



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

Associação de imunodeficiência primária com lúpus eritematoso sistêmico: revisão da literatura e as lições aprendidas pela Divisão de Reumatologia de um hospital universitário terciário em São Paulo



Paolo Ruggero Errante^{a,b}, Sandro Félix Perazzio^b, Josias Brito Frazão^a,
Neusa Pereira da Silva^b e Luis Eduardo Coelho Andrade^{b,*}

^a Departamento de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 12 de março de 2014

Aceito em 8 de março de 2015

On-line em 16 de julho de 2015

Palavras-chave:

Doença autoimune

Imunodeficiência primária

Lúpus eritematoso sistêmico

Deficiência de anticorpos

R E S U M O

As imunodeficiências primárias (IDP) representam um grupo heterogêneo de doenças resultantes de defeitos hereditários no desenvolvimento, na maturação e na função normal de células do sistema imunológico; assim, tornam os indivíduos suscetíveis a infecções recorrentes, alergia, autoimunidade e doenças malignas. Neste estudo retrospectivo descrevem-se doenças autoimunes (DAI), em especial o lúpus eritematoso sistêmico (LES), que surgiram associadas ao curso das IDP. Classicamente, a literatura descreve três grupos de IDP associadas ao LES: (1) deficiência de componentes da via do complemento, (2) defeitos na síntese de imunoglobulinas e (3) doença granulomatosa crônica (DGC). Na atualidade, outras IDP têm sido descritas como manifestações clínicas do LES, como a síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), a poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED), a síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) e a linfocitopenia idiopática CD4⁺. Também são apresentados achados de uma coorte de adultos do ambulatório da Divisão de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo. As manifestações de IDP encontradas pelo nosso grupo de estudo foram consideradas leves em termos de gravidade de infecções e mortalidade no início da vida. Assim, é possível que alguns estados de imunodeficiência sejam compatíveis com a sobrevivência em relação à suscetibilidade infecciosa; no entanto, esses estados podem representar um fator de predisposição forte para o desenvolvimento de doenças imunológicas, como observado no LES.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

* Autor para correspondência.

E-mail: luis.andrade@unifesp.br (L.E.C. Andrade).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2015.03.002>

0482-5004/© 2015 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Primary immunodeficiency association with systemic lupus erythematosus: review of literature and lessons learned by the Rheumatology Division of a tertiary university hospital at São Paulo, Brazil

A B S T R A C T

Keywords:

Autoimmune disease
Primary immunodeficiency
Systemic lupus erythematosus
Antibodies deficiency

Primary immunodeficiency disorders (PID) represent a heterogeneous group of diseases resulting from inherited defects in the development, maturation and normal function of immune cells; thus, make individuals susceptible to recurrent infections, allergy, autoimmunity, and malignancies. In this retrospective study, autoimmune diseases (AIDs), in special systemic lupus erythematosus (SLE) which arose associated to the course of PID, are described. Classically, the literature describes three groups of PID associated with SLE: (1) deficiency of Complement pathway components, (2) defects in immunoglobulin synthesis, and (3) chronic granulomatous disease (CGD). Currently, other PID have been described with clinical manifestation of SLE, such as Wiskott-Aldrich syndrome (WAS), autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED), autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia. Also we present findings from an adult cohort from the outpatient clinic of the Rheumatology Division of Universidade Federal de São Paulo. The PID manifestations found by our study group were considered mild in terms of severity of infections and mortality in early life. Thus, it is possible that some immunodeficiency states are compatible with survival regarding infectious susceptibility; however these states might represent a strong predisposing factor for the development of immune disorders like those observed in SLE.

© 2015 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

As imunodeficiências primárias (IDP) representam um grupo heterogêneo de doenças resultantes de defeitos hereditários no desenvolvimento, na maturação e na função normal das células do sistema imunológico. As IDP muitas vezes têm uma importante base genética e levam a diferentes doenças imunológicas associadas a infecções, doenças autoimunes e outras doenças malignas nos pacientes.¹ Uma vez que essas são condições congênitas, geralmente com defeitos genéticos bem definidos e herança mendeliana, as crianças são os pacientes mais comuns. Por outro lado, as doenças autoimunes (DAI) têm uma etiologia multifatorial poligênica complexa, na qual os gatilhos ambientais desempenham um papel importante na sua patogênese e representam um grupo de mais de 70 doenças conhecidas.² Notavelmente, as DAI representam um dos fenótipos clínicos mais comuns de muitas formas de IDP, superado apenas pela frequência de infecções.³

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune com envolvimento de múltiplos órgãos caracterizada por uma gama de manifestações clínicas. O LES afeta majoritariamente mulheres em idade reprodutiva. Nessa doença, são produzidos hipergamaglobulinemia policlonal e múltiplos autoanticorpos predominantemente contra antígenos nucleares. Esses autoanticorpos se depositam em vários órgãos, incluindo os rins, a pele e as articulações, e causam uma inflamação grave.⁴ Embora os pacientes com LES tenham hipergamaglobulinemia, eles são frequentemente acometidos por infecções graves, especialmente durante o tratamento com imunossuppressores.

As infecções por patógenos oportunistas são comumente encontradas em pacientes com IDP.⁵ Essas infecções, clínicas ou subclínicas, podem representar o gatilho primário para o desenvolvimento de autoimunidade. Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição crônica a fatores ambientais pode promover a formação de autoanticorpos muitos anos antes do diagnóstico da doença. Os pacientes com LES apresentam um aumento da susceptibilidade à infecção na fase pré-clínica da doença.⁶ Classicamente, a literatura descreve três grupos de IDP associadas ao LES: 1) deficiência de componentes da via do complemento⁷; 2) defeitos seletivos e parciais na síntese de imunoglobulinas (particularmente deficiências isoladas de IgA e IgM);^{8,9} e 3) doença granulomatosa crônica (DGC).⁹⁻¹² No entanto, em observações clínicas, várias outras IDP também podem estar ocasionalmente associadas a manifestações do LES ou síndrome semelhante ao LES. Esses incluem a síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS),¹³ a poliendocrinopatia autoimune-candidíase-distrofia ectodérmica (APECED),¹⁴ a síndrome autoimune linfoproliferativa (ALPS),¹⁵ a linfocitopenia idiopática CD4⁺ (LCI),¹⁶ a imunodeficiência parcial de linfócitos T e a desregulação hiperimune (incluindo a autoimunidade, as doenças inflamatórias e o aumento na produção de IgE).¹⁷

Nosso grupo relatou que uma grande fração de pacientes com LES juvenil apresentava uma das várias formas de IDP.¹⁸ Mais recentemente, documentou-se que 28% de uma coorte consecutiva com 300 pacientes adultos com LES apresentavam algum tipo de IDP, principalmente relacionada com a deficiência de imunoglobulina. Nesta revisão, descrevem-se as diversas associações entre as IDP e o LES ou manifestações semelhantes ao LES, além da nossa experiência no ambulatório

de adultos do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo.

IDP clássicas e não clássicas associadas ao LES

As IDP são um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas pelo aumento na susceptibilidade a infecções múltiplas e recorrentes causadas por microrganismos virulentos e não virulentos. A literatura classifica as IDP em formas clássicas e não clássicas. As IDP clássicas são definidas de acordo com um fenótipo imunológico evidente que muitas vezes leva à identificação do gene que causa a doença. O comitê de especialistas em imunodeficiência primária da International Union of Immunological Societies (IUIS) recentemente atualizou a classificação das IDP humanas clássicas.¹⁹ As IDP não clássicas são definidas de acordo com um fenótipo clínico específico, embora normal, e nunca são classificadas como um fenótipo completamente distinto além da classificação de IDP. Além disso, não foram incluídos na classificação atualizada das IDP, compilada pelo comitê de especialistas *ad hoc* do IUIS.²⁰ No entanto, o fato de as IDP não clássicas não poderem ser associadas às infecções recorrentes não garante que essas doenças não predisponham ao desenvolvimento de doenças autoimunes. Portanto, neste artigo, descrevem-se as principais IDP clássicas e não clássicas associadas ao LES.

Deficiências do complemento

O sistema complemento é composto por um grupo de proteínas plasmáticas e de superfície com um importante papel no sistema imunitário humoral inato e adquirido, responsáveis pela destruição de agentes microbianos e remoção de complexos imunes circulantes.²¹ No LES, a deposição de complexos imunes que contêm vários autoanticorpos e a ativação do sistema complemento medeiam danos teciduais.⁴ Paradoxalmente, deficiências em componentes de elementos iniciais da via clássica (C1q, C1r, C1s, C4 e C2) estão fortemente associados ao desenvolvimento de LES. Além disso, a deficiência em componentes da via final comum (C5, C6, C7, C8a e C8b), bem como alguns elementos da via alternativa (C3 e Fator I), é apenas ocasionalmente associada ao LES (tabela 1).¹⁹ Deficiências genéticas desses componentes podem contribuir para a patogênese do LES e diminuir a capacidade de remoção de complexos imunes. A literatura é controversa em relação à lectina ligadora de manose (LLM)^{22,23} e anticorpos contra a LLM²⁴ na patogênese do LES. Alguns autores, incluindo o nosso grupo, descreveram a presença de aumento na deficiência de LLM em pacientes com LES (dados não publicados). No entanto, mais estudos devem ser feitos para melhor elucidação dessa associação com o LES.

Defeitos na síntese de imunoglobulinas (deficiências de anticorpos)

As deficiências de anticorpos, também chamadas de deficiências de imunoglobulinas, representam um grupo de doenças (perturbações do sistema imune) caracterizado por níveis baixos ou ausentes de imunoglobulina no sangue. As imunoglobulinas (Ig) são grandes moléculas de glicoproteína em

forma de Y produzidas pelos linfócitos B. As Ig detectam, se ligam a e neutralizam organismos e substâncias estranhas (como bactérias, vírus, fungos, toxinas e alérgenos). As deficiências de anticorpos representam um grupo de doenças e são consideradas o tipo mais comum de deficiências imunes primárias em seres humanos. Como os níveis de proteção de IgG que são passivamente adquiridas pelos recém-nascidos provenientes de sua mãe diminui durante o primeiro ano de vida, os sintomas desse grupo de doenças tornam-se aparentes somente no fim do primeiro ano de vida. O espectro de deficiências de anticorpos é vasto e abrange desde a ausência de linfócitos B e Ig séricas (tipo mais grave de deficiência de anticorpos) até a deficiência seletiva de anticorpo com níveis séricos normais de imunoglobulina total. Além de um aumento na susceptibilidade a infecções, a manifestação clínica das deficiências de anticorpos também pode incluir outros processos de doença (por exemplo, a autoimunidade e as neoplasias malignas).

Transtornos de imunodeficiência comum variável

A imunodeficiência comum variável (ICV) é um grupo heterogêneo de deficiências primárias de anticorpos diagnosticadas em humanos, com amplo espectro clínico. Os pacientes com ICV apresentam uma história de hipogamaglobulinemia e infecções recorrentes do trato respiratório, mas o espectro clínico pode incluir fenômenos autoimunes, doença inflamatória ou infecciosa do intestino e doença granulomatosa que pode afetar o fígado, o baço e os pulmões.²⁵ Tem sido postulado que a estimulação persistente do antígeno, os danos teciduais recorrentes, os problemas na remoção de complexos imunes anômalos e a desregulação imune contribuem para o desenvolvimento da autoimunidade, inclusive do LES, mas com mais frequência a citopenia autoimune e a endocrinopatia. Fernandez-Castro et al. (2007) descreveram uma série de 18 pacientes com LES e ICV. Curiosamente, até 67% desses tinham uma doença autoimune controlada após o desenvolvimento da imunodeficiência.²⁶ As anomalias genéticas descritas na ICV incluem defeitos no coestimulador induzível (ICOS), no interagente de ativador transmembrana e modulador de cálcio (TACI) e no receptor do fator ativador de linfócito B (BAFF-R), CD19, CD20 e CD81 (tabela 2).¹⁹ Embora as ICV tenham sido descritas em pacientes após o diagnóstico de LES,^{26,27} os agentes imunossupressores usados para o tratamento do LES podem ser a causa do desenvolvimento da hipogamaglobulinemia e transformar o diagnóstico definitivo de ICV em uma tarefa difícil, já que o diagnóstico de ICV depende da exclusão de todas as outras causas conhecidas de hipogamaglobulinemia.

Deficiência seletiva de IgA

A deficiência seletiva de IgA (DSIgA) é a IDP mais comum (varia de 1:400 a 1:3.000 casos em doadores saudáveis de sangue).⁹ Uma vez que a maior parte dos pacientes é assintomática, esse transtorno pode passar despercebido durante a infância e até mesmo na fase adulta. Esses pacientes apresentam infecções sinopulmonares recorrentes, alergia, doenças gastrointestinais, endocrinopatia, malignidade e autoimunidade (tabela 2). Eventualmente, os pacientes com DSIgA evoluem para ICV.

Tabela 1 – Deficiências do complemento associadas ao LES ou manifestações semelhantes ao LES

Doença	Características associadas e manifestação autoimune	Herança	Gene defeituoso	Número OMIM
Deficiência de C1q	Síndrome semelhante ao LES, doença reumatoide, infecções	AR	C 1QA C1QB C1QC	120550 601269 120575
Deficiência de C1r	Síndrome semelhante ao LES, doença reumatoide, doenças autoimunes múltiplas, infecções	AR	C1r	216950
Deficiência de C1s	Síndrome semelhante ao LES; várias doenças autoimunes	AR	C1s	120580
Deficiência de C4	Síndrome semelhante ao LES, doença reumatoide, infecções	AR	C 4 Um	120810
Deficiência de C2	Síndrome semelhante ao LES, vasculite, aterosclerose, polimiosite, infecções piogênicas; glomerulonefrite	AR	C 2	217000
Deficiência de C3	Infecções piogênicas potencialmente fatais; síndrome semelhante ao LES; glomerulonefrite; síndrome hemolítica-urêmica atípica	AR	C 3	120700
Deficiência de C5	Infecção por <i>Neisseria</i> , LES	AR	C 5 α ou C 5 β	120900
Deficiência de C6	Infecção por <i>Neisseria</i> , LES	AR	C 6	217050
Deficiência de C7	Infecção por <i>Neisseria</i> , LES, vasculite	AR	C 7	217070
Deficiência de C8a	Infecção por <i>Neisseria</i> , LES	AR	C 8 α	120950
Deficiência de C8b	Infecção por <i>Neisseria</i> , LES	AR	C 8 β	120960
Deficiência de Fator I	Infecções piogênicas recorrentes, glomerulonefrite, LES; síndrome hemolítica-urêmica; pré-eclâmpsia grave	AR	CFI	610984

AD, herança autossômica dominante; AR, herança autossômica recessiva; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

A DSIGa é frequentemente encontrada em pacientes previamente diagnosticados com doença autoimune, como doença de Graves (DG), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), doença celíaca (DC), miastenia gravis (MG), LES e artrite reumatoide (AR).²⁸ Foi descrita uma alta prevalência de DSIGa no LES juvenil (5,2%) e no LES de início na vida adulta (2,6%).⁸ Hipotetiza-se que a ausência de IgA na mucosa pode reduzir a depuração e neutralização do antígeno e patógeno, o que serve como gatilho para frear a tolerância. No entanto, a associação entre a DSIGa e o LES ainda não foi completamente compreendida.

Síndrome de hiper-IgM

A síndrome de hiper-IgM (SHIGM) é uma IDP não clássica caracterizada pela deficiência de anticorpos com ausência de IgG e IgA, mas com níveis de IgM normais ou aumentados. Diferentes mutações genéticas podem causar essa IDP; isso inclui a mutação no gene que codifica o ligante de CD40 (gene CD40LG, SHIGM ligada ao X), gene CD40, gene ADN-citidina-desaminase induzida por ativação (gene AICDA, também conhecido como AID) e gene uracil-ADN-glicosilase (UNG) (tabela 2).^{19,29} Pacientes com SHIGM geralmente apresentam infecções oportunistas e doenças autoimunes (citopenias autoimunes, nefrite, doença inflamatória do intestino, hepatite autoimune, artrite, hipotireoidismo e LES) durante a infância. As manifestações autoimunes são mais frequentes em pacientes que apresentam SHIGM decorrente de mutações no AID; no entanto, também têm sido relatadas manifestações autoimunes em outros tipos de SHIGM.^{29,30} Há muito poucos casos que relatam a coexistência de LES e AID ou Hiper-IgM associado a UNG.³¹

Deficiência de subclasses isoladas de IgG

A deficiência de subclasses de IgG é definida como um nível sérico de subclasses de IgG que é mais do que dois desvios

padrão abaixo da média normal para a idade. A deficiência de subclasses de IgG pode estar associada a infecções recorrentes das vias respiratórias superiores e inferiores.³² Os agentes patogênicos geralmente são limitados a bactérias e vírus respiratórios. Como o IgG2 é importante na resposta a antígenos de polissacarídeos, os pacientes com deficiência da subclasse IgG2 normalmente têm infecções por *Haemophilus influenza* ou *Streptococcus pneumoniae*.³³ Em adultos, a deficiência da subclasse IgG3 é a mais comum, ao passo que em crianças a deficiência da subclasse IgG2 é a mais prevalente. A deficiência de subclasses de IgG pode ser encontrada em conjunto com outras doenças de imunodeficiência primária, como a ataxia-telangiectasia e a deficiência de IgA.³⁴ Uma deficiência de subclasse de IgG pode ocorrer como uma deficiência isolada de uma única subclasse de IgG ou como uma deficiência de duas ou mais subclasses de IgG. A literatura descreve casos esporádicos de manifestação autoimune em pacientes com deficiência de subclasses de IgG,³⁵⁻³⁸ como IgG1,³⁹ IgG4⁴⁰ e deficiência combinada das subclasses IgG2 e IgG4.⁴¹ No entanto, a prevalência pode ser maior, já que os casos podem passar despercebidos, uma vez que a determinação do nível sérico das subclasses de IgG não está incluída na avaliação de rotina de pacientes com LES. Jesus et al. (2011) também mostraram a coexistência de deficiência de IgG2 em 5,5% dos pacientes com LES juvenil estudados, o que representa 21% de todos os casos de IDP de sua série de casos.¹⁸

Deficiência de IgM

A deficiência de IgM (DIGM) tem sido relatada em pacientes com várias formas de doenças autoimunes. Um caso relatado descreve uma jovem de 15 anos que apresentou uma síndrome de deleção 22q11.2 (síndrome de DiGeorge parcial); ela apresentou otite média recorrente e crônica e atraso no desenvolvimento, não associado a quaisquer outros

Tabela 2 – Imunodeficiências primárias frequentemente associadas ao LES ou manifestações semelhantes ao LES

Doença	Características associadas e manifestação autoimune	Herança	Gene defeituoso	Número OMIM
<i>Deficiências predominantemente de anticorpos</i>				
ICV	Hipogamaglobulinemia, infecções crônicas recorrentes, doença inflamatória intestinal, anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia, artrite reumatoide, anemia perniciosa, <i>diabetes mellitus</i> , polimiosite, LES	AR	ICOS	604558
		AR	CD 19	107265
		AR	CD 81	186845
		AR	CD 20	112210
		AD, AR AR	TNFRSF 13 B(TACI) TNFRSF 13 C (FABF-R)	604907 606269
DSIgA	Geralmente assintomática; pode ter infecções recorrentes com resposta fraca dos anticorpos aos antígenos de carboidrato, artrite reumatoide, <i>diabetes mellitus</i> , lúpus eritematoso sistêmico	Variável	Desconhecido	
SHIgM	Diminuição da IgG, IgM normal a elevada, infecções sinopulmonares, hiperplasia linfóide, <i>diabetes mellitus</i> , hepatite autoimune, artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino, uveíte, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia hemolítica autoimune, LES	XL	CD 40 LG	300386
		AR	CD40	109535
		AR	AICDA	605257
		AR	UNG	191525
Deficiência isolada de subclasses de IgG	Redução em uma ou mais das subclasses de IgG, normalmente assintomática; uma minoria pode ter má resposta dos anticorpos contra antígenos específicos e infecções bacterianas/virais recorrentes	Variável	Desconhecido	
DSIgM ^a	Infecções recorrentes do trato respiratório, asma brônquica, rinite alérgica, rinite vasomotora, angioedema e anafilaxia, glomerulonefrite, LES		Desconhecido	
<i>Defeitos congênitos na quantidade, função ou ambos dos fagócitos</i>				
DGC	Infecções microbianas recorrentes, inflamação crônica supurativa com formação de granulomas, doença inflamatória intestinal, LES	XL	CYBB	306400
		AR	CYBA	233690
		AR	NCF 1	233700
		AR	NCF 2	233710
		AR	NCF 4	601488
<i>Síndromes bem definidas com imunodeficiência</i>				
WAS	Trombocitopenia com diátese hemorrágica, eczema, infecções recorrentes, anemia hemolítica autoimune, vasculite, doença inflamatória do intestino, glomerulonefrite, artrite reumatoide, LES	XL	WAS	301000
<i>Síndromes com autoimunidade</i>				
APECED	Autoimunidade da paratireoide, adrenal e outros órgãos endócrinos, candidíase crônica, vitiligo, hepatite autoimune, <i>diabetes mellitus</i>	AR	AIRE	240300
ALPS-FAS	Esplenomegalia, adenopatias, citopenias autoimunes, linfoma, defeito na apoptose de linfócitos	AD, AR	TNFRSF 6	601859
ALPS-FASLG	Esplenomegalia, adenopatias, citopenias autoimunes, defeito na apoptose de linfócitos	AD, AR	TNFSF 6	134638
ALPS-CASP10	Adenopatias, esplenomegalia, autoimunidade, defeito na apoptose de linfócitos	AD	CASP 10	603909
Caspase 8 defeito	Adenopatias, esplenomegalia, infecções virais/bacterianas recorrentes, defeito na apoptose de linfócitos, hipogamaglobulinemia	AD	NRAS	164790
<i>Outros</i>				
LCI ^a	Linfocitopenia CD4 ⁺ , infecções oportunistas, síndrome antifosfolípide, psoríase, tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, colite ulcerosa, vitiligo e LES		UNC119	

AD, herança autossômica dominante; AR, herança autossômica recessiva; XL, herança ligada ao cromossomo X; ICV, imunodeficiência comum variável; DSIgM, deficiência seletiva de IgM; DSIgA, deficiência seletiva de IgA; SHIgM, síndrome de hiper-IgM; DGC, doença granulomatosa crônica; WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich; APECED, poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica; ALPS, síndrome autoimune linfoproliferativa; LCI, linfocitopenia idiopática CD4⁺; LES, lúpus eritematoso sistêmico.

^a IDP não clássica.

defeitos imunológicos.⁴² Os pacientes com DlgM e síndrome de deleção 22q11.2 podem apresentar infecções sinopulmonares recorrentes que normalmente respondem à terapia convencional com antibióticos, sem a necessidade de uso prolongado de antibióticos ou terapia com imunoglobulina intravenosa (IgIV).⁴³ Em pacientes com DlgM, foram descritas infecções recorrentes do trato respiratório, asma brônquica, rinite alérgica, rinite vasomotora, angioedema e anafilaxia.⁴⁴ Os pacientes podem apresentar anticorpos antinucleares (ANA).⁴⁵ Poucos relatos têm focado sua análise na deficiência seletiva de IgM; no entanto, uma patogênese detalhada desse transtorno ainda continua sendo cuidadosamente analisada. Um relato de caso de uma mulher de 37 anos que apresentou deficiência seletiva de IgM com deficiência de IgG4 simultânea, vários sintomas cutâneos e um pólipso brônquico sugere que as infecções de repetição das vias respiratórias relacionadas com a deficiência de IgM possam constituir um provável fator etiológico para pólipos inflamatórios.⁴⁶ Especula-se que a redução na produção da IgM secretada está relacionada com o risco de progressão de doenças autoimunes, como a glomerulonefrite autoimune e o LES em humanos. Na verdade, poucos relatos de caso ou séries de caso mostram a associação dessa doença com doenças reumáticas autoimunes, incluindo o LES,^{44,47} especialmente em pacientes com doença de longa duração.⁴⁸ Curiosamente, a remissão da doença não se relacionou com a elevação dos níveis séricos de IgM, o que indica uma desregulação mais profunda do sistema imunitário.

Defeitos congênitos de fagócitos

Fagócitos como os monócitos/macrófagos, bem como os granulócitos, são as células que englobam e destroem os patógenos ingeridos durante um processo denominado fagocitose. Em determinadas condições, a quantidade de fagócitos está reduzida ou a sua capacidade funcional está prejudicada.⁴⁹ Quase todas as IDP decorrentes de defeitos nos fagócitos são consequência de mutações hereditárias que afetam o sistema imunitário inato. A maior parte desses pacientes com IDP é identificada em uma idade muito jovem, com base em seu fenótipo clínico de susceptibilidade a bactérias ou fungos normalmente não patogênicos; em alguns casos, os agentes infecciosos apontam para o transtorno.⁵⁰ Os defeitos dessas células incluem a diminuição na quantidade de neutrófilos causada por defeitos no desenvolvimento de granulócitos ou na capacidade de sair para a circulação que leva à neutropenia; ou em razão da presença de autoanticorpos ou isoanticorpos dirigidos contra antígenos de membrana dos neutrófilos. Outros defeitos incluem anormalidades na capacidade de matar dos granulócitos, na capacidade opsonizante secundária a deficiências de anticorpos e fatores do complemento e quimiotaxia.⁵⁰

Doença granulomatosa crônica

A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma imunodeficiência primária dos fagócitos, com herança recessiva ou ligada ao cromossomo X. A forma ligada ao cromossomo X apresenta mutação no gene CYBB que codifica a cadeia pesada do citocromo b₅₅₈, ou gp91-phox (56% dos casos), uma

proteína de transporte de elétrons responsável pelo metabolismo oxidativo dos fagócitos. Esses pacientes apresentam infecções graves e recorrentes da pele, sistema respiratório, trato gastrointestinal e linfonodos adjacentes, pâncreas, ossos e sistema nervoso central. A persistência de microrganismos nos fagolisossomos leva à formação de um granuloma que provoca obstrução ao longo do trato gastrointestinal ou urinário. Na forma autossômica recessiva, os genes afetados incluem outros componentes do sistema NADPH oxidase: NCF1 (proteína adaptadora p47-phox, 33% dos casos); NCF2 (proteína ativadora p67-phox, 5% dos casos); e NCF4 (p40-phox, 6% dos casos).⁵¹ Os pacientes com a forma ligada ao X apresentam infecções graves no primeiro ano de vida e os pacientes com a forma autossômica recessiva da DGC têm manifestações clínicas menos graves, com início tardio dos sintomas. As úlceras orais e manifestações autoimunes (síndrome antifosfolípide, derrame pericárdico de repetição, artrite idiopática juvenil, nefropatia por IgA, lúpus eritematoso sistêmico e cutâneo e doença pulmonar autoimune) são frequentemente vistas em pacientes com DGC.⁵² Além disso, o estado da mãe de portadora do gene afetado está associado à maior frequência de lesões discoides.¹¹ A forma ligada ao X também pode apresentar fenótipo McLeod (uma doença genética que pode afetar o sangue, o encéfalo, os nervos periféricos, os músculos e o coração; é causada por uma variedade de mutações herdadas recessivamente no gene XK do cromossomo X, responsável pela produção da proteína Kx, uma proteína de suporte secundária para o antígeno Kell na superfície das hemácias, com hemólise compensada, acantocitose e doenças neuromusculares degenerativas progressivas).⁵³

IDP bem definida e síndromes de IDP associadas ao LES

No quadro clínico da IDP, a característica mais comum além da susceptibilidade a infecções é representada por manifestações autoimunes. Recentes avanços em ambas as áreas têm levado à identificação de que as associações entre as IDP e as DAI são mais frequentes do que se acreditava anteriormente.^{5,54,55} Tornou-se evidente que os diferentes tipos de IDP mostram associações consistentes com doenças autoimunes distintas (incluindo deficiências homozigóticas de componentes iniciais da via clássica do complemento, deficiências seletivas e parciais de imunoglobulinas, deficiências particularmente isoladas de IgA e IgM e formas ligadas ao X e autossômicas da doença granulomatosa crônica), o que possibilita a percepção de que o estudo da associação entre as IDP e a DAI representa uma oportunidade única para novas descobertas e para uma melhor compreensão da fisiopatologia e da base genética da autoimunidade.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

A síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) é uma IDP causada por uma mutação no gene WAS, que codifica uma proteína associada ao processo de locomoção celular, à formação de sinapses imunológicas, à apoptose e à fagocitose. As mutações no gene WAS podem levar a manifestações clínicas graves (WAS clássica), manifestações leves (trombocitopenia ligada ao X/ILT) e neutropenia ligada ao X (neutropenia e trombocitopenia sem mielodisplasia nem imunodeficiência). Os pacientes

geralmente apresentam níveis séricos elevados de IgA e IgE, IgG normal e IgM ligeiramente diminuído. A atividade citotóxica dos linfócitos NK e T CD8 é prejudicada. As infecções são comuns desde os seis meses de idade, com o desenvolvimento de otite média, sinusite, pneumonia e diarreia. As infecções virais são comuns, especialmente por varicela, *herpes simplex* e *molluscum contagiosum*. A manifestação clínica normalmente é variável, com sintomas que aparecem logo após o nascimento ou no início da vida. Os doentes com WAS têm plaquetas pequenas, falta de grânulos específicos, uma quantidade reduzida de organelas no citoplasma, agregação plaquetária defeituosa e trombocitopenia ineficaz. O aparecimento de petéquias, nódos negros, hemorragias e casos graves de trombocitopenia hemorrágica do sistema nervoso central é frequente.^{56,57} Eczema, infecções recorrentes, doenças autoimunes (anemia hemolítica, vasculite, nefropatia, púrpura semelhante à de Henoch-Schonlein, doença inflamatória do intestino, LES e nefropatia por IgA) e neoplasias (linfoma, leucemia) não são manifestações raras.^{13,58}

Poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica

A poliendocrinopatia autoimune com candidíase e distrofia ectodérmica (APECED), ou síndrome poliendócrina autoimune tipo I (APS1), é uma IDP que abriga a autoimunidade no âmbito de sua própria essência. Existe uma grande variação nas características clínicas e no curso da APECED, mesmo entre os pacientes que partilham a mesma mutação no gene regulador autoimune (AIRE), envolvido no transtorno e cuja proteína codificada é responsável por apresentar vários auto-antígenos na medula do timo. Embora as mutações específicas no gene AIRE não tenham sido associadas ao fenótipo da doença, associações com haplotipos HLA específicos têm sido observadas em algumas das manifestações autoimunes da APECED, incluindo a calvície, o DM1 e a doença de Addison. A candidíase mucocutânea crônica, o hipoparatiroidismo e a insuficiência adrenocortical são a tríade clássica de achados que caracterizam essa síndrome.⁵⁹ Outros endocrinopatias autoimunes podem estar presentes, incluindo o *diabetes mellitus* insulino-dependente, a tireoidite autoimune, a falência ovariana prematura e o hipogonadismo hipergonadotrófico. Também tem sido encontrada a presença de doenças gastrointestinais imunomediadas, condições dermatológicas autoimunes, distrofia ectodérmica, queratoconjuntivite, iridociclite, anemia hemolítica, câncer oral e esofágico, hepatite crônica, nefrite, colelitíase e LES associado à APECED.^{60,61}

Síndrome linfoproliferativa autoimune

A síndrome autoimune linfoproliferativa (ALPS) é uma doença autossômica dominante causada por anormalidades na apoptose de linfócitos mediado pelo Fas, com características clínicas de esplenomegalia e linfadenopatia e várias manifestações autoimunes. A ALPS causada por mutações heterozigóticas no gene Fas (TNFRSF 6; ALPS Tipo Ia) constitui a maior parte dos casos identificados. Foi identificada a ALPS causada por mutações em outros fatores envolvidos na via de apoptose do gene Fas, incluindo a FasL (TNFSF 6; ALPS Tipo Ib), a Caspase 8 (ARN) e a Caspase 10 (CASP 10) (os dois

últimos, ALPS Tipo II). Há também um subgrupo de pacientes com fenótipo ALPS, apoptose mediada pelo Fas anormal, mas nenhuma mutação identificada na via do Fas (ALPS Tipo III).^{62,63} As anormalidades imunológicas características da ALPS incluem a presença de uma quantidade aumentada de linfócitos CD4⁻CD8⁻ α/β^+ (duplo negativo) circulantes, bem como linfocitose de linfócitos T e B e hipergamaglobulinemia policlonal. A anemia hemolítica autoimune e a plaquetopenia imune são as características autoimunes mais comumente observadas na ALPS. A neutropenia autoimune e anticorpos anticardiolipina também estão frequentemente presentes, enquanto a hepatite, a uveíte e a glomerulonefrite autoimune são manifestações muito menos comuns nesses pacientes.⁶³ A literatura descreve um caso de síndrome semelhante a LES em uma mulher de 59 anos com artrite, febre baixa, hipotensão intermitente, confusão mental, erupção cutânea macular com telangiectasia e infiltração perivascular de linfócitos, citopenia sem células anormais, hepatoesplenomegalia, derrame pericárdico e pleural, aumento dos linfonodos cervicais e grande linfoma difuso de linfócitos B. Descreveu-se que essa paciente tinha síndrome semelhante a síndrome linfoproliferativa autoimune.¹⁵

Linfocitopenia idiopática CD4⁺

A linfocitopenia idiopática CD4⁺ (LCI) é uma IDP não clássica caracterizada por uma contagem de linfócitos T CD4⁺ inferior a 300/mm³ ou 20% da contagem total de linfócitos T, na ausência de causa identificada, incluindo infecções por vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou vírus linfocitotrófico humano (HTLV), e na ausência de fármaco causador.⁶⁴ Recentemente, foi descrita uma mutação em pacientes com LCI,⁶⁵ mas são necessários mais estudos para que se chegue a uma conclusão definitiva, uma vez que a etiologia ainda permanece pouco compreendida e mal definida. Os mecanismos implicados na redução de linfócitos T CD4⁺ podem incluir uma diminuição na produção, um aumento na destruição e o sequestro tecidual dessas células. A manifestação clínica inclui infecções oportunistas por *Cryptococcus spp.* e infecções não micobacterianas. A presença de doenças malignas é comum, frequentemente decorrente de infecções oportunistas com potencial oncogênico (papilomavírus humano/HPV, sarcoma de Kaposi por HHV8⁺).^{66,67} As doenças autoimunes observadas em uma série de 39 casos de LCI incluem o LES, a síndrome antifosfolípide, a psoríase, a tireoidite de Hashimoto, a doença de Graves, a colite ulcerosa e o vitiligo.^{68,69}

Características clínicas dos pacientes com LES e manifestações de IDP acompanhadas pelo ambulatório do Serviço de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo

Entre 2009 e 2011, nosso grupo acompanhou 315 pacientes adultos consecutivos com LES no ambulatório de Reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo. O objetivo do estudo foi monitorar sistematicamente um conjunto abrangente de IDP em uma grande coorte. Uma vez que a atividade da doença poderia influenciar os resultados, todos os pacientes foram acompanhados até alcançar

Tabela 3 – Doenças autoimunes, imunodeficiências primárias e infecções encontradas em 300 pacientes brasileiros com LES

<i>Doença autoimune reumática n=32 (10,6%)</i>	
Síndrome antifosfolípide	n=16 (5,3%)
Síndrome de Sjögren	n=7 (2,3%)
Esclerose sistêmica	n=4 (1,3%)
Artrite reumatoide	n=4 (1,3%)
Polimiosite	n=2 (0,6%)
Artrite psoriásica	n=1 (0,3%)
<i>Doença autoimune não reumática n=20 (6,6%)</i>	
Hipotireoidismo	n=15 (5%)
Psoríase	n=3 (1%)
Vitiligo	n=3 (1%)
Cirrose biliar primária	n=1 (0,3%)
Nefropatia por IgA	n=1 (0,3%)
<i>Imunodeficiência primária (clássica e não clássica) n=84 (28%)</i>	
DSIgM ^a	n=24 (8%)
DSIgA	n=3 (1%)
Def IgG	n=1 (0,3%)
Def IgG1	n=5 (1,6%)
Def IgG2	n=40 (13,3%)
Def IgG3	n=24 (8%)
Def IgG4	n=11 (3,6%)
Portador do gene DGC	n=1 (0,3%)
<i>Infecções n=28 (9,33%)</i>	
Infecção das vias respiratórias	n=9 (3%)
Infecção do trato urinário	n=15 (5%)
Furunculose	n=3 (1%)
<i>Herpes simplex</i>	n=2 (0,6%)
<i>Herpes zoster</i>	n=2 (0,6%)
<i>Tuberculose</i>	n=1 (0,3%)
<i>Hanseníase</i>	n=1 (0,3%)
DSIgA, deficiência seletiva de IgA; DSIgM, deficiência seletiva de IgM.	
^a IDP não clássica.	

o controle da doença. Quinze pacientes permaneceram com doença ativa durante todo o seguimento e foram, portanto, excluídos da análise. Os pacientes acompanhados eram predominantemente do sexo feminino (16 do sexo masculino e 284 do sexo feminino), com média de 39,58 ± 12,54 anos (entre 18 e 61), média de duração da doença de 10,74 ± 8,15 anos (entre um e 53) e idade média no início do LES de 28,79 ± 10,89 anos (entre três e 69). A frequência total de infecções em pacientes com LES foi de 28 (9,33%). Esses pacientes foram classificados com os sinais de alerta para imunodeficiência primária recentemente revisados.⁷⁰ Infelizmente, o desenho transversal deste estudo não possibilitou o cálculo da taxa de mortalidade. Nove pacientes tiveram infecções recorrentes das vias respiratórias, enquanto 15 apresentaram infecção urinária de repetição e três, furunculose cutânea. Dois pacientes apresentaram infecção oral/genital recorrente por *Herpes simplex* e outros dois tiveram infecção por *Herpes zoster*. Além disso, dois pacientes manifestaram infecção micobacteriana: um tinha tuberculose pulmonar e outro tinha hanseníase (tabela 3). Nessa série de casos, outras doenças autoimunes foram observadas em 47 indivíduos (15,66%) [incluindo doenças autoimunes reumáticas (n=32) e as doenças autoimunes não reumáticas (n=20)],

alguns dos quais apresentaram mais de uma condição autoimune. Oitenta e quatro pacientes (28%) foram identificados como tendo defeitos na imunidade compatíveis com IDP clássicas (tabela 3) e em quatro pacientes (1,3%) foi identificada a associação de mais de uma IDP (DSIgA + IgG2; DSIgA + IgG4; DIgM + IgG2 em dois pacientes). Diferentemente de nossos resultados, a literatura descreve um caso de deficiência seletiva de IgM (DSIgM) acompanhado por deficiência de IgG.⁴⁶ Curiosamente, um paciente apresentou um perfil de explosão respiratória bimodal e foi classificado como um portador de mutação para um dos genes causadores da DGC, mas nenhum paciente apresentou o perfil compatível com a doença completa. Nossos achados clínicos e laboratoriais demonstraram que as IDP observadas em pacientes com LES são consideradas leves em termos de gravidade de infecções e mortalidade. Especula-se que essas IDP sejam compatíveis com a vida aparentemente normal, mas que a consequente carga antigênica prolongada pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de DAI, representada nessa coorte pelo LES. Geralmente, as formas graves de IDP são diagnosticadas em um estágio precoce da vida, enquanto as manifestações das formas não graves ou leves de IDP são, em sua maioria, assintomáticas.²⁰ Verificou-se que 28% de nossa coorte de pacientes adultos com LES eram constituídos por IDP leves que possibilitaram uma taxa de sobrevivência mais longa e passaram despercebidas durante a infância. Isso poderia explicar a ausência de doenças como ICV, DGC e SHIgM. Surpreendentemente, nessa coorte, a presença de DIgM, uma forma não clássica de IDP, foi muito frequente. Também observou-se nessa coorte uma grande quantidade de pacientes com LES com deficiência de subclasses de IgG, enquanto a literatura relata apenas alguns casos de deficiência isolada de IgG2 e IgG4.^{18,41,71,72} No presente estudo, todos os pacientes com deficiência de IgG4 e 75% daqueles com deficiência de IgG3 tinham nefropatia lúpica, o que corresponde a uma frequência de aproximadamente 50% de todos os casos de nefrite lúpica observados nessa coorte. Além disso, os pacientes com DIgM apresentaram menor frequência de úlceras orais. Com exceção dos pacientes com deficiência de IgG4 e IgG3, os demais não apresentavam um fenótipo muito grave em relação à presença de infecções e manifestações do LES.

Nossos achados relacionados com a associação da deficiência de imunoglobulina e o desenvolvimento de doença autoimune poderiam ser parcialmente explicados com base na hipótese de “eliminação de resíduos”. Ela postula que os defeitos de remoção das células que morrem aumenta o risco de desenvolver autoimunidade, uma vez que essas células fornecem a fonte de autoantígenos responsáveis por controlar a produção de autoanticorpos no LES.⁷ Além disso, como o LES está associado a uma resposta humoral exacerbada, a presença de uma disfunção primária nos linfócitos B pode ser considerada um fator que predispõe à síntese assimétrica de subclasses de IgG; isso pode ser considerado um fator para o desenvolvimento de LES. Esses resultados sugerem que os defeitos imunológicos leves podem ser compatíveis com a sobrevivência do paciente, mas à custa de alguma sobrecarga crônica e consequências futuras para o sistema imunitário, o que poderia levar ao desenvolvimento de transtornos imunes característicos do LES na idade adulta. Os resultados do estudo dão um passo em direção a pesquisas futuras que poderiam

explorar profundamente a participação das IDP na patogênese do LES e de outras doenças autoimunes reumáticas e não reumáticas.

Conclusão

As IDP são um grupo de doenças monogênicas em que as mutações de determinados genes podem levar a um aumento da susceptibilidade às infecções, mas também podem resultar na perda de tolerância central e/ou periférica. Portanto, as DAI são comuns entre pacientes com um leque diversificado de IDP. As deficiências de imunoglobulinas formam um grupo peculiar de IDP em que a herança parece ser poligênica e em que há um amplo espectro de gravidade, com formas leves que normalmente passam despercebidas. Os achados deste estudo em pacientes adultos com LES sugerem que a DAI pode apresentar uma maior frequência de formas graves menores de IDP sem infecções graves. A presença de algumas formas de IDP esteve associada a determinadas particularidades fenotípicas em pacientes com LES. A literatura e os nossos resultados mostram que as IDP e as DAI frequentemente coexistem e que pacientes com doenças autoimunes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à presença de IDP e vice-versa.

Financiamento

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Gupta S, Louis AG. Tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency disease: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):162-9.
- Moroni L, Bianchi I, Lleo A. Geoepidemiology, gender, and autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A386-92.
- Torgerson TR. Immunodeficiency diseases with rheumatic manifestations. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59(2):493-507.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
- Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol.* 2010;71(5):317-28.
- Dooley MA, Hogan SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(2):99-103.
- Manderson AP, Botto M, Walport MJ. The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:431-56.
- Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(8):647-50.
- Carneiro-Sampaio M, Liphau 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 Suppl 1:S34-41.
- Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol.* 2008;28 Suppl1:S67-72.
- Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-69.
- Cale CM, Morton L, Goldblatt D. Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology. *Clin Exp Immunol.* 2007;148(1):79-84.
- Monteferrante G, Giani M, van den Heuvel M. Systemic lupus erythematosus and Wiskott-Aldrich syndrome in an Italian patient. *Lupus.* 2009;18(3):273-7.
- Chebbi W, Alaya W, Zantour B, Berriche O, Kamoun M, Sfar MH. Systemic lupus erythematosus with autoimmune polyendocrinopathy type II. *Presse Med.* 2011;40(7-8):772-4.
- Hong YH, Lee CK. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like syndrome presented as lupus-like syndrome with mycobacterial joint infection evolved into the lymphoma. *Rheumatol Int.* 2009;29(5):569-73.
- Coutant G, Algayres JP, Bili H, Daly JP. CD4 lymphocytopenia. Gougerot-Sjogren and systemic lupus erythematosus. *Ann Med Interne (Paris).* 1997;148(7):503-4.
- Liston A, Enders A, Siggs OM. Unravelling the association of partial T-cell immunodeficiency and immune dysregulation. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(7):545-58.
- 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(12):1275-84.
- Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2011;2:54.
- Casanova JL, Fieschi C, Bustamante J, Reichenbach J, Remus N, von Bernuth H, et al. From idiopathic infectious diseases to novel primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(2):426-30.
- Mizuno M. A review of current knowledge of the complement system and the therapeutic opportunities in inflammatory arthritis. *Curr Med Chem.* 2006;13(14):1707-17.
- Glesse N, Monticelo OA, Mattevi VS, Brenol JC, Xavier RM, da Silva GK, et al. Association of mannose-binding lectin 2 gene polymorphic variants with susceptibility and clinical progression in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(6):983-90.
- Panda AK, Parida JR, Tripathy R, Pattanaik SS, Ravindran B, Das BK. Mannose binding lectin: a biomarker of systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R218.
- Pradhan V, Mahant G, Rajadhyaksha A, Surve P, Rajendran V, Patwardhan M, et al. A study on anti-mannose binding lectin (anti-MBL) antibodies and serum MBL levels in Indian systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1533-9.
- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:301-5.
- Fernandez-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Munoz P, Tutor-Ureta P, Silva L, et al. Common variable

- immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(4):238-45.
27. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(5):347-52.
 28. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med.* 2011;17(11-12):1383-96.
 29. Uygungil B, Bonilla F, Lederman H. Evaluation of a patient with hyper-IgM syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6), 1692-3 e4.
 30. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev.* 2009;8(4):332-6.
 31. Melegari A, Mascia MT, Sandri G, Carbonieri A. Immunodeficiency and autoimmune phenomena in female hyper-IgM syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1109:106-8.
 32. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Assessment and clinical interpretation of reduced IgG values. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(3):281-3.
 33. Maguire GA, Kumararatne DS, Joyce HJ. Are there any clinical indications for measuring IgG subclasses? *Ann Clin Biochem.* 2002;39 Pt 4:374-7.
 34. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M, et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):130-6.
 35. Duzgun N, Peksari Y, Sonel B, Yucenas C, Erekul S, Duman M. Localization of extrapulmonary tuberculosis in the synovial membrane, skin, and meninges in a patient with systemic lupus erythematosus and IgG deficiency. *Rheumatol Int.* 2002;22(1):41-4.
 36. Oxelius VA. Immunoglobulin G (IgG) subclasses and human disease. *Am J Med.* 1984;76(3A):7-18.
 37. Duzgun N, Duman M, Sonel B, Peksari Y, Erdem C, Tokgoz G. Lupus vulgaris in a patient with systemic lupus erythematosus and persistent IgG deficiency. *Rheumatol Int.* 1997;16(5):213-6.
 38. Visitsunthorn N, Hengcrawit W, Jirapongsananuruk O, Luangwedchakam V. Immunoglobulin G (IgG) subclass deficiency in Thai children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29(4):332-7.
 39. Lacombe C, Aucouturier P, Preud'homme JL. Selective IgG1 deficiency. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(2):194-201.
 40. Kim JH, Park HJ, Choi GS, Kim JE, Ye YM, Nahm DH, et al. Immunoglobulin G subclass deficiency is the major phenotype of primary immunodeficiency in a Korean adult cohort. *J Korean Med Sci.* 2010;25(6):824-8.
 41. Tamura A, Agematsu K, Urasawa R, Naganuma K, Komiyama A. Cardiac tamponade due to systemic lupus erythematosus in a 7-year-old boy with selective IgG subclass deficiency. *Eur J Pediatr.* 1998;157(6):475-8.
 42. Al-Herz W, McGeady SJ, Gripp KW. 22q11.2 deletion syndrome and selective IgM deficiency: an association of a common chromosomal abnormality with a rare immunodeficiency. *Am J Med Genet A.* 2004;127A(1):99-100.
 43. Kung SJ, Gripp KW, Stephan MJ, Fairchok MP, McGeady SJ. Selective IgM deficiency and 22q11.2 deletion syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99(1):87-92.
 44. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Selective IgM immunodeficiency: retrospective analysis of 36 adult patients with review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(6):717-30.
 45. Antar M, Lamarche J, Peguero A, Reiss A, Cole S. A case of selective immunoglobulin M deficiency and autoimmune glomerulonephritis. *Clin Exp Nephrol.* 2008;12(4):300-4.
 46. Ideura G, Agematsu K, Komatsu Y, Hatayama O, Yasuo M, Tsushima K, et al. Selective IgM deficiency accompanied with IgG4 deficiency, dermal complications, and a bronchial polyp. *Allergol Int.* 2008;57(1):99-105.
 47. Goldstein MF, Goldstein AL, Dunsky EH, Dvorin DJ, Belecanech GA, Shamir K. Pediatric selective IgM immunodeficiency. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:624850.
 48. Saiki O, Saeki Y, Tanaka T, Doi S, Hara H, Negoro S, et al. Development of selective IgM deficiency in systemic lupus erythematosus patients with disease of long duration. *Arthritis Rheum.* 1987;30(11):1289-92.
 49. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1161-78.
 50. Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med.* 2000;343(23):1703-14.
 51. Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. *Semin Immunopathol.* 2008;30(3):209-35.
 52. De Ravin SS, Naumann N, Cowen EW, Friend J, Hilligoss D, Marquesen M, et al. Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(6):1097-103.
 53. Watkins CE, Litchfield J, Song E, Jaishankar GB, Misra N, Holla N, et al. Chronic granulomatous disease, the McLeod phenotype, and the contiguous gene deletion syndrome-a review. *Clin Mol Allergy.* 2011;9:13.
 54. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol.* 2007;95:51-82.
 55. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB. Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency-lessons learned from monogenic disorders in mice and men. *Curr Opin Immunol.* 2008;20(6):646-54.
 56. Puck JM, Candotti F. Lessons from the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1759-61.
 57. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15 1 Suppl:84-90.
 58. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209.
 59. Halonen M, Eskelin P, Myhre AG, Perheentupa J, Husebye ES, Kampe O, et al. AIRE mutations and human leukocyte antigen genotypes as determinants of the autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2568-74.
 60. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2843-50.
 61. Smith CJ, Oscarson M, Ronnblom L, Alimohammadi M, Perheentupa J, Husebye ES, et al. TSGA10 - A target for autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 2011;73(2):147-53.
 62. Sneller MC, Dale JK, Straus SE. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15(4):417-21.
 63. Teachey DT. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(1):1-8.
 64. Regent A, Kluger N, Berezne A, Lassoued K, Mouthon L. Lymphocytopenia: aetiology and diagnosis, when to think about idiopathic CD4(+) lymphocytopenia? *Rev Med Interne.* 2012;33(11):628-34.

65. Gorska MM, Alam R. Consequences of a mutation in the UNC119 gene for T cell function in idiopathic CD4 lymphopenia. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12(5):396-401.
66. Richetta A, Amoroso GF, Ascoli V, Natale ME, Carboni V, Carlomagno V, et al. PEL, Kaposi's sarcoma HHV8+ and idiopathic T-lymphocytopenia CD4+ *Clin Ter.* 2007;158(2):151-5.
67. Alisjahbana B, Dinata R, Sutedia E, Suryahudaya I, Soedjana H, Hidajat NN, et al. Disfiguring generalized verrucosis in an Indonesian man with idiopathic CD4 lymphopenia. *Arch Dermatol.* 2010;146(1):69-73.
68. Zonios D, Sheikh V, Sereti I. Idiopathic CD4 lymphocytopenia: a case of missing, wandering or ineffective T cells. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(4):222.
69. Zonios DI, Falloon J, Bennett JE, Shaw PA, Chaitt D, Baseler MW, et al. Idiopathic CD4+ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood.* 2008;112(2):287-94.
70. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol.* 2014;34(1):10-22.
71. Hanson LA, Soderstrom R, Avanzini A, Bengtsson U, Bjorkander J, Soderstrom T. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J*;1. 1988;7 5 Suppl:S17-21.
72. Suyama K, Kawasaki Y, Abe Y, Watanabe M, Ohara S, Oikawa T, et al. Development of common variable immunodeficiency in IgA- and IgG2-deficient patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(3):489-92.