



ORIGINAL

Deficiencia de IgA y comorbilidades autoinmunes en la artritis idiopática juvenil

David Torres-Fernandez^{a,*}, Iñigo Perez-Heras^b, Beatriz Fernandez-Manso^c, Pilar Galán del Río^c, Luis Ignacio Gonzalez-Granado^{d,e} y Jaime de Inocencio^{a,e}

^a Unidad de Reumatología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, Toledo, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^d Unidad de Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Departamento de Salud Pública y Materno-Infantil, Universidad Complutense de Madrid, España

Recibido el 1 de junio de 2021; aceptado el 14 de septiembre de 2021

PALABRAS CLAVE

Artritis idiopática juvenil;
Enfermedades autoinmunes;
Deficiencia de IgA;
Enfermedad celiaca;
Uveítis;
Enfermedad tiroidea

Resumen

Objetivos: 1) Describir la prevalencia de deficiencia de IgA (DIgA), uveítis, enfermedad celiaca (EC) y alteraciones tiroideas en una cohorte multicéntrica de pacientes diagnosticados de artritis idiopática juvenil (AIJ), y 2) evaluar si los pacientes con AIJ y DIgA presentan otras enfermedades autoinmunes con más frecuencia que los pacientes con niveles normales de IgA. **Métodos:** Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con AIJ en seguimiento en unidades de Reumatología pediátrica en 2 hospitales de Madrid (España).

Resultados: Se incluyó a 193 pacientes, de los cuales 123 eran mujeres (64%). La edad media al inicio fue 5,6 años (RIC 2,5-9,7) y la mediana de seguimiento 5,1 años (RIC 2,2-8,1). Las 3 categorías ILAR más frecuentes fueron oligoarticular (53%), poliarticular con factor reumatoide negativo (20%) y artritis relacionada con entesitis (10%). Los niveles séricos de IgA estaban disponibles en 172/193 (89%); 25/172 (15%) tenían DIgA, selectiva (< 7 mg/dl, n = 8) o parcial (7-69 mg/dl, n = 17). Todos los pacientes tuvieron revisiones oftalmológicas periódicas. Tuvieron uveítis anterior 18 pacientes (9%), 15/18 crónica y 3/18 aguda. Los niveles séricos de antitransglutaminasa IgA (o IgG en pacientes con DIgA) fueron obtenidos en 135/193 (70%); 4 pacientes (3%) fueron diagnosticados de EC por biopsia (n = 3) o por criterios clínicos, serológicos o genéticos (n = 1); 2 de ellos tenían DIgA (p = 0,12; OR = 6,4; IC del 95%, 0,9-47,6). Solo 1/153 (0,7%) tuvo hipertirotrópinemia con anticuerpos antitiroideos positivos y requirió tratamiento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.torres.91@gmail.com (D. Torres-Fernandez).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.09.011>

1695-4033/© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusión: Los pacientes con AIJ presentan comorbilidades autoinmunes con frecuencia. La DlgA no parece aumentar su prevalencia, con la posible excepción de la EC.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Juvenile idiopathic arthritis;
Autoimmune diseases;
IgA deficiency;
Coeliac disease;
Uveitis;
Thyroid disease

IgA deficiency and autoimmune comorbidities in juvenile idiopathic arthritis

Abstract

Objectives: (1) To describe the prevalence of IgA deficiency (IgAD), uveitis, coeliac disease (CD) and thyroid disorders in a multicentre cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA), and (2) to assess whether patients with JIA and IgAD have additional autoimmune disorders more frequently than patients with JIA and normal serum levels of IgA.

Methods: Retrospective chart review of a cohort of patients with JIA managed in the paediatric rheumatology units of 2 hospitals in Madrid, Spain.

Results: This study included 193 patients, 123 (64%) female. The median age at disease onset was 5.6 years (IQR 2.5–9.7) and the median duration of followup was 5.1 years (IQR 2.2–8.1). The 3 most common categories of JIA based on the ILAR classification were oligoarticular (53%), polyarthritis RF-negative (20%) and enthesitis-related arthritis (10%). Serum IgA levels were available in 172/193 (89%); 25/172 (15%) had selective (<7mg/dL, n=8) or partial (7–69mg/dL, n=17) IgAD. All patients underwent periodic ophthalmic examinations. Eighteen children (9%) had anterior uveitis, which was chronic in 15 and acute in 3. Serum levels of anti-transglutaminase IgA, or IgG in IgAD were obtained in 135/193 (70%). Four children (3%) were diagnosed with CD either by intestinal biopsy (n=3) or by the combination of characteristic clinical, serological and genetic features (n=1); 2 of them had IgAD (OR=6.4; 95% CI, 0.9–47.6; p=.12). Only 1 of these 153 patients (0.7%) had hyperthyrotropinaemia with positive anti-thyroid antibodies and required replacement therapy.

Conclusion: Patients with JIA frequently present autoimmune comorbidities. IgAD does not seem to increase their prevalence, with the possible exception of CD.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La deficiencia de IgA (DIgA) es la inmunodeficiencia primaria (IDP) más común^{1,2}, con una prevalencia de 1:200 a 1:600 en caucásicos. También es la IDP asociada con mayor frecuencia a clínica autoinmune, diagnosticándose enfermedades autoinmunes en el 25%-32% de individuos con DIgA¹.

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es la enfermedad reumática crónica más frecuente en la infancia, con una prevalencia de 1-2 casos por 2.000 niños menores de 16 años³⁻⁵. El término AIJ no representa una sola enfermedad, sino un espectro que incluye 7 tipos distintos de artritis juvenil que difieren en su patogénesis, genética y clínica^{6,7}. La prevalencia de DIgA^{1,8-12} y otras enfermedades autoinmunes, como la uveítis^{13,14}, la enfermedad celíaca¹⁵⁻¹⁷ (EC) o alteraciones tiroideas¹⁸⁻²¹, es mayor en pacientes con AIJ que en la población general.

Los objetivos del estudio fueron: 1) describir la prevalencia de DIgA, uveítis, EC y alteraciones tiroideas en una cohorte multicéntrica de pacientes diagnosticados de AIJ, y 2) evaluar si los pacientes con AIJ y DIgA presentan otras enfermedades autoinmunes con más frecuencia que los pacientes con niveles normales de IgA.

Pacientes y métodos

Revisión retrospectiva de las historias clínicas de una cohorte de pacientes con AIJ seguidos en las unidades de reumatología pediátrica de 2 hospitales en la Comunidad de Madrid, España, entre marzo del 2008 y marzo del 2020.

Los casos de AIJ se clasificaron según los criterios de la International League of Associations for Rheumatology (ILAR)³. De este modo, la *artritis sistémica* se definió como artritis coincidente con, o precedida por, fiebre de 2 o más semanas de duración y acompañada de al menos uno de los siguientes: exantema evanescente, adenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia o serositis; *oligoartritis* como artritis en 1-4 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad; *poliartritis* como artritis en 5 o más articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad, que a su vez se clasifica como factor reumatoide (*FR*)-positiva, si hay 2 o más determinaciones positivas para FR separadas por un mínimo de 3 meses en los primeros 6 meses de enfermedad, o en caso contrario, *FR*-negativa. Las categorías restantes fueron *artritis relacionada con entesitis*, definida como afectación articular axial o la inflamación de las entesis, *artritis psoriásica*, y, por último, de no cumplirse los

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de la muestra según la clasificación de la ILAR

Categoría de AIJ	Pacientes, n (%)	Mujer, n (%)	Edad al inicio, mediana (RIC)	ANA-positivo, n (%)	FR-positivo, n (%)	HLA-B27-positivo, n (%)
Sistémica	13 (7%)	4 (31%)	4,5 (1,9-9,6)	0	0	0
Oligoartritis	103 (53%)	74 (72%)	4,0 (2,4-7,7)	11 (11%)	1 (1%)	9 (9%)
Poliartritis FR -	39 (20%)	28 (72%)	7,7 (2,5-10,7)	2 (5%)	0	3 (8%)
Poliartritis FR +	2 (1%)	2 (100%)	11,3 (8,1-14,5)	0	2 (100%)	0
ArE	20 (10%)	5 (25%)	8,5 (6,5-10,9)	0	0	13 (65%)
Artritis psoriásica	6 (3%)	4 (67%)	3,4 (1,9-8)	0	0	2 (33%)
Artritis indiferenciada	10 (5%)	6 (60%)	2,7 (0,8-9,5)	2 (20%)	0	4 (40%)

AIJ: artritis idiopática juvenil; ANA: anticuerpos antinucleares; ArE: artritis relacionada con entesitis; FR: factor reumatoide; HLA: antígeno leucocitario humano; RIC: rango intercuartílico.

criterios de ninguna categoría o de cumplirse los de más de 2 categorías, *artritis indiferenciada*.

Los niveles de inmunoglobulinas (IgG, IgM, e IgA) se midieron al diagnóstico. En niños con niveles bajos de IgA, se repitió la cuantificación entre 6 y 12 meses después y, de ser menores de 4 años, tras alcanzar dicha edad. Si los niveles eran normales en el momento del diagnóstico, no se requerían pruebas adicionales. La DIgA se definió como un nivel sérico de IgA menor de 70 mg/dl con niveles normales de IgM e IgG en niños mayores de 4 años². La DIgA a su vez se clasificó como deficiencia selectiva de IgA (DSIgA), si el nivel de IgA era inferior a 7 mg/dl, y deficiencia parcial de IgA (DPIgA), si el nivel se encontraba entre los 7 y los 69 mg/dl.

De acuerdo con los criterios del grupo para la estandarización de la nomenclatura de la uveítis (Standardization of Uveitis Nomenclature [SUN])²², se definió la uveítis anterior como inflamación localizada en la cámara anterior del ojo. Se utilizaron los términos *aguda* y *crónica* para describir el curso de la enfermedad. El cribado de uveítis se adhirió a los intervalos recomendados por la American Academy of Pediatrics²³. De acuerdo con ello, se realizaron exámenes oftalmológicos cada 3-12 meses según la valoración del riesgo individual.

La EC se definió según los criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)²⁴. En pacientes sin DIgA, la EC se diagnosticó por la presencia de anticuerpos antitransglutaminasa tisular elevados 10 veces por encima del límite superior de la normalidad y anticuerpos antiendomiso positivos. En pacientes con diagnóstico definitivo o incierto de DIgA, se aplicaron criterios adicionales al diagnóstico de EC, como la elevación de anticuerpos IgG, determinación de HLA DQ2/DQ8, o histología compatible en la biopsia intestinal. Teniendo en cuenta la naturaleza retrospectiva de la cohorte, en la mayoría de los pacientes se confirmó el diagnóstico mediante biopsia. Por lo general, el estudio serológico de EC fue realizado en la evaluación inicial. Los pacientes con niveles elevados de anticuerpos antitransglutaminasa fueron derivados a Gastroenterología pediátrica, mientras que los que tuvieron niveles normales no precisaron nuevas determinaciones. En caso de aparición de nuevos síntomas durante el seguimiento, se valoró la repetición de la serología de forma individual.

La positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA) y el FR se consideró en caso de 2 resultados positivos separados por un mínimo de 12 semanas en los primeros

6 meses de enfermedad²⁵. El cribado de ANA se realizó con un ensayo multiplex multiparamétrico de autoanticuerpos. Los resultados positivos para ANA se confirmaron mediante inmunofluorescencia indirecta aplicando un título de 1/80 como punto de corte.

Los niveles de tirotrópina (TSH) se consideraron normales hasta 5 mUI/l y los niveles séricos de tiroxina (T4) se consideraron descendidos si eran inferiores a 0,8 ng/dl. El protocolo de cribado en los centros participantes consistía en la determinación anual del nivel de TSH y, si los niveles estaban elevados, la realización de pruebas de anticuerpos antitiroideos.

Se recogieron los datos de las historias clínicas de los pacientes y se anonimizaron para su inclusión en la base de datos. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS®, versión 24. En el análisis descriptivo, las medidas se expresaron con la mediana y el rango intercuartílico (RIC), y los datos cualitativos se compararon mediante la prueba de chi cuadrado. El estudio fue aprobado por el comité de ética local (CEIm n.º. 20/439).

Resultados

Características demográficas de la cohorte

El estudio incluyó a un total de 193 pacientes con AIJ, 123 mujeres (64%). La edad mediana al inicio de la enfermedad fue de 5,6 años (RIC 2,5-9,7) y la duración mediana del seguimiento de 5,1 años (RIC 2,2-8,1).

El tipo más frecuente de AIJ fue la artritis oligoarticular (53%), seguida de la poliartritis FR-negativa (20%) y la artritis relacionada con entesitis (10%) (tabla 1). La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la primera consulta en reumatología pediátrica fue de 2,3 meses (RIC 0,9-6,3).

Deficiencia de IgA

Los niveles de IgA estaban disponibles en 172 pacientes (89%). La mediana del valor de IgA fue de 127 mg/dl (RIC 80-202). De los 172 pacientes, 34 (20%) tenían DIgA, selectiva (n = 8; 5%) o parcial (n = 26; 15%), con predominancia del sexo femenino (27/34; 79%).

De los 8 pacientes con DSIgA, 3 tenían otras comorbilidades, todas ellas mujeres. Una fue diagnosticada de

Tabla 2 Deficiencia de IgA y otras alteraciones autoinmunes presentes en la muestra según la clasificación de la ILAR

Categoría de AIJ	DIgA (%)	Uveítis (%)	Enfermedad celiaca (%)	Hipertirotropinemia (%)
Total	25/172 (15)	18/193 (9)	4/135 (3)	14/153 (9)
Sistémica	0/11	0/13	0/8	2/10 (20)
Oligoartritis	17/89 (19)	11/103 (11)	3/72 (4)	9/79 (11)
Poliartritis FR-	5/37 (14)	2/39 (5)	1/28 (4)	2/34 (6)
Poliartritis FR+	0/2	0/2	0/1	0/2
ArE	0/19	0/20	0/14	0/14
Artritis psoriásica	0/5	2/6 (33)	0/4	0/6
Artritis indiferenciada	3/9 (33)	3/10 (30)	0/8	1/8 (13)

ArE: artritis relacionada con entesitis; DIgA: deficiencia de IgA; FR: factor reumatoide.

oligoartritis ANA-negativa y uveítis anterior crónica. Otra fue diagnosticada de AIJ oligoarticular ANA-positiva y EC. La última tenía síndrome de Turner, oligoartritis e hipertirotropinemia persistente (TSH 8 ng/ml), aunque con niveles normales de T4, por lo que no requirió terapia de reemplazo.

En 25 de los 34 pacientes con DIgA (74%) se repitió la determinación de los niveles de IgA (8/8 pacientes con DSIGa y 17/26 pacientes con DPIgA) tras una mediana de 31 meses (RIC 11-57). En la segunda determinación, los niveles de IgA fueron inferiores a 70 mg/dl en 9 pacientes, todos con DPIgA. Por lo tanto, al final del seguimiento, los niveles de IgA se habían normalizado en una proporción significativa de pacientes con DPIgA y se mantenían prácticamente indetectables en los 8 niños con DSIGa persistente (tabla 2).

De los 25 pacientes con DIgA, 17 tenían oligoartritis (17/89; 19%) y 5 poliartritis FR-negativa (5/37; 14%).

Todos los pacientes con DSIGa fueron seguidos en la Unidad de Inmunodeficiencias de uno de los centros participantes y ninguno progresó a formas más graves de enfermedad, como la inmunodeficiencia variable común.

Se analizó la asociación entre la DIgA y otras alteraciones autoinmunes, y no se encontró asociación significativa entre la DIgA y la uveítis, la EC o la hipertirotropinemia.

Ninguno de los pacientes con DIgA tuvo complicaciones infecciosas importantes atribuibles a la DIgA.

Uveítis

Se realizaron exámenes oftalmológicos periódicos a todos los pacientes (tabla 2). La mediana de tiempo transcurrido entre la consulta inicial de reumatología pediátrica y el primer examen ocular fue de 1,4 meses (RIC 0,5-3,1). Se diagnosticó uveítis en 18 pacientes (9%), crónica en 15/18 (83%) y aguda en 3/18 (17%). Quince (83%) fueron mujeres (*odds ratio* [OR]=3,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,9-11,3). La edad mediana al diagnóstico de uveítis fue de 6,1 años (RIC 3,8-8,5) y la mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de AIJ y el diagnóstico de uveítis fue de 23,9 meses (3,5-52). Cuatro (22%) habían desarrollado uveítis previamente o a la vez que la artritis.

La uveítis anterior estaba presente en pacientes con oligoartritis (11%), poliartritis FR-negativa (5%), artritis psoriásica (33%) y artritis indiferenciada (30%) (tabla 2). Los 3 pacientes con artritis indiferenciada y uveítis anterior aguda cumplían los criterios ILAR para artritis relacionada

con entesitis, pero tenían antecedentes de psoriasis en familiares de primer grado³.

Como cabía esperar, la uveítis fue más frecuente en pacientes ANA-positivos (OR=4,2; IC del 95%, 1,2-15) y en menores de 6 años (OR=2,5; IC del 95%, 0,9-7,4).

De los 18 pacientes con uveítis anterior, 3 (17%) tenían DIgA (selectiva en 1 y parcial en 2) y no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la uveítis y la DIgA.

Enfermedad celiaca

Los niveles séricos de anticuerpos antitransglutaminasa tisular IgA (o IgG en caso de DIgA) estaban disponibles en 135 pacientes (70%). Se diagnosticó EC en 4 pacientes (3%), 3 con oligoartritis y uno con poliartritis FR-negativa, 2 de ellos mujeres. Se realizó biopsia en 3 pacientes y la histología confirmó el diagnóstico en todos ellos. El paciente restante tenía rasgos clínicos, serológicos y genéticos típicos de EC. En 3 pacientes, la EC se diagnosticó antes que la AIJ. Una niña tuvo fallo de medro (FM) y diarrea crónica 5 años antes del inicio de la artritis y otros 2 pacientes tuvieron FM durante unos meses antes del inicio de la artritis. El paciente restante no desarrolló manifestaciones gastrointestinales ni FM. Este paciente fue diagnosticado de AIJ con títulos muy elevados de antitransglutaminasa IgA en el cribado inicial. El diagnóstico se confirmó mediante biopsia intestinal.

Dos de los 4 niños con EC tenían DIgA (OR=6,4; IC del 95%, 0,9-47,6; p=0,12), selectiva en uno y parcial en otro, confirmada en varias ocasiones. Un tercer paciente tenía un nivel de IgA cercano al límite inferior de la normalidad (71 mg/dl).

Enfermedad tiroidea

Los niveles de TSH estaban disponibles en 153 pacientes (79%). Catorce (9%) tenían hipertirotropinemia, de los que 10 eran de sexo femenino (71%). Solo una (0,6%) paciente con enfermedad oligoarticular ANA-negativa y niveles normales de IgA tuvo resultados positivos para anticuerpos antitiroglobulina (anti-TG) y anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO), y requirió terapia hormonal sustitutiva. Todos los demás pacientes tuvieron hipertirotropinemia transitoria.

Discusión

Este estudio muestra que los pacientes con AIJ y DIgA no presentaron comorbilidades autoinmunes con mayor frecuencia que los pacientes con AIJ y niveles normales de IgA. La elevada proporción de niños con AIJ y EC que tuvieron DIgA será discutida posteriormente.

Este hallazgo fue hasta cierto punto, inesperado, dado que la DIgA es la PID asociada con mayor frecuencia a enfermedades autoinmunes, incluyendo la AIJ, EC, diabetes tipo 1, enfermedades tiroideas y lupus eritematoso sistémico². Por otro lado, las comorbilidades autoinmunes también son más frecuentes en la AIJ, afectando al 2,2-15,2% de los pacientes^{18,26}.

Nuestros hallazgos corroboran que la DIgA es frecuente en pacientes con AIJ. En la cohorte estudiada, el 15% de los pacientes tenían niveles séricos de IgA por debajo de 70 mg/dl, incluyendo un 5% que cumplía los criterios para el diagnóstico de DSIGa. La prevalencia encontrada fue superior a la descrita por Moradinejad et al.⁸ en Irán (8,3% de 83 pacientes; 1,2% con DSIGa y 7,1% con DPIgA), Spârchez et al. en Rumania⁹ (2,4% de 84 pacientes, todos con DSIGa), Panush et al.¹⁰ (1,7% de pacientes con DSIGa de un total de 176) y Bluestone et al.¹¹ (1% de pacientes con DSIGa en una muestra consecutiva de 200 pacientes con AIJ) en Estados Unidos. En cambio, en 2 series de casos de más de 100 pacientes con artritis juvenil cada una, una de Escandinavia y otra de Estados Unidos, se describió una prevalencia de DSIGa de 4,3%¹², muy similar a la encontrada en nuestro estudio.

Una posible explicación de estas diferencias es que la prevalencia de DIgA varía globalmente entre grupos raciales, con una prevalencia mayor en la población caucásica. La prevalencia oscila desde 1 caso por 163 habitantes en España a 1:18.550 en Japón, pasando por 1:651 en Irán o 1:875 en Reino Unido^{1,27}. En Estados Unidos, la prevalencia de DIgA oscila entre 1:223 y 1:1.000 en estudios de ámbito comunitario²⁸. No obstante, la mayoría de los autores han reportado la prevalencia de DSIGa pero no la de DPIgA. Un estudio reciente abordó la cuestión de si la DSIGa era la única forma asociada a trastornos autoinmunes. Moschese et al.²⁹ estudiaron una muestra de 80 pacientes con DIgA (selectiva en 44 y parcial en 36) con una duración media de seguimiento de 5 años. Al final del seguimiento, se habían detectado enfermedades autoinmunes como EC, tiroiditis o diabetes en el 18% de los pacientes con DPIgA y el 8% de los pacientes con DSIGa. Cabe resaltar que no se detectaron trastornos autoinmunes en ninguno de los pacientes con niveles normales de IgA. Otros autores también han descrito una frecuencia mayor de autoinmunidad en niños y adultos con DPIgA^{30,31}.

Moschese et al.²⁹ también observaron que los niveles de IgA se normalizaron en el 33% de los pacientes con DPIgA en comparación con el 9% de los pacientes con DSIGa. En nuestro estudio, los niveles de IgA se normalizaron con mayor frecuencia en pacientes con DPIgA (53%) que en pacientes con DSIGa (ninguno). Ningún paciente desarrolló formas más graves de deficiencia de anticuerpos, en concordancia con la literatura previa³².

La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente de la AIJ. Puede causar pérdidas importantes de visión y reducir la calidad de vida³³. La uveítis asociada

a la AIJ suele desarrollarse en niños con artritis de inicio temprano y ANA positivos^{13,14}, como se observó en nuestro estudio. La prevalencia de uveítis en nuestra cohorte (9%) fue similar a la reportada en otras series (12-13%)^{13,14}. La distribución de uveítis fue similar en pacientes con DIgA y sin DIgA, lo que sugiere que los niveles de IgA no tienen gran relevancia en el desarrollo de uveítis.

Por otro lado, la EC se asocia frecuentemente con la DSIGa. Aproximadamente, entre el 0,6 y el 2% de los pacientes con EC tienen DSIGa², mientras que la prevalencia de EC en pacientes con DSIGa es de aproximadamente el 6%, comparado con el 1% en la población general¹.

La prevalencia de EC en nuestra cohorte fue del 3%, similar a la descrita por otros autores. Nishihara et al. reportaron que el 8,8% de un total de 45 pacientes con AIJ tenían anticuerpos anti-TG IgA o IgG positivos, aunque ninguno tuvo síntomas digestivos y ninguna de las familias autorizó la realización de una endoscopia³⁴. En un estudio realizado por Alpigiani et al. en una muestra de 108 niños con AIJ, 3 (2,8%) tenían anticuerpos específicos de EC positivos y enfermedad confirmada por biopsia y ninguno de estos pacientes tenía DSIGa¹⁵. Öman et al. realizaron un cribado de anti-TG en 213 pacientes con AIJ en Suecia, seguida de biopsia intestinal en caso de estar indicada¹⁶, encontrando una prevalencia de EC asociada a AIJ del 2,8% (IC del 95%, 0,6%-5%). Skrabl-Baumgartner et al.¹⁷ también emplearon una estrategia de cribado basada en los anticuerpos anti-TG, realizando estudio HLA y biopsias duodenales en 95 pacientes con AIJ. Se diagnosticó EC en 4 de los 95 pacientes (4,2%). Ninguno de ellos tenía DSIGa.

Un hallazgo interesante es que la mitad de los niños con AIJ y EC en la cohorte tenían DIgA (uno DSIGa y otro DPIgA). Aunque esta proporción no fue estadísticamente significativa, la OR sugiere que podría ser debido al bajo poder estadístico derivado del reducido tamaño muestral. La mayoría de los autores de estudios anteriores no especifican el número de pacientes con EC y DPIgA, por lo que puede determinarse la frecuencia de los niveles de IgA inferiores a 70 mg/dl en sus muestras. Como se ha mencionado anteriormente, la DIgA se asocia a fenómenos autoinmunes independientemente de los niveles séricos.

También se han descrito alteraciones tiroideas en los pacientes con AIJ, especialmente hipertirotoxinemia e hipotiroidismo subclínico. En nuestra cohorte se observó una prevalencia de hipertirotoxinemia del 9%. No obstante, la elevación de TSH en la mayoría de los pacientes fue transitoria y no requirió tratamiento. De hecho, solo hubo un paciente (0,7%) con anticuerpos antitiroideos positivos que requirió terapia sustitutiva. Por lo tanto, es importante diferenciar a pacientes con tiroiditis autoinmune de pacientes con hipertirotoxinemia aislada, que suele ser transitoria. Harel et al.¹⁹ estudiaron a 66 pacientes pediátricos con AIJ y detectaron niveles elevados de TSH en 8 (12%), con anticuerpos anti-TG positivos en 7 (11,3%) y anticuerpos anti-TPO positivos en 5 (7,9%). Todos los pacientes con anticuerpos antitiroideos tenían enfermedad oligoarticular. Alpigiani et al.²⁰ encontraron una prevalencia similar de anticuerpos antitiroideos (9/66 pacientes; 14%). Todas eran mujeres y 8 tenían enfermedad oligoarticular. Tres tuvieron resultados positivos para anti-TG, 5 para anti-TPO y una para ambos. Por otro lado, todos los pacientes tuvieron niveles normales de TSH, triyodotironina (T3) libre y T4 libre.

Tronconi et al.¹⁸ describieron una prevalencia similar de anticuerpos antitiroideos positivos en una serie de 79 niños con AIJ (8/79; 10,1%). Ocho tuvieron resultados positivos para anti-TG, asociados a anti-TPO en 5. Seis tenían enfermedad oligoarticular. Otros 2 tenían elevación de TSH con anticuerpos antitiroideos negativos. Otros autores han descrito una prevalencia inferior. Unsal et al.³⁵ publicaron que de 80 pacientes con AIJ, 4 (5%) tenían anticuerpos antitiroideos, 2 con elevación de TSH y un tercero con hipertiroidismo. Por último, en una serie de 115 pacientes con AIJ en España, Álvarez Madrid et al.²¹ identificaron a 3 niños (2,6%) con anticuerpos antitiroideos y niveles de TSH alterados.

No encontramos una explicación clara para la baja prevalencia de hipertirotropinemia y alteraciones tiroideas en nuestra cohorte. El protocolo de cribado en nuestros centros consiste en medir los niveles de TSH anualmente y, en caso de encontrarse niveles elevados, determinar los anticuerpos antitiroideos.

No se detectaron alteraciones autoinmunes en ninguno de los pacientes con AIJ sistémica y solo 2 tuvieron hipertirotropinemia transitoria. Estos resultados fueron consistentes con la patogénesis no autoinmune de este tipo de AIJ.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Debido a su diseño retrospectivo, en algunos pacientes no se habían registrado los niveles de IgA, TSH o anticuerpos antitransglutaminasa. Para los 2 primeros parámetros, faltaban datos en el 10 y el 20% de los pacientes, respectivamente, y hasta un 30% para el cribado de EC. Sin embargo, en esta cohorte se estudió un número amplio de pacientes, siendo una de las series de casos más grandes en las que se ha analizado la frecuencia de hipertirotropinemia y EC en pacientes con AIJ. En lo concerniente a la EC, casi todos los niños en los que se diagnosticó tenían síntomas, y la prevalencia de EC observada en esta cohorte fue similar a la descrita en estudios previos.

Entre las fortalezas del estudio se encuentran el tamaño relativamente grande de la muestra y su diseño multicéntrico. Dado que la DlgA es más frecuente en la población española en comparación con otras, encontramos un número mayor de pacientes con DlgA, tal y como se esperaba, lo que aumentó el poder estadístico del análisis.

Conclusión

Se estudió la posible contribución de la DlgA a la carga de enfermedad autoinmune en pacientes con AIJ en una cohorte multicéntrica grande. Los pacientes con AIJ y DlgA presentaron uveítis, enfermedad celiaca e hipertirotropinemia con la misma frecuencia que los pacientes con AIJ y niveles normales de IgA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Odineal DD, Gershwin ME. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA

- deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58:107–33, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-019-08756-7>.
2. Amaya-Urbe L, Rojas M, Azizi G, Anaya J-M, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.011>.
3. 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. Consultado 18 Ago 2020 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14760812>
4. Hanova P, Pavelka K, Dostal C, Holcátova I, Pikhart H. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002–2003. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:499–507. Consultado 18 Ago 2020 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17181917>.
5. Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996–2009. *J Rheumatol.* 2013;40:1218–25, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.120661>.
6. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;377:2138–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60244-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60244-4).
7. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: State of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1260–3, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.133033>.
8. Moradinejad MH, Rafati AH, Ardalan M, Rabiei M, Farghadan M, Ashtiani MTH, et al. Prevalence of IgA deficiency in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2011;10:35–40, 010.01/ijaa.3540.
9. Spârchez M, Lupan I, Delean D, Bizo A, Damian L, Muntean L, et al. Primary complement and antibody deficiencies in autoimmune rheumatologic diseases with juvenile onset: a prospective study at two centers. *Pediatr Rheumatol.* 2015;13:51, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-015-0050-8>.
10. Panush RS, Bianco NE, Schur PH, Rocklin RE, David JR, Stillman JS. Juvenile rheumatoid arthritis. Cellular hypersensitivity and selective IgA deficiency. *Clin Exp Immunol.* 1972;10:103–15. Consultado 18 Ago 2020 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328172/>
11. Bluestone RH, Goldberg LS, Katz R, Marchesano JM, Calabro JJ. Juvenile rheumatoid arthritis: A serological survey of 200 consecutive patients. *Ann Rheum Dis.* 1970;29:337–8, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.29.3.337>.
12. Liblau RS, Bach J-F. Selective IgA deficiency and autoimmunity. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;99:16–27, <http://dx.doi.org/10.1159/000236330>.
13. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: Suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1015–9, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem053>.
14. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2007;56:647–57, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22381>.
15. Alpigiani MG, Haupt R, Parodi S, Calcagno A, Poggi E, Lorini R. Coeliac disease in 108 patients with juvenile idiopathic arthritis: A 13-year follow-up study. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:162.
16. Öman A, Hansson T, Carlsson M, Berntson L. Evaluation of screening for coeliac disease in children with juvenile idiopathic arthritis. *Acta Paediatr.* 2019;108:688–93, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.14598>.

17. Skrabl-Baumgartner A, Christine Hauer A, Erwa W, Jahnle J. HLA genotyping as first-line screening tool for coeliac disease in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2017;102:607-11, <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2016-311544>.
18. Tronconi E, Miniaci A, Pession A. The autoimmune burden in juvenile idiopathic arthritis. *Ital J Pediatr*. 2017;43:56, <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-017-0373-9>.
19. Harel L, Prais D, Uziel Y, Mukamel M, Hashkes P, Harel G, et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies and subclinical hypothyroidism in children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:164-6.
20. Alpigiani MG, Cerboni M, Bertini I, D'Annunzio G, Haupt R, Iester A, et al. Endocrine autoimmunity in young patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:565-8.
21. Álvarez Madrid C, González Fernández A, Lisbona Muñoz M, Molina Rodríguez MA, Merino Muñoz R, García-Consuegra Molina J. [Thyroid disorders and childhood rheumatic diseases]. *An Pediatr*. 2009;70:53-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.09.012>.
22. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:509-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.057>.
23. Cassidy J. Ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2006;117:1843-5, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-0421>.
24. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:141-56, <http://dx.doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>.
25. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol*. 1995;22:1566-9. Consultado 18 Ago 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7473484>
26. Pohjankoski H, Kautiainen H, Kotaniemi K, Korppi M, Savolainen A. Autoimmune diseases in children with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:435-6, <http://dx.doi.org/10.3109/03009741003685608>.
27. Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: Epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017;85:3-12, <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12499>.
28. Jacob CMA, 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(S1):56-61, <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-007-9163-2>.
29. Moschese V, Chini L, Graziani S, Sgrulletti M, Gallo V, Di Matteo G, et al. Follow-up and outcome of symptomatic partial or absolute IgA deficiency in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178:51-60, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-018-3248-1>.
30. Koskinen S. Long-term follow-up of health in blood donors with primary selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 1996;16:165-70, <http://dx.doi.org/10.1007/BF01540915>.
31. Shakkottai A, Bupathi K, Patel AP, Chalom E, Chamarthi S, Lehman TJA, et al. Children with partial IgA deficiency. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51:46-50, <http://dx.doi.org/10.1177/000922811417287>.
32. Aghamohammadi A, Mohammadi J, Parvaneh N, Rezaei N, Moin M, Espanol T, et al. Progression of selective IgA deficiency to common variable immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;147:87-92, <http://dx.doi.org/10.1159/000135694>.
33. Sestan M, Grguric D, Sedmak M, Frkovic M, Kifer N, Grubic M, et al. Quality of life in children suffering from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Rheumatol Int*. 2020;40:1117-21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04536-1>.
34. Nisihara R, Skare T, Jardim AC, Utiyama SRR. Celiac disease autoantibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37:323-4, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-016-3581-5>.
35. Unsal E, Oren O, Salar K, Makay B, Abaci A, Ozhan B, et al. The frequency of autoimmune thyroid disorders in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr*. 2008;50:462-5. Consultado 18 Ago 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395764/>