

## Immunodeficiencias primarias y citopenias Primary immunodeficiencies and cytopenias

Imilla Casado Hernández<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0432-7943>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [rhematologia@infomed.sld.cu](mailto:rhematologia@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Introducción:** La visión actual de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria (IDP) incluye un número creciente de síndromes que están asociados con la desregulación inmune y la autoinmunidad como características predominantes. Las citopenias autoinmunes pueden ser el primer signo de desregulación que precede a la presentación clásica de inmunodeficiencia primaria, con infecciones recurrentes u oportunistas. El conocimiento de un espectro de enfermedades potencialmente involucradas (hematológicas, reumatológicas e inmunológicas) es crucial para la identificación de una cierta proporción de genotipos y fenotipos de otros diagnósticos descritos. También permitirá excluir desórdenes como lupus eritematoso sistémico, inmunodeficiencia variable común, síndrome linfoproliferativo autoinmune; así como realizar diagnósticos diferenciales noveles como la deficiencia de GATA2, deficiencia de CD27, deficiencia de sensibilidad a lipopolisacáridos, síndrome fosfoinositol-3-quinasa delta activada, inmunodeficiencia ligada a X con déficit de magnesio y otros. **Objetivo:** Proporcionar una sinopsis conceptual de la aparición de citopenias en las IDP con el propósito de actualizar el conocimiento actual sobre dicho tema y de aumentar la percepción, tanto de hematólogos como inmunólogos, en relación a la presentación de citopenias como manifestación de estas enfermedades. **Métodos:** Se revisaron artículos originales y de corte experimental publicados en la década 2009 - 2019, en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Cuba. **Conclusiones:** Al igual que las formas benignas autolimitadas de citopenia autoinmune post o parainfecciosas, o la

neutropenia autoinmune adquirida de la infancia, que generalmente ocurren independientemente de una IDP subyacente reconocida, muchas de las citopenias que acompañan a esta enfermedad (pero no todas) están mediadas por autoanticuerpos. Es esencial entonces, que los médicos valoren, ante la evidencia clara de citopenia, que esta puede ser autoinmune.

**Palabras clave:** inmunodeficiencias primarias; citopenias autoinmunes; anemia hemolítica autoinmune; trombocitopenia crónica inmune

## ABSTRACT

**Introduction:** The current view of primary immunodeficiency diseases (IDP) includes an increasing number of syndromes that are associated with immune dysregulation and autoimmunity as predominant characteristics. Autoimmune cytopenias may be the first sign of dysregulation that precedes the classic presentation of primary immunodeficiency, with recurrent or opportunistic infections. The knowledge of a spectrum of potentially involved diseases (hematological, rheumatological and immunological) is crucial for the identification of a certain proportion of genotypes and phenotypes of other diagnoses described. It will also allow excluding disorders such as systemic lupus erythematosus, common variable immunodeficiency, autoimmune lymphoproliferative syndrome; as well as making novel differential diagnoses such as GATA2 deficiency, CD27 deficiency, lipopolysaccharide sensitivity deficiency, activated delta phosphoinositol-3-kinase syndrome, X-linked immunodeficiency with magnesium deficiency and others. **Objective:** This review provides a conceptual synopsis of the appearance of cytopenias in the IDPs with the purpose of updating current knowledge on this topic and increasing the perception, of both hematologists and immunologists, in relation to the presentation of cytopenias as manifestation of these diseases. **Methods:** Original and experimental articles published in the 2009-2019 decade were reviewed in some databases of the Virtual Health Library (VHL) of Cuba. **Conclusions:** As the self-limited benign forms of post or parainfectious autoimmune cytopenia, or childhood acquired autoimmune neutropenia, which generally occur independently of a recognized underlying IDP, many of the cytopenias that accompany this disease (but not all) mediated by autoantibodies. It is essential, then, that doctors assess, given the clear evidence of cytopenia, that it may be autoimmune.

**Keywords:** primary immunodeficiencies; autoimmune cytopenia; autoimmune hemolytic anemia; chronic immune thrombocytopenia

Recibido: 22/05/2019

Aceptado: 11/09/2019

## Introducción

Las enfermedades por inmunodeficiencia primaria (IDP) comprenden más de 340 defectos genéticos, los que finalmente conducen a un funcionamiento aberrante del sistema inmune y predisponen al individuo a infecciones recurrentes, crónicas, atípicas o graves. También desarrollan inflamación/autoinmunidad órgano-específicas y poseen un riesgo aumentado de padecer cáncer, particularmente de tipo hematopoyético. <sup>(1-11)</sup>

La incidencia global de las IDP es baja, con una prevalencia estimada de 1 en 1 200 pacientes en Estados Unidos de América. <sup>(1)</sup> En Cuba, según datos del Registro Nacional de IDP, hasta el año 2017 la frecuencia de aparición de estas enfermedades se comportaba igual al resto de los países, con predominio de las deficiencias de anticuerpos (52,8 %). Luego, y en orden descendente, se reportaron las inmunodeficiencias combinadas (18 %); las asociadas a defectos del fagocito (12,2 %); las deficiencias del complemento (8,5 %); los síndromes bien definidos (6,93 %); los defectos de la inmunidad innata (1,6 %) y los síndromes autoinflamatorios (0,3 %). <sup>(12)</sup>

No obstante, se conoce que las IDP se han incrementado exponencialmente a partir de la última década del siglo XX. <sup>(3,7)</sup>

Las IDP constituyen un grupo desafiante de enfermedades por su baja incidencia y por el poco conocimiento por los médicos. <sup>(1-11)</sup> Debido a esto, el tiempo que transcurre entre la aparición de la primera manifestación clínica y la confirmación del diagnóstico es bastante largo en muchos casos, lo que resulta adverso para la morbilidad y la mortalidad. <sup>(2)</sup> Cuando las IDP son diagnosticadas tardíamente, la enfermedad crónica y la discapacidad cobran un pesado impuesto sobre los servicios de salud. <sup>(5)</sup>

En el mismo sentido en que los defectos genéticos pueden contribuir a la inmunodeficiencia, y al anormal mantenimiento y desarrollo de los linfocitos T y B, pueden predisponer a los pacientes con IDP a fenómenos autoinmunes debido a la desregulación del sistema inmune como un todo.

(3, 6, 13- 16)

La visión actual de las IDP incluye un número creciente de síndromes asociados con la desregulación inmune y la autoinmunidad como una característica predominante, en lugar de un riesgo patológico manifiesto de infecciones. <sup>(1-3, 5, 6, 14- 16)</sup>

Varios mecanismos han sido planteados para explicar la paradójica ocurrencia de enfermedades autoinmunes durante las IDP, incluyendo una anomalía en la selección negativa de las células T autorreactivas en el timo, una deficiencia cualitativa o funcional de los linfocitos T reguladores, una alteración de la apoptosis de los linfocitos autorreactivos y una pérdida de tolerancia central o periférica.<sup>(13)</sup> También pueden ser causales de la autoinmunidad humoral o celular, la desregulación inmune en forma de hemofagocitosis o linfoproliferación con o sin secuestro esplénico, el fallo de la médula ósea y mielodisplasia, o la mielosupresión secundaria. <sup>(15)</sup> Las manifestaciones autoinmunes en las IDP están dominadas por la citopenia autoinmune, en particular la púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI) y la anemia producida por trastornos hemolíticos autoinmunes (AHAI). <sup>(13)</sup> Definida como la reducción de uno o más tipos de células sanguíneas maduras en la sangre periférica, puede ser el primer síntoma típico de alguna IDP, de hecho puede ser una manifestación frecuente. <sup>(2, 14, 15)</sup>

Las citopenias autoinmunes han sido descritas en inmunodeficiencias de ambas ramas del sistema inmune: humoral y celular. También pueden ser el primer signo de desregulación que preceda a la presentación clásica de IDP con infecciones recurrentes u oportunistas. <sup>(2, 14, 15, 17- 19)</sup> En algunos pacientes, la citopenia puede ser detectada como un hallazgo incidental, mientras que en otros puede ser más evidente por su sintomatología. <sup>(15)</sup>

Los signos clínicos de peligro que indican al médico considerar una IDP en un estadio temprano incluyen: citopenias multilíneas, AHAI que no responde a la terapia de primera línea, PTI y neutropenia autoinmune en pacientes mayores de 2 años de edad que puede persistir o no, por más de 24 meses. <sup>(17)</sup>

Especialmente cuando este es el síntoma inicial de una IDP, el orden y la intensidad de los pasos diagnósticos deben ser desarrollados desde una aproximación inmunológica y hematológica; combinadas ambas antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor, idealmente durante los estudios clínicos prospectivos. Iniciativas internacionales persiguen establecer y actualizar

continuamente los algoritmos diagnósticos, pronósticos y terapéuticos para las citopenias inmunes.  
(15)

El conocimiento de un espectro de enfermedades potencialmente involucradas, hematológicas, reumatológicas e inmunológicas, es crucial para la identificación de una cierta proporción de genotipos y fenotipos de IDPs de otros diagnósticos como: AHAI, PTI crónica, síndrome de Evans Fisher (SEF), anemia aplásica grave, citopenia refractaria y otros. <sup>(15,20)</sup>

También permitirá excluir desórdenes como: lupus eritematoso sistémico (LES), inmunodeficiencia variable común (IDVC), síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA), hemofagocitosis, enfermedades linfoproliferativas; así como realizar diagnósticos diferenciales noveles como MonoMac (deficiencia de GATA2), deficiencia de CD27, deficiencia de sensibilidad a lipopolisacáridos (LRBA), síndrome fosfoinositol-3-quinasa delta activada (APDS), inmunodeficiencia ligada al X con déficit de magnesio (deficiencia MAGT1) y otros. <sup>(15)</sup> Esta revisión proporciona una sinopsis conceptual de las citopenias en las IDP con el propósito de actualizar el conocimiento actual sobre dicho tema y de aumentar la percepción, de hematólogos e inmunólogos, en relación a la presentación de citopenia como manifestación de esta enfermedad.

Debido a que los defectos primarios en el número y la función de fagocitos se clasifican en su propio grupo de IDPs, no se incluyen en esta revisión la neutropenia congénita grave, ni la citopenia relacionada con enfermedades metabólicas. De manera similar, se excluyeron los síndromes de linfopenia aislada (sin neutropenia, anemia o trombocitopenia) y aquellos donde la citopenia la produce un fallo en la médula ósea, tal como la anemia de Fanconi, la trombocitopenia congénita amegacariocítica, la trombocitopenia por trombopoyesis inefectiva microtrombocítica (característica del síndrome de Wiskott Aldrich) y otras.

Tampoco se consideraron aquellas formas autolimitadas de citopenia autoinmune post- o parainfecciosa y la neutropenia adquirida autoinmune de la infancia, que usualmente ocurren independientemente de una IDP subyacente reconocida.

## Métodos

Se realizó una revisión que consideró artículos originales y de corte experimental publicados en la década 2009 - 2019, en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Cuba.

Se emplearon los descriptores MeSH (por sus siglas en inglés, *Medical Subject Headings*) y DeCS (Descriptor de Ciencias de la Salud). La estrategia de búsqueda combinó los operadores lógicos y diferentes palabras claves: inmunodeficiencias primarias (1), citopenias autoinmunes (2), anemia hemolítica autoinmune (3), trombocitopenia crónica inmune (4).

Combinaciones de términos: 1 AND 2; 3 OR 4; 3 AND 4; 3 OR 4 AND 1; 1 AND 2; 1 AND 3.

## Idp y citopenias

La aparición de citopenia en las IDP puede tener una variedad de causas. En algunos casos es una característica aislada de la inmunodeficiencia y, en otros, es un fenómeno secundario. Seidel (2014) propone que sean agrupadas según su relevancia clínica en: (1) citopenias clásicas autoinmunes, luego subdivididas en mediadas por anticuerpos y autoinmunidad celular; (2) citopenias en el contexto de la desregulación, linfoproliferación e inflamación en las IDP; (3) IDP con fallo medular y; (4) mielosupresión tóxica o infecciosa secundaria o concomitante con IDP.

<sup>(15)</sup> En la presente revisión sólo se considerarán las dos primeras categorías.

En el Registro Nacional de IDP de Francia se pesquisaron retrospectivamente 2 183 enfermos para evaluar la ocurrencia de autoinmunidad e inflamación. Se encontraron complicaciones autoinmunes e inflamatorias en 26,2 % de los pacientes, con un riesgo aumentado de aparición durante la vida. El riesgo de citopenia autoinmune fue hasta 120 veces mayor que para la población general; el de enfermedad inflamatoria intestinal fue 80 veces mayor, en niños, y el riesgo de otras manifestaciones autoinmunes fue aproximadamente 10 veces mayor. Notoriamente, todos los tipos de IDP se asociaron con riesgo de complicaciones autoinmunes e inflamatorias. La ocurrencia de enfermedad autoinmune fue un factor pronóstico negativo para la supervivencia de los pacientes.

<sup>(8)</sup>

Un estudio retrospectivo de 23 pacientes referidos al hematólogo pediátrico por citopenia autoinmune, procedentes de tres hospitales pediátricos canadienses de atención terciaria, demostró que el hallazgo más significativo fue que más del 56,5 % tenía evidencias de una desregulación

inmunológica subyacente, incluidos aquellos con características de ALPS, defectos humorales e IDP indefinidas. El 26 % de los pacientes tenían evidencia de enfermedad autoinmune no hematológica asociada con evidencia de inmunodesregulación. El momento de la presentación de las citopenias no fue una indicación de anomalías inmunitarias subyacentes, ya que se encontró que una cantidad similar de pacientes que presentaban citopenias concurrentes o posteriores tenían evidencia de desregulación inmunitaria. <sup>(17)</sup>

Aunque las citopenias autoinmunes ocurren en la población general, son particularmente comunes en pacientes con IDP. Como ejemplo, la IDP estuvo desapercibida en 13 % de los niños con AHAI y en más del 50 % de aquellos con citopenias multilíneas. <sup>(17)</sup>

La IDVC es la principal IDP que se asocia con citopenias mediadas por autoanticuerpos, seguida por el ALPS.

La IDVC comprende un grupo de síndromes de fallo de anticuerpos primarios y heterogéneos caracterizados por hipogammaglobulinemia. El número de entidades distintas potenciales aún se desconoce y el diagnóstico permanece por exclusión. Las formas monogénicas han sido descritas, pero en la mayoría de los pacientes la herencia es poligénica. <sup>(17, 18, 21)</sup>

La autoinmunidad ocurre en aproximadamente 25-30 % de los pacientes con IDVC y, en muchos casos es la única complicación clínica al momento del diagnóstico. La más común de ellas son las citopenias: PTI, AHAI, o ambas al mismo o diferentes tiempos (síndrome de Evans Fisher). <sup>(18, 19, 21, 23)</sup> La neutropenia autoinmune es mucho menos común. <sup>(13)</sup> Por razones no esclarecidas estos pacientes pueden no tener una historia de infecciones recurrentes y la citopenia grave puede ser la primera manifestación clínica del defecto inmune. Los pacientes con IDVC, con enfermedad granulomatosa y evidencia de linfoproliferación, son más propensos a tener episodios de PTI, AHAI, o ambos. En un reporte reciente de un estudio cohorte europeo, la autoinmunidad fue correlacionada con enteropatía, enfermedad granulomatosa, esplenomegalia y esplenectomía, nivel bajo de IgA y edad de debut tardía. Las manifestaciones autoinmunes pueden incluso aparecer antes de la hipogammaglobulinemia. Dichos pacientes pueden presentar síntomas similares a aquellos con síndromes de desregulación inmune tal como el SLPA. <sup>(18, 21- 23)</sup> Otras enfermedades autoinmunes en pacientes con IDVC incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis seronegativa, la anemia perniciosa, el síndrome de Sjögren, uveítis, vasculitis, tiroiditis, alopecia,

vitiligo, hepatitis, cirrosis biliar primaria, síndrome Zika o LES, pero estas no parecen estar ligadas a la ocurrencia de citopenias. <sup>(18, 23, 24)</sup>

Varios estudios han demostrado una relación entre el fenotipo linfocítico de los pacientes y las manifestaciones clínicas. Al analizar el fenotipo de 313 pacientes pertenecientes a un estudio cohorte, se demostró que la citopenia autoinmune mostró una mayor gravedad en el fenotipo caracterizado por linfocitos B CD27+ de memoria, células CD4+CD95+, un aumento de linfocitos B CD21*low* y linfocitos T CD4+HLA-DR+ y una disminución de los linfocitos T reguladores. <sup>(10, 13, 21-23)</sup>

Se ha descrito una correlación entre la expansión de la subpoblación de células B CD21*low* y la esplenomegalia, la cual debe ser responsable de la citopenia. Esta subpoblación de células es un grupo anérgico de células B con señalización defectuosa, disponible en los sitios de inflamación. También relacionado con la esplenomegalia son los bajos niveles de células B de memoria con cambio de clase. Inesperadamente, números absolutos de plasmablastos cercanos a cero en la IDVC se han asociado también con las citopenias autoinmunes. Además de la relación directa entre las alteraciones de células B y las citopenias autoinmunes, otras células como las T reguladoras FoxP3+ han sido reportadas en pacientes con IDVC con autoinmunidad asociada. <sup>(10, 23)</sup>

En una revisión retrospectiva de 326 pacientes con IDVC, 35 (11 %) tenían historia de enfermedad autoinmune hematológica; 15 tenían PTI, 9 AHAI y 11 SEF; este último es una rara enfermedad de la que se disponen limitados datos epidemiológicos. <sup>(17, 21)</sup>

El ligando de interacción de ciclofilina (TACI) se asoció inicialmente con el inicio de manifestaciones autoinmunes. En un estudio de 176 pacientes con IDVC se encontraron 13 individuos con esta mutación. Seis pacientes (46 %) tenían episodios de PTI, mientras que 12 % de los 163 pacientes no tenían mutaciones TACI. <sup>(16)</sup> Otros estudios tampoco han encontrado asociación entre la autoinmunidad y TACI u otros genes implicados en la génesis de los tipos de IDVC, tales como el factor de activación de células B de la familia de TNF (BAFF) y su receptor (BAFF-R). <sup>(13)</sup>

El SLPA es un grupo genéticamente heterogéneo, raro (hay alrededor de 400 casos reportados en la literatura). Se caracteriza por la asociación entre adenopatías crónicas, esplenomegalia, citopenias autoinmunes y un mayor riesgo de desarrollar hemopatías de células linfoides. <sup>(1, 6, 13, 16)</sup>



<sup>23)</sup> A pesar de pertenecer a las IDP, el SLPA no se asocia con una alta frecuencia de infecciones recurrentes (5-10 %). <sup>(13, 17)</sup>

Las características patológicas del SLPA incluyen, además de la apoptosis defectuosa de linfocitos, la presencia de una población circulante e incrementada de linfocitos T doble negativos CD3+TCR $\alpha/\beta$ +CD4-CD8- (DNT), consecuencia de lo primero, e hipergammaglobulinemia policlonal. <sup>(1, 6, 13, 16)</sup> La autoinmunidad se desarrolla en la mayoría, aunque no en todos los pacientes con SLPA; no obstante, está presente como manifestación inicial de SLPA en 28,4 % de los pacientes. <sup>(1, 6, 13)</sup> La citopenia autoinmune es la característica más común que indica autoinmunidad en el SLPA, estuvo presente en el 52 % de una gran cohorte de estos pacientes recientemente descritos. La AHAI y la PTI se desarrollan más comúnmente en los pacientes con SLPA que la neutropenia autoinmune. <sup>(1, 6, 13)</sup> El secuestro esplénico contribuye a la citopenia en el SLPA, como en cualquier otro síndrome linfoproliferativo (y a veces también en la IDVC). <sup>(15)</sup> Las manifestaciones no hematológicas, como la hepatitis autoinmune y la glomerulonefritis, son menos comunes en estos pacientes. <sup>(1)</sup> Hallazgos de laboratorio consistentes con SLPA, incluyendo el aumento de DNT y la apoptosis defectuosa, han sido observados en pacientes diagnosticados con SEF. <sup>(1, 24, 25)</sup> En un estudio multicéntrico reciente, Seif et al. demostraron que casi la mitad de los niños remitidos con diagnóstico de SEF tenían un ALPS; identificado por un porcentaje de más del 5 % de linfocitos

T doblemente negativos TCR $\alpha\beta$ +, detectados por citometría de flujo, y un defecto de la apoptosis linfocítica. <sup>(25)</sup> En el SEF secundario o asociado con otras enfermedades se reportan relaciones importantes: dominado por la enfermedad del tejido conectivo (40 % de SEF secundario), hemopatías de células linfoides (30 %) e inmunodeficiencias primarias (18 %). <sup>(26)</sup>

Recientemente se han reportado síndromes superpuestos entre SLPA e IDVC en un subgrupo de pacientes con citopenias autoinmune. Los fenotipos clínico e inmunológico de estos desórdenes tipo SLPA/IDVC (“ALPS/IDVC like”) incluyen la inmunodesregulación, esplenomegalia, citopenias, infecciones recurrentes, hipogammaglobulinemia, así como signos en otros órganos, tal como la enfermedad pulmonar intersticial y las enteropatías inflamatorias. Sería recomendable entonces que los hematólogos pediátricos consideraran la IDVC y los nuevos desórdenes tipo SLPA/IDVC en el diagnóstico diferencial de manifestaciones hematológicas autoinmunes, ya que esto puede afectar considerablemente la evolución clínica y el manejo del paciente. <sup>(21, 26, 27)</sup>

Una IDP clásica, con desregulación unida a autoinmunidad celular es el síndrome de inmunodesregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligado a X (IPEX), el cual es resultado de la pérdida de los linfocitos T reguladores (Treg) FoxP3 positivos funcionales, acompañado de un defecto de la tolerancia periférica T y a menudo de citopenias. Además, de las mutaciones en FOXP3 que causan IPEX, otros componentes en las vías de activación de los linfocitos Treg pueden estar defectuosos y reducir la función o el número de dichos linfocitos causando síndromes tipo IPEX o “IPEX like” (ej. deficiencia de CD25 o STAT5b, mutaciones de ganancia de función en STAT1).<sup>(11, 15, 28)</sup>

El síndrome IPEX es una enfermedad rara, recesiva, ligada al cromosoma X, caracterizada por diarrea intensa debido a una enteropatía autoinmune (con atrofia vellosa), defectos del crecimiento asociados, dermatitis atópica, enfermedades autoinmunes (diabetes, enfermedad tiroidea o citopenias autoinmunes), aumento de los niveles séricos de IgE y eosinofilia.<sup>(23)</sup> La deficiencia de CD25 o la cadena alfa del receptor de la interleucina 2 (IL-2R $\alpha$ ) se asocia con un fenotipo que incluye endocrinopatías, eczema, anemia hemolítica, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, enteropatía y función defectuosa de células T, de la misma manera que el síndrome IPEX.<sup>(11, 22)</sup>

El factor de transcripción transductor de señalización y activador de la transcripción 3 (*STAT3*, del inglés *signal transducer and activator of transcription 3*) media la expresión de genes relacionados especialmente con la proliferación celular, diferenciación y supervivencia, así como los procesos de inflamación. Cuando las mutaciones en los genes STAT3 generan una pérdida de la función, se manifiesta el síndrome de hiper-IgE, caracterizado por altos niveles séricos de esta inmunoglobulina, dermatitis e infecciones pulmonares recurrentes. Pero si la mutación produce una ganancia de función de la molécula, el desorden genético se caracteriza por el inicio temprano de múltiples enfermedades autoinmunes órgano-específicas y citopenias autoinmunes, seguido de linfoproliferación, susceptibilidad a las infecciones y en algunos casos la muerte.<sup>(11, 23, 29)</sup>

De manera interesante el defecto clásico en la tolerancia central T, el síndrome autoinmune de poliendocrinopatía-candidiasis-distrofia ectodérmica (APECED), no se asocia típicamente con las citopenias.<sup>(15)</sup>

No obstante, procesos desregulatorios tales como la hemofagocitosis o la linfoproliferación pueden causar citopenias secundarias en pacientes críticos. Los mecanismos subyacentes son la activación

macrofágica patológica, los defectos funcionales de las células asesinas naturales (NK), y la linfoproliferación oligoclonal o policlonal. <sup>(15)</sup> Estas disfunciones pueden producirse como complicaciones de ciertas infecciones, de tratamientos oncológicos, incluido el trasplante de células madre hematopoyéticas, a menudo referido como síndrome de activación macrofágica asociado a infección, linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, o síndrome linfoproliferativo, o como síntoma principal de una IDP que proviene de defectos en la comunicación monogénica entre células T y B. <sup>(15)</sup>

El síndrome de inmunodeficiencia ligada a X con deficiencia de magnesio (MAGT1), una IDP identificada recientemente, con susceptibilidad aumentada a linfoproliferación inducida por el virus de Epstein Barr (EBV) y al desarrollo de linfomas; también parece predisponer a citopenias autoinmunes; fundamentalmente como resultado de autoanticuerpos generados en el contexto de un defecto subyacente de células T, similar a los defectos en la señalización de calcio ORAI- 1 y STIM- 1. <sup>(15)</sup>

La AHAI, la trombocitopenia o la neutropenia también se han observado en pacientes con déficit selectivo de IgA y en defectos en la recombinación del cambio de clase (CSR). Particularmente la neutropenia se asocia con el síndrome linfoproliferativo ligado a X (XLA), la deficiencia de CD40L, la IDVC y la inmunodeficiencia combinada severa (IDCS). <sup>(3, 11, 30)</sup>

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) se caracteriza por inflamación multisistémica, un proceso reactivo resultante de la hiperactivación de macrófagos, histiocitos y células T CD8+, y por una función anómala de las células NK. Los hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes incluyen fiebre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia y ferritina elevada. En el caso de los síndromes Chediak-Higashi y Griscelli se puede constatar una pancitopenia. <sup>(1, 2)</sup> Muchas condiciones hematológicas tales como la citopenia refractaria de la infancia, el síndrome mielodisplástico, la anemia aplásica grave, la trombocitopenia inmune crónica, el SEF y enfermedades reumatológicas tal como el LES, pueden ser también el resultado de una IDP no reconocida. <sup>(15)</sup>

La ocurrencia de neutropenia asociada con linfopenia, o a menudo con monocitopenia en pacientes aquejados por infecciones graves o recurrentes es altamente sugestiva de IDP. Típicamente, los pacientes con disgenesia reticular presentan los primeros síntomas en los primeros días de vida, como manifestaciones de septicemia grave e infecciones masivas. Contrariamente, la aparición de

panleucopenia en presencia de una médula ósea hipocelular asociada con infecciones virales o micobacteriosis no tuberculosa diseminada en la infancia, puede ser altamente sugestiva de deficiencia de GATA-2. <sup>(15,31)</sup>

El descubrimiento de verrugas intratables en niños con neutropenia y linfopenia representa un signo típico del síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia e infecciones), que también se caracteriza por mielocatesis. <sup>(2)</sup> Características clínicas similares, incluida la citopenia, han sido descritas en otros desórdenes, superponiéndose con síntomas más específicos, causados por diferentes defectos genéticos que involucran otras vías cruciales de activación y supervivencia de linfocitos, tales como la deficiencia de antígeno 4 del linfocito T citotóxico (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4* o *CTLA4*), la deficiencia de sensibilidad a LPS (LRBA) y las mutaciones fosfoinositol 3-quinasa delta (PI3KD). <sup>(2, 15, 24, 27)</sup>

Una de las IDP más noveles en el subgrupo de las citopenias mediadas por anticuerpos es la deficiencia LRBA, un defecto raro de células B relacionado con la autofagia y la apoptosis, que muestra citopenia inmune y que a menudo se asocia con enfermedad inflamatoria intestinal, fenómenos autoinmunes multiórganos, infecciones graves e hipogammaglobulinemia. Aunque los mecanismos patológicos de esta enfermedad no están completamente entendidos, los análisis inmunológicos *in vivo e in vitro* y los datos clínicos humanos apuntan a un defecto intrínseco de células B en la deficiencia LRBA. <sup>(15, 27, 32)</sup>

Recientemente se demostró que la pérdida de la función de la tripeptidilpeptidasa II (TPP2) causa inmunodeficiencia combinada, con citopenia autoinmune. <sup>(14, 15)</sup> La TPP2 es una molécula que ha sido previamente relacionada con la inmunosenescencia. Es una proteasa celular involucrada en la degradación peptídica extralisosomal, importante para la proliferación y la supervivencia celular, en particular bajo condiciones de estrés, y puede contribuir a un fenotipo antiapoptótico. La deficiencia TPP2 es la primera IDP ligada a inmunosenescencia prematura con autoinmunidad grave. <sup>(14)</sup> Los pacientes con mutaciones de pérdida de función en TPP2 han sido reportados con un fenotipo de linfoproliferación variable, citopenias autoinmunes graves, hipergammaglobulinemia, susceptibilidad a las infecciones, inmunosenescencia de células T y B, incluyendo otras alteraciones fenotípicas importantes asociadas a defectos en la apoptosis, proliferación y función linfocitaria. <sup>(23)</sup> Se han reportado dos pacientes emparentados con comienzo

temprano de SEF, infecciones virales y leucopenia progresiva, cuyo análisis de ADN mostró una mutación homocigótica en TPP2 que impide la expresión de la proteína. <sup>(14)</sup>

Más recientemente se identificó una familia con cinco miembros afectados por autoinmunidad grave que tenían una mutación heterocigota en CTLA-4. Los miembros de la familia fueron diagnosticados previamente con IDVC o déficit selectivo de IgA. Presentaban infecciones recurrentes del tracto respiratorio, hipogammaglobulinemia, citopenia autoinmune, enteropatía autoinmune y enfermedad granulomatosa infiltrativa en pulmón. Además, presentaban una infiltración extensiva de células T CD4+ en varios órganos incluyendo intestinos, pulmones, médula ósea, sistema nervioso central y riñones. <sup>(22)</sup> El CTLA-4 (también conocido como CD152) es un receptor inhibitorio expresado en la superficie de células T activadas y constitutivamente expresado en las células T regulatorias. Una vez que se une a su ligando (B7, molécula expresada en las células presentadoras de antígenos) se activa e inhibe la proliferación de las células T, estimulando la supresión de las funciones de Treg. Además, el CTLA-4 es crucial en el mantenimiento de la tolerancia frente a antígenos propios. Numerosos tratamientos de cáncer basados en el uso de anticuerpos bloqueadores de CTLA-4 han demostrado su importante función en la regulación de la homeostasis linfocitaria. <sup>(17, 23, 27)</sup>

La pesquisa de otros pacientes no relacionados, con fenotipos clínicos comparables, identificó familias adicionales con mutaciones en CTLA-4 no descritas previamente. La penetrancia clínica fue incompleta, como algunos individuos heterocigóticos fueron asintomáticos. Esta penetrancia incompleta en la enfermedad apunta a la haploinsuficiencia de CTLA-4, como ya se ha demostrado en el ALPS, y debe resultar de una combinación de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, muchos de los cuales son desconocidos. <sup>(23, 27)</sup>

Los avances recientes en los métodos de detección inmunológicos y moleculares, en particular la secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing*) han permitido la identificación de diferentes defectos genéticos asociados con fenotipos autoinmunes. Cada defecto monogénico descrito anteriormente interrumpe el equilibrio del sistema inmune. De esos defectos genéticos en humanos se ha podido aprender sobre los efectos biológicos y la función de dichos receptores inmunes o proteínas en el sistema inmune. Más importante aún, este conocimiento está comenzando a influenciar y a cambiar el manejo de los pacientes. <sup>(3, 33)</sup>

## Referencias bibliográficas

1. Lehman HK. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015 Sep;15(9):53. doi 10.1007/s11882-015-0553-x.
2. Dotta L, Badolato R. Primary immunodeficiencies appearing as combined lymphopenia, neutropenia, and monocytopenia. *Immunol Lett*. 2014 Oct;161(2):222-5. doi: 10.1016/j.imlet.2013.11.018.
3. Seidel MG, Kindle G, Gathmann b, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, Scheible R. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1763-70.
4. El-Helou SM, Kerstin Biegner A, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME, Ritterbusch H et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012–2017). *Front. Immunol*. 2019; 10: 1–25. doi 10.3389/fimmu.2019.01272
5. Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L et al. Primary immune deficiencies – principles of care. *Front Immunol*. 2014 Dec 15;5:627. doi: 10.3389/fimmu.2014.00627.
6. Todoric K, Koontz JB, Mattox D, Tarrant TK. Autoimmunity in Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13(4): 361–70. doi 10.1007/s11882-013-0350-3.
7. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Al Herz W, Conley ME, Cunningham-Rundles CH et al. A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside. *J Clin Immunol*. 2013; 33(6): 1078–87. doi 10.1007/s10875-013-9901-6.
8. Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(5): 1388-93.e8.
9. Azizi G, Ghanavatinejad A, Abolhassani H, Yazdani R, Rezaei N, Mirshafiey A. Autoimmunity in primary T-cell immunodeficiencies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Sep;12(9):989-1006. doi: 10.1080/1744666X.2016.1177458.
10. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:139-43. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.139.

11. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Front Pediatr*. 2019 Aug 8;7:295. doi: 10.3389/fped.2019.00295.
12. Macías C, Marsán V, Sánchez M, Ustariz C, Alfonso M, Adams Y, de la Guardia O et al. Registro Cubano de Inmunodeficiencias Primarias. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2017; [citado 2019 enero 12];36(S1):[aprox. 0 p.]. Disponible en:  
  
<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/791>
13. Sèvea P, Broussollea C, Pavicc M. Déficits immunitaires primitifs et cytopénies autoimmunes de l'adulte. *Rev Med Interne* 2013; 34: 148–53. doi 10.1016/j.revmed.2012.05.007
14. Stepensky P, Rensing-Ehl A, Gather R, Revel-Vilk S, Fischer U, Nabhani S et al. Early-onset Evans syndrome, immunodeficiency, and premature immunosenescence associated with tripeptidyl-peptidase II deficiency. *Blood*. 2015; 125(5):753–61. doi 10.1182/blood-2014-08593202
15. Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood*. 2014;124(15): 2337-44. doi 10.1182/blood-2014-06-583260.
16. Puck JM, Rieux-Laucat F, Le Deist F, Straus SE. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. 2nd Ed. Oxford: Oxford University Press;2007. p. 326-41.
17. Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, Torgerson TR, Cooper MA. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1089–100. doi 10.1016/j.jaip.2016.08.004.
18. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles CH. Autoimmune Cytopenias and Associated Conditions in CVID: a Report From the USIDNET Registry. *J Clin Immunol*. 2018; 38(1): 28–34. doi 10.1007/s10875-017-0456-9.
19. Mantadakis E, Farmaki E, Taparkou A, Chatzimichael A, Speletas M. Common variable immune deficiency with mutated TNFSRF13B gene presenting with autoimmune hematologic manifestations. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 1:83-5.



20. Ghaithi IA, Wright NAM, Breakey VR, Cox K, Warias A, Wong T et al. Combined Autoimmune Cytopenias Presenting in Childhood. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63:292–8.
21. Rivalta B, Zama D, Pancaldi G, Facchini E, Cantarini ME, Miniaci A, Prete A, Pession A. Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr*. 2019;7:304. doi 10.3389/fped.2019.00304
22. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles CH, de la Morena MT et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(1): 38–59. doi10.1016/j.jaip.2015.07.025.
23. Llobell A, Español M, Mensa-Vilaro A, Esteve A, Ruiz E, González-Navarro EA et al. From Primary Immunodeficiency to Autoimmunity: How Extreme Situations Highlight the Main Genetic Factors Involved in Autoimmune Disease. *MOJ Immunol* 2016; 4(1):00113. doi 10.15406/moji.2016.04.00113.
24. Miano M. How I manage Evans Syndrome and AIHA cases in children. *Br J Haematol*. 2016; 172: 524–34. doi 10.1111/bjh.13866.
25. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood* 2010; 115(11):2142-5. doi 10.1182/blood-2009-08-23952.
26. Eddou H, Helissey C, Konopacki J, Souleau B, de Revel T, Malfuson JV. Syndrome d'Evans: attention aux diagnostics par excès. *Rev. Méd. Interne* 2012; 33: 155–8. doi 10.1016/j.revmed.2011.12.006
27. Schwab CH, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, Hoshino A et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4–insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:1932-46.
28. Santoni de Sio FR, Passerini L, Restelli S, Valente MM, Pramov A, Maccari ME, Sanvito F et al. Role of human forkhead box P3 in early thymic maturation and peripheral T-cell homeostasis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:1909-21.
29. Fabre A, Marchal S, Barlogis V, Mari B, Barbry P, Rohrlisch PS, Forbes LR. et al. Clinical Aspects of STAT3 Gain-of-Function Germline Mutations: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:1958-69.





30. Cirillo E, Cancrini C, Azzari CH, Martino S, Martire B, Pession A, Tommasini A. et al. Clinical, Immunological, and Molecular Features of Typical and Atypical Severe Combined Immunodeficiency: Report of the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Front Immunol.* 2019 Aug 13;10:1908. doi: 10.3389/fimmu.2019.01908.
31. Mojica AM, Elizalde A. GATA2 Deficiency in a Pediatric Patient. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Jul - Aug;7(6):2021-2022. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.024.
32. Eren Akarcan S, Edeer Karaca N, Aksu G, Aykut A, Yilmaz Karapinar D, Cetin F, Aydinok Y. Two male siblings with a novel LRBA mutation presenting with different findings of IPEX syndrome. *JMM Case Rep.* 2018 Oct 15;5(10):e005167. doi: 10.1099/jmmcr.0.005167.
33. Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, Korganow AS, Peter HH. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 3-17. doi 10.1016/j.jaci.2015.11.004.

#### **Conflicto de interés**

No se declara ningún conflicto

#### **Contribución de autoría**

Todos los autores participaron en la discusión de los resultados y han leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.