

# Deficitul selectiv de IgA și boala celiacă

## *Selective igA deficiency and celiac disease*

Asist. Univ. Dr. A.V. COCHINO<sup>1</sup>, Șef Lucr. Dr. MIRELA COVĂCESCU<sup>1,2</sup>, Prof. Dr. I. GHERGHINA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>IOMC „A. Rusecu”, București

### REZUMAT

**Obiective.** Revizuirea literaturii de specialitate privind asocierea deficitului selectiv de IgA (DSIgA) cu boala celiacă (BC). Prezentarea unui caz cu sindrom Crabbe-Heremans.

**Material și metodă.** S-a cercetat baza de date medicală PubMed, folosind cuvintele cheie "(IgA deficiency) AND celiac disease". Au fost colectate și sistematizate cazurile descrise.

**Rezultate.** Sunt discutate date din literatura de specialitate privind etiologia, patogenia, histopatologia, manifestări clinice și metode de diagnostic ale asocierii DSIgA cu BC. Este prezentat un caz reprezentativ.

**Concluzii.** Cele două boli se asociază frecvent și par să fie asociate la nivel genetic (deletii la nivelul brațului lung al cromozomului 18), citokinic (ICOS și BlyS) și patogenic (deficit de barieră și infiltrat inflamator la nivelul mucoasei intestinale). Metoda de detecție preferată pentru BC este dozarea IgA anti tTG și endomisium la toate vârstele și IgA antigliadina la copii sub 2 ani, alături de măsurarea nivelurilor de IgA. Datorită înaltei sensibilități a IgA anti tTG, negativitatea acestui test exclude practic diagnosticul de BC.

**Cuvinte cheie:** deficit selectiv de IgA, boală celiacă, imunodeficiență

### ABSTRACT

**Objectives.** Review of literature on the association of selective IgA deficiency (SDIgA) and celiac disease (CD). Presenting a case of Heremans Crabbe syndrome.

**Material and methods.** Search of the medical database PubMed using the keywords "(IgA deficiency) AND celiac disease". Data of the case have been collected and described.

**Results.** Data from the literature is discussed on the etiology, pathogenesis, histopathology, clinical manifestations and diagnostic methods of SDIgA and CD association. We present a representative case.

**Conclusions.** The two diseases are frequently associated and appear to have common genetic (deletions from the long arm of chromosome 18), cytokine (ICOS and BlyS) and pathogenic mechanisms (barrier deficit and inflammatory infiltrate in the intestinal mucosa). The preferred detection method for CD is the determination of IgA anti-TTG and endomisium at all ages and IgA anti-gliadin in children under 2 years, with measurement of IgA levels. Due to the high sensitivity of IgA anti-TTG, the negativity of this test virtually excludes the diagnosis of BC.

**Key words:** selective IgA deficiency, celiac disease, immunodeficiency

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. A.V. Cochino, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Strada Dionisie Lupu, Nr. 37, București  
e-mail: alexis\_virgil@yahoo.com

## OBIECTIV

Asocierea frecventă a deficitului selectiv de IgA (DSIgA) cu boala celiacă (BC) este cunoscută de peste 40 de ani, de la prima publicare de către Crabbé și Heremans a unui articol în *The American Journal of Medicine* în anul 1967, în care descriau un nou sindrom (1).

Obiectivele lucrării sunt revizuirea datelor din literatura de specialitate privind asocierea DSIgA cu BC și prezentarea unui caz cu sindrom Crabbe-Heremans diagnosticat în Clinica II Pediatrie a IOMC „A. Rusecu”.

## MATERIAL ȘI METODĂ

S-a cercetat baza de date medicală PubMed, folosind cuvintele cheie “(IgA deficiency) AND celiac disease” și, dintr-un număr total de 328 de articole publicate în intervalul 1967-2011, au fost selectate 30 de articole semnificative pentru asocierea studiată.

Au fost colectate și sistematizate datele din foaia de observație a cazului descris.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

### 1. Revizuirea datelor din literatura de specialitate

DSIgA este cea mai frecventă imunodeficiență primitivă și se asociază frecvent cu BC (2,3,4). Astfel, dacă frecvența DSIgA în populația caucaziană generală este de 1:300-400, aceasta crește la 1:10 – 1:30-40 în cazul pacienților cu BC (5), adică o prevalență de 10-30 ori mai ridicată (6,7). În ceea ce privește conexiunea inversă a celor două boli, anticorpii anti tTG de tip IgG apar la 9,8% dintre donatorii de sânge cu DSIgA, sugerând o prevalență a BC de aproximativ zece ori mai mare decât în populația generală (8,9).

Unii autori afirmă că asocierea celor două afecțiuni este un fenomen de așteptat, dar care este datorat exclusiv întâmplării, date fiind prevalențele lor, care sunt relativ ridicate. În cazul acesta, însă, în care nu ar exista nici o legătură etiopatogenică între cele două boli, asocierea ar trebui să apară într-un număr de cazuri mult mai mic. Există autori care raportează un caz cu modificări histologice specifice BC la un pacient cu DSIgA, care nu avea nici o manifestare digestivă de BC (10). Aceasta ar putea semnifica un caz de BC cu manifestări strict extradigestive, compatibil cu conceptul modern de boală multisistemică al BC. Boala celiacă fără manifestări digestive nu reprezintă o raritate;

sunt raportate chiar cazuri în care diagnosticul inițial a fost de lupus eritematos sistemic, pentru ca după ani de zile de tratament cu corticosteroizi și imunosupresoare să se pună diagnosticul corect de BC (11), asupra căruia a atras atenția DSIgA sau titrul crescut de anticorpi anti ADNdc, în lipsa anticorpilor antinucleari. O altă explicație ar putea fi legată de modificări locale de tip infecțios sau autoimunitare celiac-like, secundare imunodeficienței. Astfel, în epiteliul și lamina proprie intestinală a pacienților cu DSIgA apar în număr crescut limfocite T și B CD25+ (marker de activare, reprezentând lanțul alfa al receptorului de IL-2), dar și un număr mare de mitoze (indice Ki67 crescut) (12). Acest infiltrat inflamator, însoțit de distrugerii epiteliale, ar putea fi asociat cu deficitul de bariera din DSIgA, cu penetrarea prin mucoasa intestinală de diferite peptide imunogenice (inclusiv glutenice), nehidrolizate și, din cauza lipsei de IgAs (IgA secretor) la acest nivel, neblockate de anticorpi. Aceste peptide sunt preluate de celulele dendritice regionale, care le prelucrează și le prezintă limfocitelor T, cu declanșarea unui răspuns imun ulterior, în cursul căruia mucoasa intestinală este lezată. Există studii publicate, care arată că atât în DSIgA, cât și în celiachie, în mucoasa intestinală apare un infiltrat limfocitar cu limfocite T CD3+ gammadelta+; acest infiltrat este semnificativ mai important în cazul asocierii celor două boli (13).

Astfel, deși nu se cunosc încă mecanismele prin care DSIgA favorizează apariția BC, a fost sugerat un rol pentru B-lymphocyte stimulator (BLyS), care are niveluri crescute în cele două afecțiuni (14). De asemenea, un studiu multicentric european a găsit o asociere semnificativă a ICOS (inducible co-stimulator) și CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4) atât cu DSIgA, cât și cu BC (15). Astfel, exprimarea redusă a ICOS (important în switch-ul izotipic al Ig) și ridicată a CTLA4 (cu rol în influențarea negativă a activării limfocitelor T) pare a fi asociată cu markerii ai bolii.

Prevalența BC în populația generală este de ~1-2%, în creștere semnificativă față de anii '80 (16); conform unui studiu recent publicat, în segmentul de populație cu acuze digestive, frecvența testelor serologice pozitive pentru BC pare să fie de patru ori mai mare (17).

La nivel genetic, anumite deleții la nivelul brațului lung al cromozomului 18 (18q-) par să fie asociate cu DSIgA și, de asemenea, cu riscul crescut pentru BC (18).

Deși nesemnificativ statistic, se pare că există un risc mai mic de limfom intestinal la pacienții

cu BC care au și DSIGa, în comparație cu cei care au doar BC (19). O posibilă explicație ar fi că BC apare ca o consecință a unor imunodeficiențe, dintre care IgA nu crește riscul de limfom, dar celelalte ar putea să o facă (CVID, alte ID nedescrise încă sau a căror asociere cu BC nu a fost descoperită).

Capacitatea de a produce IgA este importantă pentru diagnosticul celiachiei la toate vârstele, metoda de detecție preferată fiind dozarea IgA anti tTG și endomisium la toate vârstele și IgA antigliadina la copii sub 2 ani (20). Totuși, există autori (21) care atrag atenția asupra unei creșteri a prevalenței seronegativității pentru anticorpi antigliadina la copiii cu celiachie, ceea ce limitează valoarea acestui test, atât pentru diagnostic, cât mai ales pentru urmărirea complianței la dieta fără gluten.

Ca o reciprocă a importanței IgA în celiachie, nivelurile nedetectabile de IgA anti tTG măsurate cu EliA Celiakey la pacienții cu suspiciune de BC semnifică deficit selectiv de IgA (22,23). În același timp, datorită înaltei sensibilități a IgA anti tTG (~100% la pacienții la care s-a exclus DSIGa), negativitatea acestui test (<20 UI) exclude practic diagnosticul de BC (24).

Diagnosticul serologic al celiachiei include, pe lângă dozări de anticorpi specifici bolii, și măsurarea nivelurilor de IgA (25).

Totuși, conform unui studiu recent publicat (26), folosirea unui test combinat de tip EIA (enzyme immunoassay) pentru detectarea anticorpilor IgG/IgA anti transglutaminaza tisulară și anti peptide gliadinice deaminate (tTG/DGP) ar putea să elimine necesitatea dozării IgA la pacienții cu suspiciune de celiachie.

De asemenea, există autori (27) care afirmă că anticorpii anti DGP tip IgG sunt comparabili ca și acuratețe diagnostică pentru BC cu anticorpii anti tTG de tip IgA. În plus, această metodă de diagnostic nu ar avea limitările dozării anticorpilor anti tTG de tip IgA în deficitul selectiv de IgA.

În prezent, la pacienții cu DSIGa este preferată dozarea IgG anti tTG, față de dozarea IgG antigliadină, deoarece sensibilitatea și specificitatea sunt semnificativ mai mari (28,29,30).

## 2. Caz clinic

Prezentăm cazul pacientului de sex masculin S.D.L., care se prezintă la internare pentru apetit scăzut și dureri abdominale recurente, debutate în urmă cu un an, accentuate progresiv și asociate cu o scădere ponderală de 7 kg (de la 45 la 38 de kg, în 12 luni).

Pacientul este născut la termen, hrănit natural până la 6 luni și diversificat corect ulterior,

are imunizările obligatorii efectuate conform schemei Ministerului Sănătății din România. Nu există patologie semnificativă în antecedentele heredo-colaterale. În istoricul personal este de notat o constipație episodică, recurentă.

Elementele patologice remarcate la examenul clinic sunt aspectul de copil slab, cu scădere ponderală recentă importantă (tegumente „prea largi“), discretă xeroză cutanată, abdomen meteorizat, ușoară apatie, restul examenului pe aparate și sisteme fiind normal.

Curba ponderală înregistrează o trecere în ultimele 2 luni de pe percentila 25 sub percentila 3, corespunzătoare vârstei.

Examenul uzual paraclinic, imagistic și de laborator au arătat valori normale (L=6410/mm<sup>3</sup>, formula leucocitară normală, Tr=407000/mm<sup>3</sup>, Hb=12.9 g/dl, Colesterol=144 mg/dl, proteine totale=7 g/dl, timp Quick normal, CRP=0.05 mg/dl, examen coproparazitologic negativ, VSH=9 mm/1h și 20 mm/2h, IDR la 2UI PPD negativ la 72h, TGP=29 U/l, TGO=27 U/l, GGT=14 U/l, uree=30 mg/dl, creatinina=0,5 mg/dl). Radiografia pulmonară a fost normală. Ecografia abdominală a arătat relații normale și nu a evidențiat mase intraabdominale.

Investigarea digestiei și absorbției au arătat D-xyloza = 16 mg/dl (N>24) și tripsina în scaun prezentă până la diluția de 1/64 (N>1/128).

Acestea au fost interpretate ca dovezi ale unui sindrom de malabsorbție și mai puțin unul de maldigestie; în plus, testul sudorii a dat valori normale, excluzând fibroza chistică drept cauză a simptomatologiei.

Deoarece o cauză importantă de malabsorbție și faliment al creșterii este reprezentată de imunodeficiențe, s-au dozat principalele clase de imunoglobuline, detectându-se un deficit selectiv de IgA (IgA=1 mg/dl (VN=61-348), cu valori normale ale IgM, IgG).

Ipoieza de boală celiacă a fost verificată prin măsurarea IgG anti tTG, care aveau concentrația de 60 UI/ml (negativ<20, borderline=20-30, pozitiv> 30).

S-a efectuat, de asemenea, biopsie de mucoasă intestinală, cu aspect tipic de boală celiacă la microscopie optică:

- Atrofia vilozităților mucoasei intestinului subțire (Fig. 1,2)
- Hiperplazie de cripte (Fig. 1,2)
- Modificarea raportului vilozități/cripte
- Infiltrat limfocitar intraepitelial (Fig. 3)

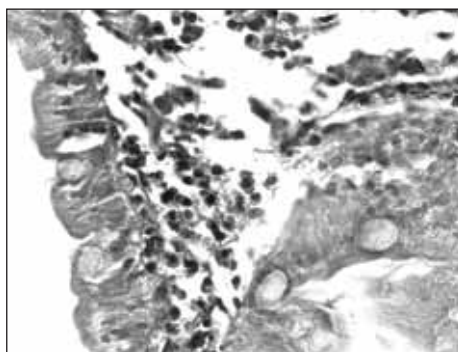
Diagnosticul diferențial exclus pe baza examenului clinic și a celor de laborator și paraclinice au fost:



**FIGURA 1.** Biopsie mucoasă intestinală: microscopie optică ob 20x: Atrfia vilozităților intestinale cu hiperplazie de cripte



**FIGURA 2.** Biopsie mucoasă intestinală: microscopie optică ob 20x: Atrfia vilozităților intestinale cu hiperplazie de cripte



**FIGURA 3.** Biopsie mucoasă intestinală microscopie optică ob 40x: Infiltrat inflamator în mucoasa intestinală

Boala digestivă, cardiacă sau respiratorie structurală

- Boală infecțioasă sau parazitară cronică
- Fibroză chistică
- Malignitate
- Boală imunodeficiară (alta decât DSIGa)
- Boală autoimună (alta decât boala celiacă)
- Insuficiență renală sau hepatică

S-a stabilit diagnosticul final de boală celiacă și deficit selectiv de IgA și s-a inițiat tratamentul, constând în regim alimentar fără gluten (fără grâu, orz, ovăz, seacă). Nefiind asociate evenimente acute de tipul crizei celiace, nu s-a considerat utilă asocierea tratamentului cu corti-

costeroizi. Statusul microelementelor fiind relativ satisfăcător (în ciuda scăderii ponderale marcate), apetitul și toleranța digestivă ameliorându-se rapid sub tratament, nu a fost necesară suplimentarea dietei cu produse conținând fier sau calciu.

Evoluția ulterioară a fost favorabilă, cu recuperarea deficitului ponderal și reluarea creșterii (percentila 10 după 6 luni de la inițierea dietei fără gluten), normalizarea apetitului și a tranzitului intestinal, dispariția durerilor abdominale.

Cazul rămâne în observație, pentru reevaluări periodice, privind atât statusul bolii celiace, cât și al patologiei asociate deficitului de IgA.

## CONCLUZII

1. DSIGa este cea mai frecventă imunodeficiență primitivă.
2. Frecvența DSIGa la pacienții cu BC este de 10-30 de ori mai mare decât în populația generală.
3. Prevalența BC la pacienții cu DSIGa pare să fie de aproximativ 10 ori mai mare decât în populația generală.
4. La nivel genetic, anumite deleții la nivelul brațului lung al cromozomului 18 (18q-) par să fie asociate cu DSIGa și, de asemenea, cu riscul crescut pentru BC.
5. Niveluri scăzute ale ICOS și crescute ale BLYS apar în ambele boli.
6. Un alt mecanism prin care DSIGa favorizează apariția celiachiei ar putea fi legat și de deficitul de barieră de la nivelul mucoasei digestive, cu absorbția unor peptide imunogene neblockate de anticorpi.
7. Metoda de detecție preferată pentru BC este dozarea IgA anti tTG și endomisium la toate vârstele și IgA anti gliadina la copii sub 2 ani, deși există autori care atrag atenția asupra unei creșteri a prevalenței seronegativității pentru anticorpi anti gliadina la copiii cu celiachie. Din această cauză, diagnosticul serologic al celiachiei include, pe lângă dozări de anticorpi specifici bolii, și măsurarea nivelurilor de IgA.
8. Datorită înaltei sensibilități a IgA anti tTG (~100% la pacienții la care s-a exclus DSIGa), negativitatea acestui test (<20 UI) exclude practic diagnosticul de BC.
9. Nivelurile nedetectabile de IgA anti tTG măsurate cu ELiA Celiakey la pacienții cu suspiciune de BC semnifică deficit selectiv de IgA.



## BIBLIOGRAFIE

1. **Crabbé P.A., Heremans J.F.** – Selective IgA deficiency with steatorrhea. A new syndrome. *Am J Med.* 1967 Feb; 42(2):319-26.
2. **Latiff A.H., Kerr M.A.** – The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007 Mar; 44(Pt 2):131-9.
3. **Cataldo F., Marino V., Bottaro G., Greco P., Ventura A.** – Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr.* 1997 Aug; 131(2):306-8.
4. **Heneghan M.A., McHugh P., Stevens F.M., McCarthy C.F.** – Addison's disease and selective IgA deficiency in two coeliac patients. *Scand J Gastroenterol.* 1997 May; 32(5):509-11.
5. **Presutti R.J., Cangemi J.R., Cassidy H.D., Hill D.A.** – Celiac disease. *Am Fam Physician.* 2007 Dec 15; 76(12):1795-802. Review.
6. **Villalta D., Alessio M.G., Tampoia M., Tonutti E., Brusca I., Bagnasco M., Pesce G., Bizzaro N.** – Diagnostic accuracy of IgA anti-tissue transglutaminase antibody assays in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Aug; 1109: 212-20.
7. **Kumar V., Jarzabek-Chorzelska M., Sulej J., Karnewska K., Farrell T., Jablonska S.** – Celiac disease and immunoglobulin a deficiency: how effective are the serological methods of diagnosis? *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002 Nov; 9(6):1295-300.
8. **Korponay-Szabó I.R., Dahlbom I., Laurila K., Koskinen S., Woolley N., Partanen J., Kovács J.B., Mäki M., Hansson T.** – Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003 Nov; 52(11):1567-71.
9. **Collin P., Mäki M., Keyriläinen O., Hällström O., Reunala T., Pasternack A.** – Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1992 May; 27(5):367-71.
10. **Joo M., Shim S.H., Chang S.H., Kim H., Chi J.G., Kim N.H.** – Nodular lymphoid hyperplasia and histologic changes mimicking celiac disease, collagenous sprue, and lymphocytic colitis in a patient with selective IgA deficiency. *Pathol Res Pract.* 2009; 205(12):876-80. Epub 2009 Mar 14.
11. **Hadjivassiliou M., Sanders D.S., Grünewald R.A., Akil M.** – Gluten sensitivity masquerading as systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov; 63(11):1501-3.
12. **Klemola T., Savilahti E., Arato A., Ormälä T., Partanen J., Eland C., Koskimies S.** – Immunohistochemical findings in jejunal specimens from patients with IgA deficiency. *Gut.* 1995 Oct; 37(4):519-23.
13. **Borrelli M., Maglio M., Agnese M., Paparo F., Gentile S., Colicchio B., Tosco A., Auricchio R., Troncone R.** – High density of intraepithelial gammadelta lymphocytes and deposits of immunoglobulin (Ig)M anti-tissue transglutaminase antibodies in the jejunum of coeliac patients with IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 2010 May; 160(2):199-206. Epub 2009 Dec 21.
14. **Fabris M., De Vita S., Visentini D., Fabro C., Picierno A., Lerussi A., Villalta D., Alessio M.G., Tampoia M., Tonutti E.** – B-lymphocyte stimulator and a proliferation-inducing ligand serum levels in IgA-deficient patients with and without celiac disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep; 1173:268-73.
15. **Haimila K., Einarsdottir E., de Kauwe A., Koskinen L.L., Pan-Hammarström Q., Kaartinen T., Kurppa K., Ziberna F., Not T., Vatta S., Ventura A., Korponay-Szabo I.R., Adány R., Pocsai Z., Széles G., Dukes E., Kaukinen K., Mäki M., Koskinen S., Partanen J., Hammarström L., Saavalainen P.** – The shared CTLA4-ICOS risk locus in celiac disease, IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Genes Immun.* 2009 Mar; 10(2):151-61. Epub 2008 Nov 20.
16. **Lohi S., Mustalahti K., Kaukinen K., Laurila K., Collin P., Rissanen H., Lohi O., Bravi E., Gasparin M., Reunanen A., Mäki M.** – Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Nov 1; 26(9): 1217-25.
17. **Rostami Nejad M., Rostami K., Pourhoseingholi M.A., Nazemalhosseini Mojarad E., Habibi M., Dabiri H., Zali M.R.** – Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2009 Sep; 18(3):285-91.
18. **Dostal A., Linnankivi T., Somer M., Kähkönen M., Litzman J., Tienari P.** – Mapping susceptibility gene locus for IgA deficiency at del(18)(q22.3-q23); report of familial cryptic chromosome t(18q; 10p) translocations. *Int J Immunogenet.* 2007 Jun; 34(3):143-7.
19. **Alaswad B., Brosnan P.** – The association of celiac disease, diabetes mellitus type 1, hypothyroidism, chronic liver disease, and selective IgA deficiency. *Clin Pediatr (Phila).* 2000 Apr; 39(4):229-31.
20. **Nieuwenhuis W.P., Kneepkens C.M., Houwen R.H., de Beer H.J., Mulder C.J., Mearin M.L.** – [Guideline 'Coeliac disease and dermatitis herpetiformis']. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010; 154:A1904. Review. Dutch.
21. **Caristo E., Tognato E., Di Dio G., Rapa A., Fonio P.** – [Increasing prevalence of celiac children with negative serum antigliadin antibodies]. *Minerva Pediatr.* 2010 Apr; 62(2):119-23. Italian.
22. **Löwbeer C., Wallinder H.** – Undetectable anti-tissue transglutaminase IgA antibody measured with EliA Celikey indicates selective IgA deficiency. *Clin Chim Acta.* 2010 Apr 2; 411(7-8):612. Epub 2010 Jan 21.
23. **Fernández E., Blanco C., García S., Dieguez A., Riestra S., Rodrigo L.** – Use of low concentrations of human IgA anti-tissue transglutaminase to rule out selective IgA deficiency in patients with suspected celiac disease. *Clin Chem.* 2005 Jun; 51(6):1014-6. Epub 2005 Mar 24.
24. **Lurz E., Scheidegger U., Spalinger J., Schöni M., Schibli S.** – Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *Eur J Pediatr.* 2009 Jul; 168(7):839-45. Epub 2008 Oct 16.
25. **Evans K.E., Leeds J.S., Sanders D.S.** – Be vigilant for patients with coeliac disease. *Practitioner.* 2009 Oct; 253(1722):19-22, 2.
26. **Jaskowski T.D., Donaldson M.R., Hull C.M., Wilson A.R., Hill H.R., Zone J.J., Book L.S.** – Novel screening assay performance in pediatric celiac disease and adult dermatitis herpetiformis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul; 51(1):19-23.
27. **Mothes T., Uhlig H.H., Richter T.** – [Recent aspects of antibody determination for the diagnosis of coeliac disease]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2009 Jul; 134(30):1525-8. Epub 2009 Jul 14. Review. German.
28. **Hobbs J.R.** – Further aspects of human immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007 Sep; 44(Pt 5):496-7.
29. **Villalta D., Alessio M.G., Tampoia M., Tonutti E., Brusca I., Bagnasco M., Pesce G., Stella S., Bizzaro N.** – Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays. *Clin Chim Acta.* 2007 Jul; 382(1-2): 95-9. Epub 2007 Apr 13.
30. **Dahlbom I., Olsson M., Forooz N.K., Sjöholm A.G., Truedsson L., Hansson T.** – Immunoglobulin G (IgG) anti-tissue transglutaminase antibodies used as markers for IgA-deficient celiac disease patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005 Feb; 12(2):254-8.