



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo original

Doenças autoimunes e autoanticorpos em pacientes pediátricos e seus parentes de primeiro grau com deficiência de imunoglobulina



Kristine Fahl^a, Clovis A. Silva^{b,c}, Antonio C. Pastorino^a,
Magda Carneiro-Sampaio^a e Cristina M.A. Jacob^{a,*}

^a Unidade de Alergia Pediátrica e Imunologia, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Unidade de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Divisão de Reumatologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 23 de janeiro de 2014

Aceito em 6 de outubro de 2014

On-line em 7 de novembro de 2014

Palavras-chave:

Deficiência de IgA

Autoimunidade

Autoanticorpos

Tireoidite

R E S U M O

Introdução: As manifestações clínicas da deficiência de imunoglobulina A (DIgA) incluem infecções recorrentes, atopia e doenças autoimunes. No entanto, para o nosso conhecimento, as avaliações concomitantes de doenças autoimunes e autoanticorpos em uma coorte de pacientes com DIgA com idade atual > 10 anos e seus parentes não foram feitas. **Objetivos:** Avaliar doenças autoimunes e presença de autoanticorpos em pacientes com DIgA e seus parentes de primeiro grau.

Métodos: Estudo transversal feito em 34 pacientes com DIgA (idade atual > 10 anos) e em seus parentes de primeiro grau. Todos foram acompanhados em um centro terciário brasileiro para imunodeficiência primária: 27 crianças/adolescentes e sete de seus parentes de primeiro grau com diagnóstico tardio de DIgA. Doenças autoimunes e autoanticorpos (anticorpos antinucleares, fator reumatoide e antitireoglobulina, antitireoperoxidase e anticorpos antiendomísio da classe IgA) também foram avaliadas.

Resultados: Doenças autoimunes (n = 14) e/ou autoanticorpos (n = 10, quatro deles com autoanticorpos isolados) foram observadas em 18/34 (53%) dos pacientes e seus parentes. As doenças autoimunes mais comuns encontradas foram tireoidite (18%), artrite crônica (12%) e doença celíaca (6%). Os autoanticorpos mais frequentes foram anticorpos antinucleares (2%), antitireoglobulina e/ou antitireoperoxidase (24%). Nenhuma diferença significativa foi observada no sexo feminino, idade no momento do diagnóstico e idade atual em pacientes com DIgA com e sem doenças autoimunes e/ou presença de autoanticorpos (p > 0,05). As

* Autor para correspondência.

E-mail: miuki55@uol.com.br (C.M.A. Jacob).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.10.003>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

de primárias na família, autoimunidade em família, atopia e infecções recorrentes foram semelhantes em ambos os grupos ($p > 0,05$).

Conclusão: Doenças autoimunes e autoanticorpos foram observadas em pacientes com DIgA durante o acompanhamento, o que reforça a necessidade de um acompanhamento rigoroso e contínuo durante a adolescência e a idade adulta.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Autoimmune diseases and autoantibodies in pediatric patients and their first-degree relatives with immunoglobulin A deficiency

A B S T R A C T

Keywords:

IgA deficiency
Autoimmunity
Autoantibodies
Thyroiditis

Introduction: Clinical manifestations of Immunoglobulin A Deficiency (IgAD) include recurrent infections, atopy and autoimmune diseases. However, to our knowledge, the concomitant evaluations of autoimmune diseases and autoantibodies in a cohort of IgAD patients with current age > 10 years-old and their relatives have not been assessed.

Objectives: To evaluate autoimmune diseases and the presence of autoantibodies in IgAD patients and their first-degree relatives.

Methods: A cross-sectional study was performed in 34 IgAD patients (current age > 10 years-old) and their first-degree relatives. All of them were followed at a tertiary Brazilian primary immunodeficiency center: 27 children/adolescents and 7 of their first-degree relatives with a late diagnosis of IgAD. Autoimmune diseases and autoantibodies (antinuclear antibodies, rheumatoid factor, and anti-thyroglobulin, anti-thyroperoxidase and IgA class anti-endothelial antibodies) were also assessed.

Results: Autoimmune diseases ($n = 14$) and/or autoantibodies ($n = 10$, four of them with isolated autoantibodies) were observed in 18/34 (53%) of the patients and their relatives. The most common autoimmune diseases found were thyroiditis (18%), chronic arthritis (12%) and celiac disease (6%). The most frequent autoantibodies were antinuclear antibodies (2%), anti-thyroglobulin and/or anti-thyroperoxidase (24%). No significant differences were observed in the female gender, age at diagnosis and current age in IgAD patients with and without autoimmune diseases and/or presence of autoantibodies ($p > 0.05$). The frequencies of primary immunodeficiency's in family, autoimmunity in family, atopy and recurrent infections were similar in both groups ($p > 0.05$).

Conclusion: Autoimmune diseases and autoantibodies were observed in IgAD patients during follow-up, reinforcing the necessity of a rigorous and continuous follow-up during adolescence and adulthood.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A deficiência de IgA (DIgA) é a imunodeficiência primária (IDP) mais frequente. É um defeito causado por uma diferenciação terminal de linfócito B e resultando em uma produção insuficiente de soro e IgA secretora (IgAs).¹⁻⁴ A IgAs tem algumas funções protetoras na mucosa e neutraliza microrganismos e proteínas.⁵⁻⁸ As manifestações clínicas de pacientes com DIgA variam desde infecções assintomáticas até infecções recorrentes, sintomas alérgicos e doenças autoimunes,⁹ com um aumento da produção de autoanticorpos.¹⁰ É importante salientar, as doenças autoimunes ocorrem em 7-36% dos pacientes com DIgA e autoanticorpos são observados em mais de 40% dos pacientes.^{10,11} A prevalência de DIgA é de 1-4% nos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES),¹⁰ 2-4% na artrite reumatoide (AR)¹⁰ e 2,6% na doença celíaca (DC).¹² Além disso, as doenças autoimunes são frequentemente relatadas

em parentes de pacientes com DIgA. Dentre os parentes de primeiro grau de pacientes com DIgA, 10% tiveram doenças autoimunes em comparação com 5% na população geral.¹¹⁻¹⁵ No entanto, até onde sabemos, a avaliação concomitante das doenças autoimunes e autoanticorpos em uma coorte de pacientes com DIgA com idade atual acima de 10 anos e seus parentes com DIgA não foi estudada.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a ocorrência de doenças autoimunes e autoanticorpos em uma coorte de pacientes com DIgA com idade atual maior do que 10 anos e seus respectivos parentes de primeiro grau acompanhados em um centro de referência terciário para IDP pediátrica.

Pacientes e métodos

Selecionamos 126 pacientes com DIgA acompanhados em um centro de referência pediátrica brasileiro para IDP nos últimos

30 anos consecutivos. Dos pacientes com DIgA que foram diagnosticados na infância 92 tinham idade atual menor do que 10 anos e foram excluídos do estudo. A avaliação de IgA foi sistematicamente feita em todos os parentes de primeiro grau que apresentaram qualquer sinal ou sintoma de doenças infecciosas e autoimunes recorrentes e o diagnóstico de DIgA foi estabelecido em 7/62 (11%) dos parentes de primeiro grau. Portanto, um estudo transversal foi feito em 34 pacientes com DIgA: 27 pacientes com DIgA (idade atual maior do que 10 anos) e seus sete parentes de primeiro grau com diagnóstico tardio de DIgA. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e o consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes.

Uma avaliação clínica sistemática foi feita e incluiu as avaliações de vários distúrbios autoimunes, episódios infecciosos recorrentes, manifestações atópicas e neoplasia atual e pregressa nos pacientes com DIgA e suas respectivas famílias. A DIgA foi diagnosticada de acordo com o Grupo Pan-Americano de Imunodeficiência e Sociedade Europeia para Imunodeficiência com exclusão de DIgA secundária.¹⁶

A artrite idiopática juvenil (JIA) foi diagnosticada de acordo com os critérios da International League of Associations for Rheumatology (Ilgar).¹⁷ O lúpus eritematoso sistêmico pediátrico (LESp) foi diagnosticado de acordo com os critérios do American College of Rheumatology.¹⁸ A espondilite anquilosante (EA) foi definida de acordo com os critérios de Nova York.¹⁹ O hipotireoidismo foi definido como tiroxina livre reduzida (T4) e níveis elevados de hormônio de estimulação da tireoide (TSH). O hipotireoidismo subclínico foi diagnosticado como TSH elevado associado a T4 normal. A presença de anticorpos antitireoides foi necessária para caracterizar tireoidite autoimune.²⁰ A DC foi caracterizada por pelo menos quatro dos seguintes achados: manifestações clínicas (diarreia crônica, atraso no crescimento e/ou anemia ferropriva), positividade para anticorpos IgA da DC, genótipo do HLA-DQ2 ou DQ8, biópsia de intestino delgado compatível com enteropatia celíaca e resposta a uma dieta sem glúten.²¹

Amostras de sangue foram coletadas de todos os pacientes com DIgA e seus parentes. As imunoglobulinas séricas (IgA, IgM e IgG) foram medidas por nefelometria (Nefelômetro a Laser de Behring, USA) e os resultados foram confirmados se fossem positivos. Todas as amostras dos pacientes foram triadas para anticorpos antinucleares (FAN) por imunofluorescência indireta com células HEp-2 (Euroimmun AG, Alemanha). Diluições $\geq 1:80$ foram definidas como positivas. O fator reumatoide (FR) foi detectado por imunonefelometria (Laborclin, Pinhais, Paraná, Brasil, e valor de referência > 8 UI/mL). Os níveis séricos de TSH, tiroxina livre (T4 livre), tiroglobulina, anticorpos antitiroglobulina (anti-TG) e anticorpos antitiroperoxidase (anti-TPO) também foram determinados. TSH e T4 livre foram medidos por ensaios imunométricos (Auto Delphia, Wallac Oy, Finland). As concentrações anti-TG e anti-TPO foram determinadas com imunoenaios enzimáticos por fluorescência (Auto Delphia, Wallac Oy, Finland; valor de referência > 35 UI/mL). Anticorpo antiendomisial de classe IgA (EMA) do isótopo IgA foi avaliado por imunofluorescência indireta, com o cordão umbilical como substrato (Dako, Copenhagen, Dinamarca; valor de referência $> 1:10$).

Tabela 1 – Dados demográficos e manifestações clínicas em 34 pacientes com deficiência de IgA (DIgA) de acordo com a presença de doenças autoimunes e/ou autoanticorpos

Variáveis	Doenças autoimunes e/ou autoanticorpos		p
	Com (n = 18)	Sem (n = 16)	
<i>Dados demográficos</i>			
Mulheres	10 (56)	9 (56)	1,0
Idade ao diagnóstico de DIgA, anos	8,9 (4-34)	13,7 (4-52)	0,25
Idade atual, anos	19,8 (10-34)	19,6 (10-52)	0,98
<i>Manifestações clínicas</i>			
IDP na família	9 (50)	8 (50)	1,0
Doenças autoimunes na família	2 (11)	3 (19)	0,65
Atopia	11 (61)	11 (69)	0,73
Infecções recorrentes	15 (83)	16 (100)	0,23
Resultados são apresentados em n (%) ou mediana (faixa); IDP, imunodeficiência primária.			

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana (variação) para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. Os dados foram comparados por teste t de Student ou teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas. Diferenças de variáveis categóricas foram avaliadas por teste exato de Fisher. Em todos os testes estatísticos, o nível de significância foi estabelecido em 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Doenças autoimunes (n = 14) e/ou autoanticorpos (n = 10; quatro deles com autoanticorpos isolados) foram observados em 18/34 (53%) de pacientes e seus parentes.

A doença autoimune mais comum foi a doença autoimune da tireoide em seis (18%) dos indivíduos com DIgA: hipotireoidismo (n = 2), hipotireoidismo subclínico (n = 2) e hipertireoidismo (n = 2). Quatro pacientes tiveram artrite crônica, três AIJ (subtipo oligoarticular persistente) e o quarto paciente EA durante a vida adulta. Um paciente tinha anemia hemolítica autoimune isolada e o outro tinha LESp com trombocitopenia autoimune. Um paciente e sua irmã tinham DC com uma melhora após dieta livre de glúten.

A **tabela 1** inclui dados demográficos e características clínicas em 34 pacientes com DIgA e seus parentes de primeiro grau, de acordo com a presença de doenças autoimunes e/ou autoanticorpos. Nenhuma diferença significativa foi observada no sexo feminino, idade no momento do diagnóstico e idade atual em pacientes com DIgA com e sem a presença de doenças autoimunes e/ou de autoanticorpos ($p > 0,05$). Da mesma maneira, as frequências de IDP e a presença de doenças autoimunes na família, atopia e infecções recorrentes

Tabela 2 – Dados demográficos e manifestações clínicas em 34 pacientes com deficiência de IgA (DIgA) de acordo com a presença de autoanticorpos

Variáveis	Autoanticorpos		p
	Com (n = 10)	Sem (n = 24)	
<i>Dados demográficos</i>			
Mulheres	7 (70)	12 (50)	0,45
Idade ao diagnóstico de DIgA, anos	8,6 (4-30)	12,2 (4-52)	0,42
Idade atual, anos	17,4 (12-30)	20,8 (10-52)	0,35
<i>Manifestações clínicas</i>			
IDP na família	5 (50)	12 (50)	1,0
Doenças autoimunes na família	2 (20)	3 (13)	0,62
Atopia	6 (60)	16 (67)	0,71
Infecções recorrentes	9 (90)	22 (92)	1,0

Resultados são apresentados em n (%) ou mediana (faixa); IDP, imunodeficiência primária.

foram semelhantes em ambos os grupos ($p > 0,05$) (tabela 1). Infecções do trato respiratório superior foram os achados mais comuns, especialmente sinusite (68%) e otite média aguda (58%).

Autoanticorpos foram observados em 10/34 (29%) dos pacientes e seus parentes de primeiro grau (quatro tinham autoanticorpos sem doenças autoimunes). Altos títulos de anticorpos anti-TG e anti-TPO foram observados em sete e cinco pacientes, respectivamente. Um parente de primeiro grau com DC tinha uma titulação de FAN de 1: 160 e um paciente com LESp tinha uma titulação de FAN de 1:320. Nos pacientes sem manifestações clínicas autoimunes, dois deles tiveram positividade tanto para anti-TG como anti-TPO e os outros dois tiveram positividade apenas para FAN. Padrões pontilhados finos densos foram observados em células FAN-HEp-2 de todos os pacientes. O FR foi ausente em todos os indivíduos com DIgA.

Os dados demográficos e as manifestações clínicas em 34 pacientes com DIgA de acordo com a presença de autoanticorpos são apresentados na tabela 2. Sexo feminino, idade ao diagnóstico e idade atual foram semelhantes nos pacientes com DIgA com e sem a presença de autoanticorpos ($p > 0,05$). IDP e doenças autoimunes na família, atopia e infecções recorrentes também foram comparáveis em ambos os grupos ($p > 0,05$, tabela 2).

Discussão

Deficiências de anticorpo são a IDP mais comum em nosso hospital universitário, particularmente DIgA.^{22,23} O presente estudo mostrou uma alta prevalência de doenças autoimunes e autoanticorpos em pacientes com DIgA acompanhados em um centro de ensino terciário.

É importante destacar que várias manifestações clínicas podem ocorrer em pacientes com DIgA, desde infecções assintomáticas até infecções recorrentes, sintomas alérgicos e doenças autoimunes. O espectro clínico provavelmente depende da associação com deficiências em anticorpos, tais como deficiência da subclasse IgG2, deficiência de anticorpos específicos, deficiência de lectina ligante de manose ou imunodeficiência variável comum.²⁴ Outra possível patogenia é um mecanismo de compensação, como IgM e IgG salivar alto.²⁵ No presente estudo, nenhum dos pacientes com DIgA teve qualquer outra IDP.

As doenças autoimunes ocorrem mais frequentemente em pacientes com DIgA comparados com populações saudáveis,^{12,22} com a possibilidade de produção de autoanticorpos, mesmo sem manifestações clínicas autoimunes,^{10,13} como observado aqui. Tanto as doenças autoimunes sistêmicas como as específicas de órgãos foram descritas em associação com DIgA¹³ e os principais distúrbios autoimunes associados à imunodeficiência foram hipotireoidismo, DC e doenças reumáticas.^{9-13,26} Recentemente, DIgA também foi evidenciada em 4% de nossa população com LES-i.²⁷

Além disso, doenças autoimunes hematológicas são muito frequentes em pacientes com IDP, especialmente deficiências de anticorpos, como a imunodeficiência comum variável e a DIgA, particularmente púrpura trombocitopênica idiopática e anemia hemolítica autoimune, como evidenciado em dois dos nossos pacientes com DIgA.²⁸

É importante notar que o diagnóstico de DC em pacientes DIgA pode ser muito difícil, uma vez que a maioria dos testes baseia-se no anticorpo de IgA específico. Portanto, é importante medir os níveis totais de IgA no soro antes do diagnóstico de DC.²⁹

Quanto à patogenia da autoimunidade em pacientes com DIgA, a ausência de IgA em superfícies mucosas induz a absorção de muitos antígenos ambientais, tais como proteínas da dieta, e pode provocar uma reação cruzada com autoantígenos.^{30,31} Além disso, a incapacidade de resposta imunológica deficiente para lidar com esses antígenos pode resultar em uma resposta compensatória e levar, assim, à lesão tecidual e autoimunidade.^{32,33} Além disso, os haplotipos específicos (HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3) também foram encontrados em pacientes com DIgA associados a doenças autoimunes.³³

FAN isolado também foi observado em nossos pacientes assintomáticos. Na verdade, um estudo brasileiro mostrou que 12,6% das crianças e dos adolescentes saudáveis em São Paulo tinham uma titulação de FAN positiva $> 1/80$, sem a presença de outros autoanticorpos. No entanto, no presente estudo os níveis de IgA não foram avaliados.³⁴

Autoanticorpos foram observados em 29% dos nossos pacientes com DIgA. Essa frequência foi maior do que os nossos pacientes pediátricos com hanseníase (16%)³⁵ e foi menor do que o nossos pacientes com LESp, dermatomiosite juvenil³⁶ e RASopatias³⁷ que apresentavam até 93%, 59% e 52% de autoanticorpos, respectivamente.

Outro resultado relevante do presente estudo foi a identificação de DIgA em parentes de primeiro grau, a maioria deles assintomáticos, o que reforça a importância da avaliação de IDP em membros da família. Embora muitos

parentes tivessem doenças autoimunes e infecções leves, essas manifestações foram negligenciadas por eles e pelos médicos. Portanto, doenças autoimunes e manifestações infecciosas devem ser consideradas nos parentes com DlgA.

Este estudo tem limitações. Esses pacientes foram encaminhados a um hospital universitário terciário, alguns deles com doenças mais complexas, que podem ter superestimado as doenças autoimunes nesse grupo. Além disso, lactentes e crianças menores de 10 anos, que é a faixa etária mais prevalente para esse tipo de IDP, foram excluídos. Um grupo de controle saudável também não foi avaliado.

Conclusão

A alta prevalência de doenças autoimunes e autoanticorpos foi observada em pacientes com DlgA, o que reforça o rigoroso e contínuo acompanhamento durante a adolescência e idade adulta.

Financiamentos

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp - bolsas 2008/58238-4 para CAS, MCS e CMAJ), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ - bolsa 302724/2011-7 para CAS e 308105/2012-5 para CMAJ), pela Fundação Federativa ao CAS e pelo Núcleo de Apoio à Pesquisa Saúde da Criança e do Adolescente da USP (NAP-CriAd).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

BIBLIOGRAFIA

- Carneiro-Sampaio M, Liphhaus BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2008;28:34-41.
- Carneiro-Sampaio MM, Carbonare SB, Rozentraub RB, De Araujo MN, Ribeiro MA, Porto MH. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1989;17:213-6.
- Leiva LE, Zelazco M, Oleastro M, Carneiro-Sampaio M, Condino-Neto A, Costa-Carvalho BT, et al. Latin American Group for Primary Immunodeficiency Diseases, Primary immunodeficiency diseases in Latin America: the second report of the Lagid registry. *J Clin Immunol.* 2007;27:101-8.
- Kralovicova J, Hammarström L, Plebani A, Webster AD, Vorechovsky I. Fine-scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol.* 2003;170:2765-75.
- Tomasi TB. The discovery of secretory IgA and the mucosal immune system. *Immunol Today.* 1992;13:416-8.
- Mestecky J, McGhee JR, Immunoglobulin A. (IgA): Molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response. *Adv Immunol.* 1987;40:153-245.
- Lamm ME. Current concepts in mucosal immunity IV. How epithelial transport of IgA antibodies relates to host defense. *Am J Physiol.* 1998;274:614-27.
- Steuer A, McCrea DJ, Coloco CB. Primary Sjogren's syndrome, ulcerative colitis and selective IgA deficiency. *Postgrad Med J.* 1996;72:499-500.
- Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol.* 2009;133:78-85.
- Liblau RS, Bach JF. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;99:16-27.
- Fusaro AE, Fahl K, Cardoso EC, de Brito CA, Jacob CM, Carneiro-Sampaio M, et al. Profile of autoantibodies against phosphorylcholine and cross-reactivity to oxidation-specific neoantigens in selective IgA deficiency with or without autoimmune diseases. *J Clin Immunol.* 2010;30:872-80.
- Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (Sigep) and Club del Tenue Working Groups on Coeliac Disease. *Gut.* 1998;42:362-5.
- Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ. Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood.* 2002;99:2694-702.
- Carneiro-Sampaio MM, Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol.* 2007;95:51-82.
- Leman Yel. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30:10-6.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies Representing Pagid (Pan-American Group for Immunodeficiency) and Esid (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* 1999;93:190-7.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31:390-2.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
- Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
- Franklyn JA. Hypothyroidism. *Medicine.* 2005;33:27-9.
- Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123:691-3.
- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol.* 2008;28:56-61.
- Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, et al. Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center. *J Clin Immunol.* 2013;33:716-24.
- Santaella MR, Peredo R, Disdier OM. IgA deficiency: clinical correlates with IgG subclass and mannan-binding lectin deficiencies. *P R Health Sci J.* 2005;24:107-10.
- Brandtzaeg P, Karlsson G, Hansson G, Petruson B, Björkander J, Hanson LA. The clinical condition of IgA-deficient patients is related to the proportion of IgD- and IgM-producing cells in their nasal mucosa. *Clin Exp Immunol.* 1987;67:626-36.

26. Etzioni A. Immunodeficiency and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2003;2:364-9.
27. Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2011;20:1275-84.
28. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.* 2002;16:61-4.
29. Sinclair D, Saas M, Turk A, Goble M, Kerr D. Do we need to measure total serum IgA to exclude IgA deficiency in coeliac disease? *J Clin Pathol.* 2006;59:736-9.
30. Fairweather D, Kaya Z, Shellan GR, Lawson CM, Rose NR. From infection to autoimmunity. *J Autoimmun.* 2001;16:341-5.
31. Monteiro RC, Van De Winkel JG. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:177-204.
32. De Laat PC, Weemaes CM, Gonera R, Van Munster PJ, Bakkeren JA, Stoelinga GB. Clinical manifestations in selective IgA deficiency in childhood. A follow-up report. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:798-804.
33. Heikkila MK, Oistinen J, Lohman M, Koskimies S. Increase frequencies of HLA -A1 and B-8 in association with total lack, but not with deficiency of serum IgA. *Tissues Antigens.* 1984;23:280-3.
34. Hilário MO, Len CA, Roja SC, Terreri MT, Almeida G, Andrade LE. Frequency of antinuclear antibodies in healthy children and adolescents. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43:637-42.
35. Neder L, Rondon DA, Cury SS, Silva CA. Musculoskeletal manifestations and autoantibodies in children and adolescents with leprosy. *J Pediatr (Rio J).* 2014 (in press).
36. Aikawa NE, Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, Viana VS, et al. Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:126-31.
37. Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1077-82.