom IgA u dve grupe: prvu, kod koje je deficit IgA udružen sa nedostatkom potklase IgG i drugu, sa selektivnim nedostatkom IgA. Međutim, od 2014. godine je promenjena klasifikacija i još uvek ne postoji nijedna studija koja je sveobuhvatno klasifikovala ovu bolest (25).

TERAPIJA

Ne postoje jasne preporuke za specifično lečenje bolesnika sa slgAD i zasnivaju se na individualnom pristupu pacijentima kod kojih je prepoznata bolest. Kod pojedinih pacijenata se postepeno razvijaju normalne koncentracije IgA i bez lečenja, a nasuprot tome, kod drugih, deficijencija IgA može vremenom progredirati u CVID u adolescenciji ili mlađem odraslom dobu.

Uopšten pristup ovim bolesnicima obuhvata njihovo kliničko praćenje zbog prolongiranih i/ili rekurentnih infekcija, laboratorijsko praćenje i periodični monitoring, lečenje pridruženih alergijskih i autoimunskih manifestacija, potrebu za primenom polivalentne pneumokokne vakcine i primenu intravenskih ili subkutanih imunoglobulina (2).

Asimptomatske osobe kod kojih se slučajno otkrije, potrebno je kontrolisati u intervalu od 4 do 6 meseci (2). Ne postoji konsenzus šta praćenje mora da obuhvati, ali se preporučuje određivanje serumskih IgA, IgM i IgG u pomenutim intervalima, kao i praćenje učestalosti infekcija. Većina ovih osoba nema promene u kvalitetu života, odnosno pretežno su zdravi. Kod asimptomatskih pacijenata nema ograničenja za primenu vakcina nakon potvrde dijagnoze. Vakcinacija se odlaže u periodu imunološke evaluacije. Potreban je oprez primene živih vakcina u fazi dok se dijagnoza ne potvrdi, a ispitivanje ne sprovede kompletno, jer IgA deficijencija može biti prateći nalaz kod drugih, težih imunodeficijencija koje su kontraindikacija za primenu živih vakcina (2,26). Vakcine, kao što su pneumokokna vakcina i vakcina protiv Haemophilus

influanzae tip B, difterije i tetanusa se preporučuju kod bolesnika sa slgAD u cilju prevencije sinopulmonalnih infekcija (26).

Agresivno lečenje bolesnika sa ponavljanim epizodama respiratornih infekcija ili njihovim prolongiranim trajanjem, obuhvata profilaktičku primenu antibiotika tokom zimskih meseci. Najčešće se primenjuje antibiotska terapija širokog spektra, s obzirom da nije uvek moguće detektovati specifičnog prouzrokača infekcije. U cilju prevencije sinopulmonalnih infekcija, preporuke su da se daju azitromicin (u dozi 5 mg/kg (maksimalno 250 mg), 3 puta nedeljno), amoksicilin (125 do 250 mg/5 ml, prilagođeno telesnoj masi deteta dnevno) i trimetoprim-sulfametoksazol (5 mg/kg dnevno) (27).

Kod dece koja su primila preporučene vakcine i primenjena je redovna antibiotska profilaksa, a kod koje se javljaju rekurentne infekcije, mogu zahtevati primenu intravenjskih imunoglobulina (IVIg). Inicijalno se započinje tokom zimskih meseci, kada je učestalost respiratornih infekcija i rizik od njihovih komplikacija veći, ali ukoliko se infekcije nastave i tokom prolećnih/jesenjih meseci, potrebno je razmotriti redovnu mesečnu primenu imunoglobulina. Kod ove dece se redovno prate serumski imunoglobulini, kako pre početka terapije, tako i tokom primene iste u stabilnom stanju, radi praćenja kliničkog toka i efikasnosti primenjene terapije (28). Većina aktuelnih smernica preporučuje primenu imunoglobulina u dozi od 400 do 600 mg/kg tokom jednog meseca, da bi se postigla koncentracija serumskih imunoglobulina u opsegu od 6 do 8 g/L. Na svakih 100 mg/kg rastvora IVIg-a, nivo serumskih imunoglobulina raste za 250 mg/dl (29). Intravenska terapija imunoglobulinima može biti primenjena u bolusu u intervalu od 21 do 28 dana ili se ista doza može podeliti na dnevne, nedeljne, dvonedeljne intervale primene imunoglobulina supkutano (30).

Lečenje alergijskih manifestacija udruženih sa selektivnim nedostatkom IgA ne razlikuje se od preporučenog lečenja alergija. Važnost prepoznavanja eventualne udruženosti sa autoimunskim fenomenima podrazumeva pravovremeno prepoznavanje bolesti iz tog spektra i njihovo lečenje.

Najveći značaj usmeren je na prevenciju potencijalnih anafilaktičkih reakcija nakon transfuzije krvnih derivata (pune krvi, eritrocita, trombocita, sveže smrznute plazme, krioprecipitata, intravenskih imunoglobulina) kod bolesnika sa deficitom IgA, koje mogu biti posredovane IgA autoantitelima. Kod onih koji su imali nedetektibilne vrednosti serumskog IgA, preporučuje se skrining na IgA autoantitela, a ukoliko se ista identifikuju, neophodno je da se preveniraju rekurentne infekcije i rizik od eventualnih budućih reakcija (31).

ZAKLJUČAK

Prepoznavanje slgAD kod dece, s obzirom na veliku učestalost asimptomatske forme, predstavlja značajan dijagnostički izazov u pedijatriji. Važnost pravovremenog dijagnostikovanja bolesti, kliničkog i laboratorijskog praćenja te dece jeste u primeni adekvatnih terapijskih i potpornih mera, čime se sprečava nastanak potencijalnih komplikacija i ne remeti kvalitet života bolesnika i njegove porodice.

Literatura

1. Killeen RB, Joseph NI. Selective IgA Deficiency. 2023 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30855793.
2. Hostoffer RW. Selective IgA deficiency. 2026. UpToDate. Pristup 15. januar 2026.
3. 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. doi: 10.1111/sji.12499
4. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208(2):270-82. doi: 10.1002/path.1877
5. Yazdani R, Fatholahi M, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Azizi G, Hamid KM, et al. Role of apoptosis in common variable immunodeficiency and selective immunoglobulin A deficiency. *Mol Immunol.* 2016;71:1-9. doi: 10.1016/j.molimm.2015.12.016
6. Borte S, Pan-Hammarström Q, Liu C, Sack U, Borte M, Wagner U, et al. Interleukin-21 restores immunoglobulin production ex vivo in patients with common variable immunodeficiency and selective IgA deficiency. *Blood.* 2009;114(19):4089-98. doi: 10.1182/blood-2009-02-207423
7. Patel A, Jialal I. Biochemistry, Immunoglobulin A. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 31855360.
8. Quinti I, Mortari EP, Fernandez Salinas A, Milito C, Carsetti R. IgA Antibodies and IgA Deficiency in SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:655896. doi: 10.3389/fcimb.2021.655896
9. Nasser NMF, Pastorino AC, de Moura TCL, Morgenstern B, Doma MB, Castro APBM. Understanding the natural history of selective IgA deficiency. *J Pediatr (Rio J).* 2025;101(4):569-575. doi: 10.1016/j.jpmed.2025.03.002
10. Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15(1):69-74. PMID: 15864886.
11. Moschese V, Chini L, Graziani S, Sgrulletti M, Gallo V, Di Matteo G, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr.* 2019;178(1):51-60. doi: 10.1007/s00431-018-3248-1
12. Ludvigsson JF, Neovius M, Hammarström L. Risk of Infections Among 2100 Individuals with IgA Deficiency: a Nationwide Cohort Study. *J Clin Immunol.* 2016;36(2):134-40. doi: 10.1007/s10875-015-0230-9
13. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):303-9. doi: 10.1023/a:1012241117984
14. Vosughimotlagh A, Rasouli SE, Rafiemanesh H, Safarirad M, Sharifnejad N, Madanipour A, et al. Clinical manifestation for immunoglobulin A deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(1):75. doi: 10.1186/s13223-023-00826-y
15. Morawska I, Kurkowska S, Bębnowska D, Hryniewicz R, Becht R, Michalski A, et al. The Epidemiology and Clinical Presentations of Atopic Diseases in Selective IgA Deficiency. *J Clin Med.* 2021;10(17):3809. doi: 10.3390/jcm10173809
16. Magen E, Waitman DA, Goldstein N, Schlesinger M, Dickstein Y, Kahan NR. Helicobacter pylori infection in patients with selective immunoglobulin a deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2016;184(3):332-7. doi: 10.1111/cei.12765
17. Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol.* 2000;120(2):225-31. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x
18. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;147(2):87-92. doi: 10.1159/000135694
19. Kung SJ, Gripp KW, Stephan MJ, Fairchok MP, McGeedy SJ. Selective IgM deficiency and 22q11.2 deletion syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):87-92. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60627-8
20. Quartier P. Déficits en IgA [IgA deficiency]. *Arch Pediatr.* 2001;8(6):629-33. French. doi: 10.1016/s0929-693x(00)00288-8
21. Kato T, Crestani E, Kamae C, Honma K, Yokosuka T, Ikegawa T, et al. RAG1 deficiency may present clinically as selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2015;35(3):280-8. doi: 10.1007/s10875-015-0146-4
22. Kachikis A, Englund JA. Maternal immunization: Optimizing protection for the mother and infant. *J Infect.* 2016;72 Suppl:S83-90. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.027
23. Lim CK, Dahle C, Elvin K, Andersson BA, Rönnelid J, Melén E, Bergström A, Truedsson L, Hammarström L. Reversal of Immunoglobulin A Deficiency in Children. *J Clin Immunol.* 2015;35(1):87-91. doi: 10.1007/s10875-014-0112-6
24. Luca L, Beuvon C, Puyade M, Roblot P, Martin M. Le déficit sélectif en IgA [Selective IgA deficiency]. *Rev Med Interne.* 2021;42(11):764-771. French. doi: 10.1016/j.revmed.2021.07.008

25. 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. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1
26. Ellis JA. Canine IgA and IgA deficiency: Implications for immunization against respiratory pathogens. *Can Vet J.* 2019;60(12):1305-1311. PMID: 31814637.
27. Perez EE, Ballow M. Diagnosis and management of Specific Antibody Deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(3):499-510. doi: 10.1016/j.jiac.2020.03.005
28. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
29. Milito C, Pulvirenti F, Pesce AM, Digiulio MA, Pandolfi F, Visentini M, et al. Adequate patient's outcome achieved with short immunoglobulin replacement intervals in severe antibody deficiencies. *J Clin Immunol.* 2014;34(7):813-9. doi: 10.1007/s10875-014-0081-9
30. Sriaroon P, Ballow M. Immunoglobulin Replacement Therapy for Primary Immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):713-30. doi: 10.1016/j.jiac.2015.07.006
31. Gharib A, Caperton C, Gupta S. Anaphylaxis to IGIV in immunoglobulin-naive common variable immunodeficiency patient in the absence of IgG anti-IgA antibodies: successful administration of low IgA-containing immunoglobulin. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:23. doi: 10.1186/s13223-016-0132-2