

**FREQUÊNCIA DE IMUNODEFICIÊNCIAS PRIMÁRIAS EM
PACIENTES COM DOENÇAS AUTOIMUNES
REUMATOLÓGICAS ACOMPANHADOS NO IMIP: UM ESTUDO
DE CORTE TRANSVERSAL**

**FREQUENCY OF PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES IN
PATIENTS WITH RHEUMATOLOGIC AUTOIMMUNE DISEASES
FOLLOWED AT IMIP: A CROSS-SECTIONAL STUDY**

ANDRE LUIS BIONE DOS ANJOS

JULYANA SARAIVA PEIXOTO BELEM DE MACEDO

ERNANI FAEZY DE OLIVEIRA

ZELINA BARBOSA DE MESQUITA

EDVALDO DA SILVA SOUZA

ANDRÉ LUÍS BIONE DOS ANJOS

Acadêmico de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefones: (+55 81) 3231.3101 – 99713.0963

E-mail: andreluis.bione@gmail.com

JULYANA SARAIVA PEIXÔTO BELÉM DE MACÊDO

Acadêmica de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefones: (+55 81) 3011.4035 – 996055319

E-mail: julyanasaraivab@gmail.com

ERNANI FAEZY DE OLIVEIRA

Acadêmico de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefones: (+55 81) 31272597 – 998174603

E-mail: ernanifaezy@gmail.com

ZELINA BARBOSA DE MESQUITA

Mestra em Pediatria pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Médica Reumatologista do Hospital-Dia no Instituto de Saúde Integral Prof. Fernando Figueira

Tutora da Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefone: (+55 81) 2122.4191

E-mail: zelinabarbosa@terra.com.br

EDVALDO DA SILVA SOUZA

Mestre em Imunologia das Doenças Infecciosas pela London School of Hygiene and Tropical Medicine

Doutor em Saúde Materno Infantil pelo Instituto de Saúde Integral Prof. Fernando Figueira

Médico Imunologista do Hospital-Dia no Instituto de Saúde Integral Prof. Fernando Figueira

Tutor da Faculdade Pernambucana de Saúde

Telefone: (+55 81) 2122.4191

E-mail: edsouza@imip.org.br

RESUMO

OBJETIVO: O objetivo do estudo foi descrever a frequência de síndrome de imunodeficiências humorais primárias nos pacientes com doença autoimune reumatológica acompanhados no Serviço Terciário de Reumatologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, além de comparar os resultados com o padrão descrito na literatura. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo transversal, descritivo e retrospectivo no período entre agosto de 2015 à setembro de 2016 no IMIP. Foram selecionados pacientes com diagnóstico estabelecido de doenças autoimunes em acompanhamento e que vieram para consulta de rotina. **RESULTADOS:** Foram coletados 112 pacientes com doenças autoimunes reumatológicas. Destes, 83 (74,1%) eram do sexo feminino. Artrite idiopática juvenil (AIJ) foi a doença reumatológica autoimune mais prevalente, presente em 42,9% dos pacientes, seguida de lúpus eritematoso sistêmico (LES), presente em 35,7%. No total, 7 pacientes foram identificados com algum tipo de imunodeficiência primária (IDP), sendo seis com deficiência de IgM e um com deficiência de IgA; destes, cinco tinham diagnóstico de LES e dois eram portadores de AIJ. **CONCLUSÃO:** Em conclusão, nossos resultados demonstram que as IDP e as doenças autoimunes reumatológicas podem coexistir e isso atenta para o fato de que os pacientes com DAI devem ser avaliados quanto à presença de IDP e vice-versa. É importante salientar a necessidade de realização de mais estudos que abordem este assunto.

Palavras-chave: Doenças autoimunes; síndromes de imunodeficiência; doenças reumatológicas.

ABSTRACT

OBJECTIVE: The objective of this study was to describe the frequency of primary humoral immunodeficiency syndromes in patients with rheumatic autoimmune disease followed in the Tertiary Service of Rheumatology at Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, and to compare the results with the pattern described in the literature. **METHODS:** A cross-sectional, descriptive and retrospective study was conducted between August 2015 and September 2016 at IMIP. Patients with an established diagnosis of autoimmune disease who were followed up in this service and had come for a routine visit were selected. **RESULTS:** A total of 112 subjects with rheumatic autoimmune diseases were collected. Among these, 83 (74.1%) were female. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) was the most frequent autoimmune disease, affecting 42.9% of patients, followed by systemic lupus erythematosus, present in 35.7%. A total of 7 patients were identified with some kind of PID, 6 with selective IgM deficiency and 1 with selective IgA deficiency; 5 had a diagnosis of SLE and only 2 patients had JIA. **CONCLUSION:** In conclusion, our results show that the PID and rheumatologic autoimmune diseases may coexist and this calls attention to the fact that patients with AID should be evaluated for the presence of PIDs and vice versa. It is necessary to highlight the need of more studies to approach and understand this subject clearly.

Keywords: Autoimmune diseases; immunologic deficiency syndromes; rheumatic diseases.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes ocorrem em 3-5% da população geral¹. Das que ocorrem na faixa etária pediátrica, destacam-se as de acometimento reumatológico. Estas podem estar relacionadas com uma variedade de causas e de manifestações musculoesqueléticas, podendo representar a primeira manifestação de uma imunodeficiência primária^{2,3}.

No que se refere às imunodeficiências primárias (IDP), estas compreendem pelo menos 176 transtornos hereditários que se acredita serem raros individual e coletivamente. Estudos epidemiológicos indicam uma incidência de IDP de 4,6/100.000 pessoas/ano⁴. Estima-se que mundialmente existam cerca de seis milhões de pessoas acometidas por IDPs, enquanto apenas 27.000-60.000 (0,45-1,0%) foram identificadas até o momento⁵.

A apresentação clínica das IDP é muito variável, desde pacientes quase assintomáticos até aqueles com doenças graves. As infecções de repetição representam a primeira apresentação clínica mais frequente em pacientes com IDP (86%), sendo a autoimunidade a segunda (15%), seguida por alergias (8%) e neoplasias (8%)⁶. Nesse sentido, a associação do quadro clínico com o diagnóstico torna-se um desafio para a prática clínica, levando muitos pacientes a permanecerem sem tratamento por vários anos ou morrerem. Um estudo determinou, em pacientes imunodeficientes, uma taxa de sobrevivência global em cinco anos de 22,7%, e uma taxa de mortalidade que varia de 13,6% a 17,5%⁷.

Nessa perspectiva, o presente estudo descreve a frequência de imunodeficiências humorais primárias nos pacientes com doença autoimune reumatológica acompanhados no Serviço Terciário de Reumatologia Pediátrica do

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, além de comparar os resultados com o padrão descrito na literatura.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal, descritivo e retrospectivo no período entre agosto de 2015 a agosto de 2016 no Ambulatório de Reumatologia Infantil do Hospital-Dia Pediátrico do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Foram selecionados pacientes com diagnóstico estabelecido de doenças autoimunes reumatológicas que são acompanhados no Hospital-Dia e foram para consulta de rotina. Os sujeitos da pesquisa foram abordados em dois momentos: no primeiro houve explanação da pesquisa para os pacientes e após consentimento destes, aplicação do questionário sociodemográfico (idade, sexo, peso, altura, procedência, renda familiar) e clínico (doença autoimune reumatológica diagnosticada, tempo de diagnóstico, comorbidades, terapia medicamentosa em uso) relativos ao momento de convite ao estudo, com suporte do prontuário do paciente; em um segundo momento foram resgatados e registrados os exames solicitados no primeiro encontro (hemograma, ASL, ALT, bilirrubina total e frações, G-GT, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, PCR, ionograma, protidograma, sumário de urina, contagem e percentual de linfócitos T-CD4+, sorologia HIV, dosagem de IgA, IgG, IgM e IgE).

Os dados supracitados foram averiguados com dupla entrada no software EPI-INFOTM versão 7.2. Todos os testes foram aplicados com 95% de confiança e os resultados estão apresentados em forma de tabelas com suas respectivas frequências absoluta e relativa. Para verificar diferenças entre as variáveis contínuas foi usado o ANOVA (médias) e Teste de Kruskal-Wallis (medianas). Para verificação da existência de associação entre variáveis categóricas, foi realizado Teste de Qui-quadrado ou Exato de Fisher quando indicado.

O presente estudo obedeceu aos termos preconizados pela Resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos e foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP sob o número 4906. Não houve conflito de interesses.

RESULTADOS

Foram convidados a participar do estudo 114 pacientes com doenças autoimunes reumatológicas no Ambulatório de Reumatologia Infantil do IMIP no período compreendido entre setembro de 2015 a abril de 2016. Nesse sentido, foram analisadas as características de um total de 112 pacientes, tendo havido recusa de um, e perda de outro paciente por não ter realizado os exames laboratoriais necessários. A média de idade da população de estudo foi de 12 ($\pm 3,7$) anos; o IMC foi, em média, 21 (± 5); 83 (74,1%) eram do sexo feminino, e apenas 39 (34,8%) eram procedentes da Região Metropolitana do Recife. A maioria, 91 (81,3%), dos responsáveis/cuidadores era alfabetizada, tendo uma média de nível de escolaridade de 9 ($\pm 2,9$) anos. A renda familiar apresentou uma mediana de 800 (IQ 700 a 1.000).

A doença autoimune reumatológica mais prevalente no estudo foi a artrite idiopática juvenil (AIJ), encontrada em 48 (42,9%) pacientes, seguida de lúpus eritematoso sistêmico (LES) em 40 (35,7%), dermatomiosite em 10 (8,9%), esclerodermia em 8 (7,1%), e vasculites primárias em 8 (7,1%). O tempo transcorrido entre o diagnóstico da doença autoimune e o convite para a pesquisa apresentou uma mediana de 3 (IQ 1 a 6) anos.

Na população estudada, no momento de convite ao estudo, 19 (17%) tinham hipertensão, 19 (17%) tinham lesões cutâneas e apenas 1 (1%) possuía doença hematológica associada. Todos os pacientes apresentaram teste negativo para HIV. Das 20 disfunções encontradas, 12 (60%) eram renais, 3 (15%) eram cardiovasculares, 2 (10%) eram pulmonares, 2 (10%) eram neurológicas, e 1 (5%) era hepática.

A maioria dos pacientes, 105 (93,8%), estava em uso de terapia medicamentosa para a doença autoimune no momento em que aceitaram participar do estudo. Havia 56

(50%) em uso de corticosteroide, 47 (42%) de antimetabólito, 36 (32,1%) de imunossupressor, 32 (28,6%) de anti-malárico, 16 (14,3%) de terapia biológica e 9 (8%) de AINE.

Na dosagem bioquímica das imunoglobulinas, foram encontradas as seguintes medianas: IgA = 153 (IQ 107 a 222) mg/dL; IgE = 71 (IQ 20 a 282) KU/L; IgG = 1.110 (IQ 951 a 1.400) mg/dL; e IgM = 106 (IQ 78 a 138) mg/dL. A mediana na contagem de linfócitos T-CD4⁺ foi de 1074 (IQ 875 a 1448) células/mm³, e a média do percentual de linfócitos T-CD4 foi de 42% (\pm 8). Não foram identificadas alterações laboratoriais nos demais exames laboratoriais (hemograma, ASL, ALT, bilirrubina total e frações, G-GT, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, PCR, ionograma, protidograma, e sumário de urina). As informações supracitadas estão demonstradas na TABELA 1.

Adicionalmente, realizou-se análise exploratória dos dados na tentativa de avaliar fatores associados com as doenças autoimunes mais frequentes: a artrite idiopática juvenil (AIJ) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES), como observado na TABELA 2.

Foi identificada uma diferença na média de idade entre LES e AIJ de 3,2 anos e uma frequência de pacientes do sexo feminino 30% maior em LES. Ao serem analisadas as condições clínicas associadas, foram observadas, nos pacientes com LES, uma frequência de hipertensão 35,4% maior, de disfunção renal 22,9% maior e de imunodeficiência primária 8,3% maior, enquanto que as lesões cutâneas foram 11,3% mais prevalentes nos portadores de AIJ.

Ao serem analisados os agentes utilizados na terapia medicamentosa em uso para AIJ e LES, observou-se, nos pacientes com LES, um uso de corticoides 27,9% maior e de imunossupressores 63,3% maior, à medida que o uso de terapia biológica foi 11,3% maior, e de antimetabólitos 66,3% maior nos portadores de AIJ. Ao serem consideradas as avaliações bioquímicas, encontrou-se, nos pacientes com LES, uma mediana da

dosagem de IgA 27 mg/dL maior, ao passo que, nos portadores de AIJ, foram observadas mediana 8,5 KU/L maior na dosagem de IgE, 105 mg/Dl maior na dosagem de IgG e 27 mg/dL maior na dosagem de IgM. A análise comparativa da contagem e do percentual de linfócitos T-CD4+ mostrou-se semelhante para os pacientes com AIJ e LES.

Dos 112 pacientes, 7 foram identificados com algum tipo de IDP. Destes, 6 possuíam deficiência seletiva de IgM, dos quais 2 eram portadores de AIJ e 4 de LES, enquanto que apenas 1 paciente, portador de LES, apresentou deficiência seletiva de IgA. Dos 7 pacientes com IDP, 6 eram do sexo feminino.

TABELAS

Tabela 1: Distribuição das variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes portadores de doença autoimune reumatológica atendidos no Hospital-Dia do IMIP no período de setembro de 2015 a abril de 2016.

Sociodemográfico	
Idade-anos: média (DP)	12 (\pm 3,7)
Sexo feminino-n (%)	83 (74,1)
IMC-Kg/m ² : média (DP)	21 (\pm 5)
Procedente da RMR-n (%)	39 (34,8)
Cuidador analfabeto-n (%)	21 (18,8)
Escolaridade do cuidador-anos: mediana (IQ)	11 (8-12)
Renda familiar-R\$: mediana(IQ)	800 (700-1000)
Diagnóstico	
AIJ-n (%)	48 (42,9)
LES-n (%)	40 (35,7)
Dermatomiosite-n (%)	10 (8,9)
Vasculite primária-n (%)	8 (7,1)
Esclerodermia-n (%)	8 (7,1)
Tempo de diagnóstico-anos: mediana (IQ)	3 (1-6)
Idade ao diagnóstico-anos: média (DP)	8 (\pm 3,6)
Condições clínicas associadas-n (%)	
Hipertensão	19 (17,0)
Disfunção renal	12 (10,7)
Lesões cutâneas	19 (17,0)
Imunodeficiência Primária	7 (6,3)
Tratamento-n (%)	
Terapia medicamentosa em uso	105 (93,8)
Uso de AINEs	9 (8,0)
Uso de antimaláricos	32 (28,6)
Uso de corticoides	56 (50,0)
Uso de imunossupressor	36 (32,1)
Uso de terapia biológica	16 (14,3)
Uso de antimetabólitos	47 (42,0)
Bioquímica: mediana (IQ)	
Dosagem de IgA-mg/dL	153 (107-222)
Dosagem de IgE-KU/L	71 (20-282)
Dosagem de IgG-mg/dL	1110 (951-1400)
Dosagem de IgM-mg/dL	106 (78-138)
Contagem de LTCD4 ⁺ -cel/mm ³	1074 (875-1448)
Percentual de LTCD4 ⁺ : média (DP)	42 (\pm 8,1)

Tabela 2: Distribuição das variáveis sociodemográficas e clínico-laboratoriais dos pacientes portadores de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) atendidos no Hospital-Dia do IMIP no período de setembro de 2015 a abril de 2016.

	AIJ (n = 48)	LES (n = 40)	p	RP	IC 95%
Sociodemográficas					
Idade-anos: média (DP)	10,6 (±4,1)	13,8 (±2,4)	0,001		
Sexo feminino-n (%)	29 (60,4)	36 (90,0)	0,002	1,852	1,332 – 2,574
IMC-kg/m ² : média (DP)	20,1 (±5,1)	22,5 (±4,9)	0,046		
Procedente da RMR-n (%)	15 (31,3)	12 (30,0)	0,899	0,974	0,647 – 1,466
Responsável analfabeto-n (%)	11 (22,9)	8 (20,0)	0,740	0,926	0,595 – 1,441
Escolaridade do cuidador-anos: mediana (IQ)	10,5 (7-12)	11 (8,5-12)	0,638		
Renda familiar-R\$: mediana (IQ)	800 (750-900)	800 (700-1400)	0,248		
Diagnóstico-n					
Tempo de diagnóstico-anos: mediana (IQ)	2,5 (1-7,5)	4 (1-6)	0,027		
Idade ao diagnóstico-anos: média (DP)	7 (±4)	11 (8-12)	< 0,001		
Condições clínicas associadas-n (%)					
Hipertensão	1 (2,1)	15 (37,5)	< 0,001	10,444	1,554 – 70,196
Disfunção renal	1 (2,1)	10 (25,0)	0,001	6,714	1,027 – 43,883
Lesões cutâneas	9 (18,8)	3 (7,5)	0,126	0,684	0,462 – 1,014
Imunodeficiência primária	2 (4,2)	5 (12,5)	0,150	1,988	0,607 – 6,512
Tratamento-n (%)					
Terapia medicamentosa em uso	45 (93,8)	40 (100,0)	0,108	1,889	1,5458 – 2,308
Uso de corticoides	19 (39,6)	27 (67,5)	0,009	1,672	1,121 – 2,493
Uso de imunossupressor	2 (4,2)	27 (67,5)	< 0,001	11,305	2,948 – 43,354
Uso de terapia biológica	13 (27,1)	2 (5,0)	0,006	0,553	0,406 – 0,755
Uso de antimetabólitos	33 (68,8)	1 (2,5)	< 0,001	0,286	0,185 – 0,442
Bioquímica: mediana (IQ)					
Dosagem de IgA-mg/dL	146 (99-197)	173 (116-270)	0,165		
Dosagem de IgE-KU/L	79,5 (27,5-280)	71 (18-342)	0,891		
Dosagem de IgG-mg/dL	1180 (985-1430)	1075 (912,5-1330)	0,250		
Dosagem de IgM-mg/dL	119 (79-164)	92 (58-131)	0,034		
Contagem de LT-CD4 ⁺ -cel/mm ³	1088 (873-1513)	1071 (847-1309)	0,421		
Percentual de LT-CD4 ⁺ : média (DP)	42 (±7)	43 (±9,2)	0,430		

DISCUSSÃO

O presente estudo mostra concordância com uma pesquisa realizada em Portugal em 2004⁸ ao determinar a artrite idiopática juvenil (AIJ) como diagnóstico mais prevalente seguida pelo lúpus eritematoso sistêmico (LES) em serviço de reumatologia. Apesar do LES ser o segundo mais comum, nosso estudo mostrou um percentual de 35,7% enquanto que no outro estudo esse valor foi de apenas 5,3%. Um outro estudo realizado em Singapura em 2012⁹ evidenciou um resultado diferente do nosso, visto que o diagnóstico mais encontrado foi o de vasculite primária, seguido por AIJ e LES. Adicionalmente, em concordância com diversas investigações já realizadas^{10,11}, foi encontrada maior frequência de doenças autoimunes reumatológicas no sexo feminino.

Comparando as características sociodemográficas do presente estudo com os dados encontrados a partir de pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio, no Ceará, foi observado que todas estavam de acordo com o padrão descrito. Assim como esperado, os valores encontrados para a frequência no sexo feminino foram semelhantes, confirmando que o AIJ é mais comum nesse grupo. Quanto à média de idade, a média de IMC, a escolaridade dos responsáveis e o percentual de responsáveis analfabetos, os valores encontrados também foram similares¹².

Foram comparadas as terapias medicamentosas para AIJ utilizadas por este estudo e por uma pesquisa realizada em hospitais de referência nos serviços de reumatologia do Ceará, e notaram-se semelhanças e diferenças, não obstante o uso de guias de manejo com protocolos semelhantes. Em ambos, o mais utilizado foi o antimetabólito e o menos utilizado foi o imunossupressor. Quanto às outras modalidades de tratamento, observamos que, no presente estudo, a segunda mais utilizada foi o corticoide, a terceira foi a terapia biológica e a quarta foram os AINES. Já no outro estudo, os AINES e a

terapia biológica ficaram em segundo lugar como terapia mais utilizada, seguidos pela terapia com corticosteroides¹³.

Assim como no presente estudo, na literatura médica a grande maioria dos pacientes com LES pertence ao sexo feminino. Quanto às comorbidades ligadas ao LES, a mais comum foi a hipertensão seguida pela disfunção renal. Uma coorte realizada em um hospital pediátrico no Vietnã mostrou valores semelhantes para a hipertensão, enquanto que a disfunção renal se mostrou mais presente nessa coorte¹⁴⁻¹⁶.

As drogas mais utilizadas pelos pacientes deste estudo foram os corticoides, drogas imunossupressoras e antimaláricos, resultado já esperado devido ao protocolo de tratamento do LES utilizado em nosso serviço. Resultado semelhante foi encontrado por estudo realizado no Canadá, corroborando o padrão de utilização das medicações supracitadas¹⁷.

Notou-se uma divergência, quanto à literatura, da frequência de deficiências seletivas de imunoglobulinas nas doenças autoimunes estudadas. A deficiência seletiva de IgA, imunodeficiência primária mais comum, apresenta uma frequência que varia de 0,1 a 0,4%, segundo diversas pesquisas realizadas nos Estados Unidos. Por outro lado, a deficiência seletiva de IgM exibe uma frequência de 0,03%. Esta pesquisa denotou uma maior frequência de deficiência seletiva de IgM quando comparada às outras imunodeficiências, especialmente a deficiência seletiva de IgA, de cuja frequência era esperado um resultado mais expressivo^{3,18-20}.

A imunodeficiência seletiva primária de IgM é uma entidade considerada rara na população pediátrica, e sua relação com doenças autoimunes é controversa. Não se sabe se a deficiência seletiva de IgM é secundária a doenças autoimunes ou se estas ocorrem em função da deficiência seletiva de IgM. Contudo, imunodeficiências primárias que afetam o sistema de imunidade inata também podem levar a inflamação inadequada

através do prejuízo de mecanismos de regulação negativa em células de imunidade inata²¹. A literatura científica carece de estudos de seguimento a longo termo de pacientes com deficiência seletiva de IgM. Diversos estudos demonstram uma função tanto 'natural' quanto 'induzida por antígenos' da IgM na proteção contra autoimunidade em ratos com deficiência na secreção de IgM^{22,23}.

Em conclusão, este estudo demonstra que as IDP podem ocorrer com uma frequência maior em portadores de doenças autoimunes reumatológicas do que na população geral, e isso nos leva a sugerir que pacientes com doenças autoimunes possam ser monitorados quanto à presença de IDP e vice-versa. É importante salientar a necessidade de realização de mais estudos que abordem este tema.

REFERÊNCIAS

1. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med.* 2001;7(8):899–905;
2. Wang LH, Tsai MJ, Huang MT, Lin SC, Chiang BL. Autoimmune manifestations in patients with primary immunodeficiency. *Acta Paediatr Taiwan.* 1999;40(4):243–9;
3. de Jesus AA, Diniz JC, Liphhaus B de L, Abe Jacob CM, Carneiro-Sampaio M, Almeida da Silva CA. Associação de imunodeficiências primárias com doenças autoimunes na infância. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(6):418–23;
4. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG. Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):16–22;
5. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):1–7;
6. Kokron CM, Errante PR, Barros MT, Baracho G V., Camargo MM, Kalil J, et al. Clinical and laboratory aspects of common variable immunodeficiency. *An Acad Bras Cienc.* 2004;76(4):707–26;
7. Mir Saeid Ghazi B, Aghamohammadi A, Kouhi A, Farhoudi A, Moin M, Rezaei N, et al. Mortality in primary immunodeficient patients, registered in Iranian primary immunodeficiency registry. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2004;3(1):31–6.
8. Salgado M. Doença Reumática na Criança. *Rev do Hosp Crianças Maria Pia.* 2004;XIII(3):267–75;

9. Hung J, Tan T, Uk MM, Fun HS, Arkachaisri T. Paediatrics Rheumatology Clinic Population in Singapore: The KKH Experience. 2012;21(4):265–71;
10. Shiff NJ, Lix LM, Joseph L, Duffy C, Tucker LB, Svenson LW, et al. The prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases in Canadian pediatric populations: administrative database estimates. *Rheumatol Int.* 2015 Mar 26 35(3):569–73;
11. Rita Daniela de Bastos Augusto. Tese. Influência do Género no Desenvolvimento de Doenças Autoimunes. Universidade do Porto; 2013;
12. Alcântara AC de C. Tese. Avaliação dos pacientes com artrite idiopática juvenil acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio no período de maio de 2008 a maio de 2012. 2013;
13. Studart SA de S. Tese. Aspectos geoepidemiológicos na artrite idiopática juvenil em uma região equatorial. 2014;
14. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(9):538–46;
15. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2008 Apr;152(4):550–6;
16. Dung NTN, Loan HT, Nielsen S, Zak M, Petersen FK. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2012;10(1):38;
17. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):556–62;

18. Mantovani APF, Monclaro MP, Skare TL. Frequência de deficiência de IgA em pacientes adultos com lúpus eritematoso sistêmico e estudo de sua associação com perfil clínico e de autoanticorpos. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(3):273–82;
19. Zhang F, Tu P, Zhang Y, Zhou W, Tang FL, Kuang J. Selective IgA deficiency. *J Clin Dermatology.* 2012;41(4):211–3;
20. Cassidy JT, Nordby GL. Human serum immunoglobulin concentrations: prevalence of immunoglobulin deficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 1975 Jan;55(1):35–48;
21. Goyal R, Bulua AC, Nikolov NP, Schwartzberg PL, Siegel RM. Rheumatologic and autoimmune manifestations of primary immunodeficiency disorders. *Curr Opin Rheumatol.* 2009 Jan;21(1):78-84;
22. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:624850;
23. Louis AG, Gupta S. Primary selective IgM deficiency: An ignored immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2014;46(2):104–11.