

Síndrome de Evans y desregulación inmune: complejidades moleculares y etiopatogénicas

Evans syndrome and immune dysregulation: molecular and etiopathogenic complexities

Gilberto Soler Noda^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

Lilia Zenaida Escalona Muñoz² <http://orcid.org/0000-0002-0820-9541>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

²Hospital Pediátrico Docente “William Soler”. Facultad de Tecnología de la Salud. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: josegv@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Evans se define como la presencia de citopenias inmunes que afectan dos o más líneas celulares simultánea o secuencialmente. Generalmente se refiere a la combinación de anemia hemolítica autoinmune con trombocitopenia inmune primaria, pero puede incluir también neutropenia autoinmune. Su etiología se atribuye a la producción de autoanticuerpos patológicos contra las células sanguíneas pero su causa real se desconoce.

Objetivo: Explicar la relación del síndrome de Evans con la desregulación del sistema inmune.

Método: Se realizó una revisión de la literatura en inglés y español a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados sobre el tema. El 69,73 % correspondieron a los últimos 5 años.

Conclusiones: La inmunopatología del síndrome de Evans se puede atribuir a una alteración en el desarrollo o la función de los linfocitos, de manera que el equilibrio inmunológico se inclina hacia la autorreactividad.

Palabras clave: síndrome de Evans; lupus eritematoso sistémico; síndrome linfoproliferativo autoinmune; inmunodeficiencia variable común

ABSTRACT

Introduction: Evans syndrome is defined as the presence of autoimmune cytopenias affecting two or more blood cell lines, either simultaneously or sequentially. Most often, this refers to the combination of autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia but can include autoimmune neutropenia as well. The etiology of Evans syndrome has been attributed to pathologic autoantibody production against the blood cells, but the true underlying cause remaining unknown.

Objective: to explain the relationship of Evans syndrome with dysregulation of the immune system.

Method: a review of the literature in English and Spanish was carried out through the PubMed website and the academic Google search engine for articles published on the subject. 69,73 % corresponded to the last 5 years.

Conclusions: the immunopathology of Evans syndrome can be attributed to an alteration in the development or function of lymphocytes, such that the immune balance is inclined towards self-reactivity.

Keywords: Evans syndrome; systemic lupus erythematosus; autoimmune lymphoproliferative syndrome; common variable immunodeficiency

Recibido: 03/09/2020

Aceptado: 25/02/2021

Introducción

El síndrome de Evans (SE) se define como la presencia de citopenias inmunes que afecta dos o más líneas celulares simultáneamente o secuencialmente. Generalmente se refiere a la combinación de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) con trombocitopenia inmune primaria (TIP) pero puede incluir también neutropenia autoinmune (NAI). Su etiología se atribuye a la producción de autoanticuerpos (auto-Ac) patológicos contra las células sanguíneas pero su causa real se desconoce.

Se ha avanzado recientemente en el entendimiento de esta compleja entidad, revelando su frecuente asociación con alteraciones en la regulación inmune. No obstante, en la mayoría de los casos, el SE idiopático aún precede el diagnóstico de una enfermedad autoinmune o inmunodeficiencia.⁽¹⁾

En este trabajo se explica la relación del SE con las alteraciones de la regulación del sistema inmune y las entidades asociadas más frecuentes.

Método

Se revisó la literatura especializada en los idiomas inglés y español a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados sobre SE y desregulación inmune. El 69,73 % correspondieron a los últimos 5 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

Análisis y síntesis de la información

Incidencia

La verdadera incidencia del síndrome de Evans se desconoce dada la relativa rareza de éste, así como por las diferentes y versátiles definiciones a lo largo de los años. Las incidencias de TIP y AHAI individualmente se han establecido mejor y permite alguna estimación de la incidencia del SE.^(2,3)

La trombocitopenia inmune primaria se diagnostica en 5-10 de cada 100.000 niños y 3,5 por 100.000 adultos por año,^(4,5) mientras que la AHAI se diagnostica en 1 a 3 de cada 100.000 niños y adultos por año.⁽⁶⁾ Los datos sitúan la aparición de SE entre los pacientes con TIP en el 1 %;⁽⁷⁾ aquellos con AHAI es más variable, entre 13-73 %.⁽⁸⁾ La incidencia de SE entre los pacientes con TIP crónica es más alta que entre el total de todos los pacientes con TIP, citada en 6,7 %.⁽⁹⁾ Los datos más recientes de incidencia SE, coinciden con los obtenidos entre los años 1960 a 1980, en que el diagnóstico de SE de todos los pacientes con TIP o AHAI como presentación inicial se halla entre 0,8 - 3,9 %.⁽¹⁰⁾

La edad promedio de presentación entre los niños es aproximadamente de 5 años.⁽²⁾ No existe predilección étnica o de género específica, aunque hay una tendencia al predominio masculino en pacientes jóvenes y al femenino en pacientes mayores.⁽³⁾

Hasta la fecha, la serie más grande ha demostrado que la AHAI y TIP ocurren simultáneamente durante la presentación inicial, en aproximadamente la mitad del tiempo (48 % en niños y 55 % en adultos).^(2,3) Muchos pacientes diagnosticados con SE presentarán inicialmente sólo una citopenia autoinmune: la TIP en 29 %, la AIHA en 24 % de los niños y 16 % de los adultos,⁽¹¹⁾ y NAI en el 20 % de los niños⁽²⁾ y 15 % de los adultos.⁽³⁾

Los pacientes con síndrome de Evans presentarán síntomas relacionados con la/s citopenia/s autoinmunes de las cuales está compuesto su síndrome (anemia sintomática, ictericia, evidencia de hemólisis en AHAI, o petequias, hematomas y sangrado en la TIP). Sin embargo, a diferencia de las citopenias autoinmunes de linaje único de presentación aguda, el SE es a menudo una enfermedad crónica, recidivante y refractaria al tratamiento, secundaria a un trastorno subyacente de la regulación inmune. Por lo tanto, el diagnóstico de SE debe considerarse incluso al inicio de una citopenia autoinmune de linaje único, ya que las citopenias autoinmunes secuenciales ocurren con un promedio de 2,4 a 4,2 años después del diagnóstico de la citopenia autoinmune inicial, pero la presentación sintomática puede ser más grave.^(8,12)

La mortalidad en el SE es entre 10 a 24 % en niños y adultos; por encima de la observada entre los pacientes con TIP, AHAI, o NAI solo y no está claramente relacionada con las complicaciones de la citopenia en todos los casos.^(2,3)

Etiología

El síndrome de Evans se considera una condición "idiopática", sin embargo, los trastornos inmunitarios, ahora bien definidos, se identifican como la etiología de la enfermedad en aproximadamente el 50 % de los casos.

Las enfermedades más identificadas son las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), con mayor frecuencia lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA), y la inmunodeficiencia variable común

(IDVC).^(1,13,14) Con el avance tecnológico y de las capacidades de diagnóstico, incluido un mayor acceso a los datos genómicos; las enfermedades inmunológicas hereditarias responsables de impulsar la autoinmunidad en el SE, se identificarán cada vez más.⁽¹⁵⁾

En la literatura se reportan casos con aberraciones inmunológicas, incluyendo linfadenopatía o hepatoesplenomegalia, hipogammaglobulinemia y citopenias autoinmunes, pero no cumplen los criterios para un diagnóstico de desregulación inmune.⁽¹⁶⁾ Estos casos no clasificados se comportan clínicamente de manera similar a los SE secundarios, que con mayor frecuencia requieren terapias de segunda línea (72 %) que los SE primarios (55 %).⁽²⁾ Esto resalta la importancia de la investigación de la inmunopatología subyacente no clasificada, ya que continuamente surgen diagnósticos novedosos y trastornos inmunes mejor definidos y se pueden descubrir mejores objetivos para terapias específicas.⁽¹⁵⁾

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Las citopenias autoinmunes pueden ser una manifestación de presentación de EAS y se diagnostica aproximadamente en el 8 % de los pacientes pediátricos y 21 % de pacientes adultos con SE. Los pacientes que cumplen con los criterios de diagnóstico para una EAS, como el LES, ya no se clasifican con el diagnóstico de SE o SE secundario, ya que sus citopenias autoinmunes se consideran parte de su diagnóstico primario y deben tratarse en consecuencia.⁽¹⁷⁾

El lupus eritematoso sistémico es la enfermedad autoinmune más común diagnosticada en pacientes con SE, pero otras también pueden estar asociadas como: la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes tipo 1, el síndrome de Ac antifosfolípidos y síndrome de Sjögren. Como mínimo, los pacientes con SE deben ser examinados para detectar LES.^(2,3,12,18)

Dadas las asociaciones anteriores, los niños y los adultos deben someterse a exámenes de detección de LES, SLPA e IDVC. En los adultos también se incluyen etiologías infecciosas como el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C, además de tumores malignos, ya que se informan leucemias y linfomas en aproximadamente el 10 % de los adultos con SE (en comparación con 0 % en niños).^(3,12)

Las investigaciones deben realizarse según esté clínicamente indicado, dada la amplia gama de entidades clínicas capaces de conducir al SE, incluidas infecciones, medicamentos, vacunas, inmunodeficiencias (inmunodeficiencias combinadas, síndrome de Di George, deficiencia selectiva de IgA), enfermedades autoinmunes, enfermedades linfoproliferativas, trastornos hemofagocíticos, neoplasias malignas y trastornos de la regulación inmune bien establecidos (inmunodesregulación poliendocrinopatía enteropatía ligada al X [síndrome IPEX]), como novedosos (deficiencia de CTLA-4 [del inglés *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*], deficiencia de LRBA (del inglés *lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor*), síndrome PI3KD [del inglés *activated phosphoinositide 3-kinase delta*], el síndrome MonoMAC, entre otros).⁽⁸⁾

Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune se define como linfoproliferación crónica no maligna, apoptosis linfocítica defectuosa mediada por Fas *in vitro* y elevado número de células T doble negativas TCR α /B⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻ (DNT) en sangre periférica o tejido linfoide.⁽¹⁸⁾ Teachey y otros, informaron por primera vez de la asociación de SLPA con SE idiopático, en el 50 % de los pacientes seguidos en su institución durante un período de 5 años.⁽¹⁹⁾ Posteriormente otro estudio confirmó los hallazgos previos en 47 % de pacientes pediátricos con SE que cumplían los criterios diagnósticos para SLPA.⁽²⁰⁾

En el año 2009 se publicaron los criterios de diagnóstico revisados y la clasificación de SLPA con vistas a estandarizar el diagnóstico y modernizar la clasificación, y depender menos de técnicas obsoletas y engorrosas, y más fuertemente en las pruebas de células DNT altamente sensibles y específicas, y de técnicas específicas de mutación y variaciones de la enfermedad. Independientemente de estos matices, la fuerte asociación entre SLPA y SE es clara y probablemente se aclarará aún más en los próximos años.^(21,22)

Inmunodeficiencia variable común

La prevalencia de citopenias autoinmunes en la IDVC es entre 10 - 20 % con incidencia de SE entre 3,4 - 3,8 %. Las citopenias autoinmunes parecen preceder al diagnóstico

de IDVC en > 50 % de los casos y la incidencia en pacientes pediátricos con síndrome de Evans se informa en el 10 %. En adultos la incidencia de CVID es consistentemente más baja que la observada en pediatría, reportándose solo en el 6 %. Como regla general, SE está fuerte y frecuentemente asociado con IDVC, y todos los pacientes con SE deben ser evaluados para esta afección.⁽²³⁾

Fisiopatología

Tradicionalmente, las citopenias autoinmunes en el síndrome de Evans, se han atribuido a la producción aberrante de auto-Ac y a la cascada de eventos posteriores que siguen, con una descripción más reciente de la actuación de la inmunidad celular en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, en el 50 % de los casos se ha identificado únicamente una patología inmune subyacente, lo que permite una mejor comprensión de los verdaderos mecanismos de patogénesis en los casos de SE secundario.⁽¹⁾

Enfermedades autoinmunes sistémicas

Las citopenias autoinmunes son una característica común de las EAS y, como tales, se incluyen en los criterios de clasificación y diagnóstico de estas enfermedades, en lugar de considerarse un fenómeno “secundario” de una entidad subyacente separada. Sin embargo, estas citopenias autoinmunes pueden ser una presentación inicial de la enfermedad y se consideran idiopáticas hasta que finalmente se diagnostica la enfermedad autoinmune primaria. Entre los pacientes con LES complicados por SE, el 50 % pueden ser diagnosticados con anomalías hematológicas (AHA1 o TIP) meses o años antes de desarrollar manifestaciones clínicas de LES.⁽²⁴⁾

La fisiopatología del síndrome de Evans en el espectro de estas enfermedades es diversa, pero específica de la enfermedad individual con la que está asociada. Una de las características más prominente es la incapacidad de inducir la tolerancia de los linfocitos y factores como la apoptosis defectuosa en las células B inmaduras, las señales de pro-supervivencia desequilibradas (las proporcionadas por BAFF [factor de activación de las células B]), la señalización alterada del receptor de las células B, que contribuyen al fracaso de la inducción de tolerancia central y periférica.⁽²³⁾ La tolerancia defectuosa de las células T puede deberse a la incapacidad de generar

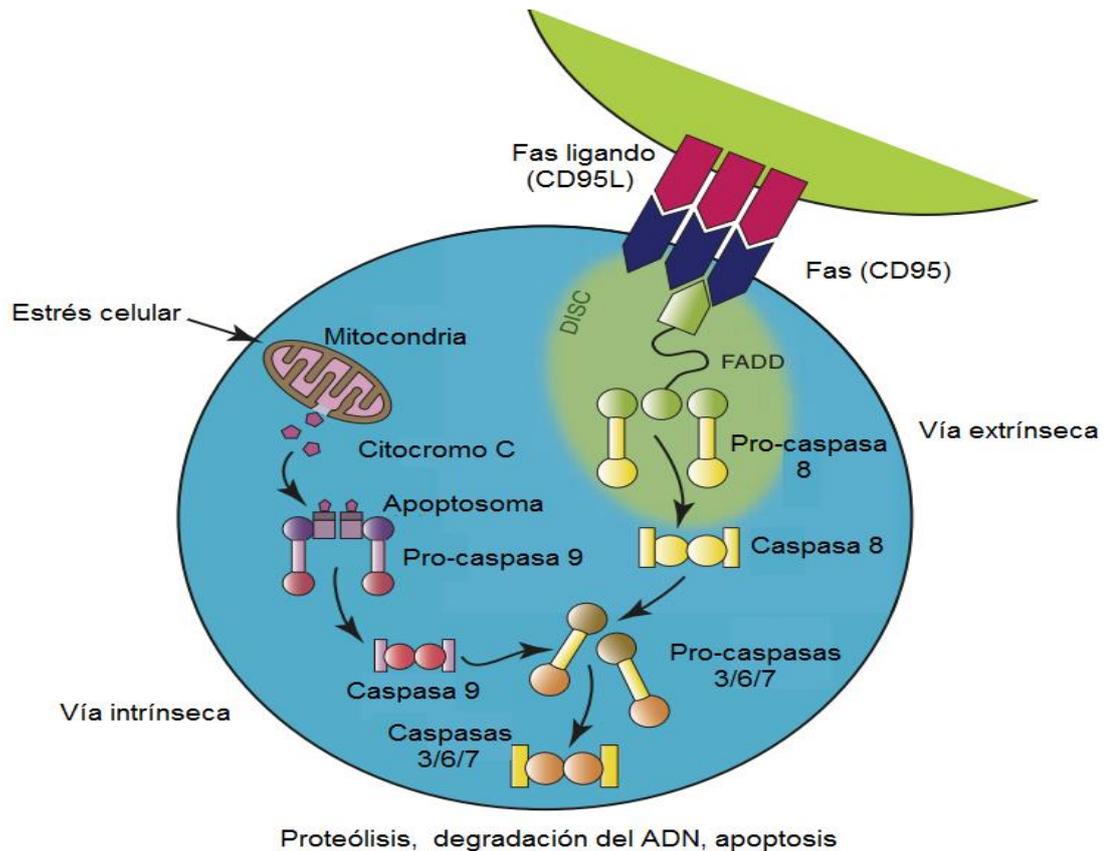
células T reguladoras (Treg) o de anergizar las células T inmaduras que expresan receptores de células T autorreactivos.⁽²⁵⁾

En el lupus eritematoso sistémico, la autoinmunidad humoral está implicada en la generación de citopenias autoinmunes con cambios inmunológicos que incluyen un aumento de precursores de células plasmáticas, expansión de células B CD19hiCD21lo/neg que parecen ser anérgicas pero expresan Ac autorreactivos de línea germinal y varios auto-Ac hematológicos específicos.^(26,27) Estos incluyen auto-Ac contra c-Mpl, o receptor de trombopoyetina,^(28,29) y Ac anti-GPIIb/IIIa en pacientes con TIP relacionada con LES, así como auto-Ac anti-CD40L, que se han identificado en pacientes con TIP y AHAI en el contexto del LES, pero no parecen expresarse en LES sin citopenias autoinmunes.⁽³⁰⁾

El CD40L se expresa en la superficie de las células T CD4⁺ y plaquetas activadas, y se cree que estos auto-Ac desempeñan un papel en la desregulación de la tolerancia de los linfocitos y la patología de los complejos inmunes, así como en el aumento de la actividad antiplaquetaria.⁽³¹⁾ Además, la deficiencia del complemento que está bien descrita en el LES,⁽¹⁵⁾ que afecta más notablemente a C4, es más pronunciada en pacientes con TIP relacionada con LES y SE relacionada con LES en comparación con pacientes con TIP o SE o LES no complicados por citopenias autoinmunes.^(17,32)

Síndrome linfoproliferativo autoinmune

El síndrome linfoproliferativo autoinmune es un síndrome en el cual la homeostasis de los linfocitos se interrumpe debido a mutaciones que afectan la vía apoptótica de Fas, lo que resulta en una supervivencia aberrante de linfocitos, linfoproliferación crónica, tolerancia inmune desregulada y autoinmunidad. El Fas expresado en la superficie de los linfocitos B y T activados y el ligando de Fas expresado en los linfocitos T activados interactúan para desencadenar la activación de la cascada de caspasas intracelulares que conduce a la apoptosis celular (Fig.).^(19,20,31)



Fuente: Tomado y modificado de: Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1489-511).⁽³¹⁾

Fig. 1 - Apoptosis celular.

Esta vía apoptótica funciona para regular negativamente la respuesta inmune al eliminar el exceso de linfocitos activados y autorreactivos, pero se vuelve disfuncional por mutaciones en los genes *FAS* (60-70%), *FASL* (<1%) y *CASP10* (2-3%). Esto da como resultado la persistencia de células DNT características en esta afección, así como el fenotipo clínico característico de la linfoproliferación crónica y la autoinmunidad.⁽³³⁾

La apoptosis defectuosa mediada por Fas se describe como una interrupción en la homeostasis de los linfocitos y otras interrupciones posteriores del equilibrio inmunológico que explican tanto la autoinmunidad mediada por células como la humoral observada en SLPA. Hay una linfocitosis de células B y T anormalmente persistentes y activados, tanto en sangre periférica como en los tejidos. Estos promueven un medio inmunitario que regula negativamente las respuestas de *T-helper* 1 (Th1) y aumenta las respuestas de *T-helper* 2 (Th2), con niveles altos de interleucina-10 (IL-10) y la disminución de los niveles de citocinas Th1.⁽³⁴⁾

La fuente de producción de IL-10 no está del todo clara, aunque se ha demostrado que los monocitos y macrófagos de pacientes con SLPA producen 5 veces más IL-10 que los controles y existe la evidencia de la expresión potencialmente constitutiva de IL-10 por la población de células DNT en pacientes con SLPA. La IL-10 impulsa la diferenciación de las células T hacia un fenotipo Th2, e induce la proteína antiapoptótica Bcl-2 en células B y T, provocando una mayor persistencia patológica y expansión de los linfocitos autorreactivos. Las citocinas Th2 estimulan las interacciones de las células T y B necesarias para la producción de Ac, lo que explica la producción excesiva de auto-Ac.^(34,35)

Los fenotipos clínicos e inmunobiológicos varían dentro del SLPA dada la variabilidad genética de la enfermedad, para lo cual se instituyó un sistema de clasificación basado en los genes que son afectados por mutaciones. La categoría más grande, "ALPS-FAS", abarca la enfermedad causada por mutaciones de línea germinal en *FAS*, que generalmente se heredan de forma autosómica dominante y se presentan en el 60 - 70 % de los pacientes afectados. En general, se trata de mutaciones heterocigóticas dominantes, que afectan el dominio intracelular del dominio de muerte activada por Fas. Sin embargo, el 30 % de las mutaciones de *FAS* afectan el dominio extracelular del dominio de muerte y, en su lugar, producen haploinsuficiencia. A diferencia de las mutaciones intracelulares dominantes, que generalmente resultan en ausencia de actividad Fas y mayor penetrancia de la enfermedad, estas mutaciones extracelulares haploinsuficientes generalmente conducen solo a una disminución de la actividad Fas, lo que resulta en una menor penetrancia de la enfermedad.^(35,36)

Las mutaciones somáticas de Fas (ALPS-sFAS) ocurren en el 10 % de los pacientes y se limitan al compartimento de las células DNT, pero producen un fenotipo clínico similar al de los pacientes con mutación de línea germinal, excepto que los pacientes con mutaciones de línea germinal generalmente presentan SLPA a una edad más temprana. Todavía puede ocurrir algún cruce entre las dos categorías de mutaciones de *FAS* (ALPS-FAS y ALPS-sFAS), ya que las mutaciones de *FAS* tienen penetrancia variable, y algunas mutaciones requieren un segundo "golpe" para provocar una enfermedad clínica evidente. Como ejemplo, se ha identificado un pequeño subconjunto de pacientes con ALPS con múltiples mutaciones *FAS*, en quienes una mutación

heterocigótica primaria de línea germinal no produce evidencia clínica de enfermedad, pero una mutación *FAS* somática que afecta el segundo alelo produce enfermedad clínica.^(33,37)

Se han descrito otros fenotipos SLPA, en los que una mutación del gen *FAS* y una segunda mutación en el gen *PRF1* (perforina) o el gen *CASP10*; y los miembros de la familia que portaban solo una de las mutaciones no tenían características clínicas de la enfermedad. Las categorías restantes utilizadas para clasificar ALPS son "ALPS-FASL", que abarca < 1 % de los pacientes con mutaciones *FASL* de línea germinal; "ALPS-CASP10", que abarca del 2 - 3 % de los pacientes con mutaciones en línea germinal de *CASP10*; y "ALPS-U", que incluye el 20 - 30 % restante de pacientes, en los que aún no se ha identificado ninguna mutación.^(33,38)

Inmunodeficiencia variable común

La inmunodeficiencia variable común es el resultado de múltiples factores genéticos, ambientales e inmunológicos, ya que no se ha identificado una única mutación causante o vía de mutaciones.⁽³⁹⁾ Las características de la enfermedad (hipogammaglobulinemia y respuestas de Ac deterioradas) proporcionan una justificación clara de las complicaciones infecciosas de esta afección. Sin embargo, como la terapia de reemplazo de inmunoglobulina se ha convertido en una práctica común, las complicaciones infecciosas han sido superadas por las complicaciones autoinmunes y linfoproliferativas como linfoproliferación, enfermedad granulomatosa, linfoma, enfermedad hepática, enteropatía y enfermedad pulmonar intersticial, granular o nodular. Este fenotipo compartido de autoinmunidad y complicaciones linfoproliferativas sugiere una inmunopatología subyacente común.^(40,41)

La patología de la IDVC es diversa y multifacética, la cual es el resultado de la maduración deteriorada de células B y otros mecanismos inmunes complejos. Por ejemplo, se han observado niveles reducidos de células Treg en la IDVC complicada por autoinmunidad. Sin embargo, el desarrollo de linfocitos B sigue siendo clave para la patología de la enfermedad, ya que la maduración alterada de células B puede dar como resultado vías alteradas de señalización del receptor de células B, y finalmente,

falla de los puntos de control de tolerancia central.⁽⁴²⁾ Las células B autorreactivas normalmente seleccionadas para la edición del receptor o la anergia clonal evadirán la detección y escaparán a la periferia sin control.⁽⁴³⁾

Por otra parte, la disminución de los niveles de células B de memoria con cambio de isotipo, sugiere un desarrollo defectuoso del centro germinal, y una mayor preservación de la producción de IgM, lo que sugiere defectos potenciales en la participación de células T en el cambio de inmunoglobulina.⁽⁴¹⁾ Estas asociaciones se han fortalecido aún más por el descubrimiento de mutaciones en el gen *TNFRSF13B* que codifica el miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral TACI (activador transmembrana y modulador de calcio y receptor del ligando de ciclofilina), que media el cambio de isotipo en las células B.⁽⁴⁴⁾ Estas mutaciones están relacionadas con el desarrollo de IDVC, con una alta asociación de complicaciones autoinmunes y linfoproliferativas. Además, se ha identificado la expansión de ciertas poblaciones de células B como las células CD19hiCD21lo/neg, que parecen expresar Ac autorreactivos.⁽²⁷⁾

Nuevos trastornos de la desregulación inmune y su relación con el síndrome de Evans

Actualmente, se han descrito varios síndromes similares a SLPA y síndromes de superposición SLPA-IDVC, en los que fenotipos clínicos que incluyen citopenias autoinmunes multilínea que pueden identificarse inicialmente como SE indican una desregulación inmunitaria subyacente similar. Estos síndromes ahora se definen mejor y se reconocen cada vez más entre esta población de pacientes.⁽⁴⁵⁾

El sistema de clasificación para SLPA no solo proporciona subclasificaciones para SLPA, sino que también proporciona un sistema de clasificación para los trastornos relacionados. Esto incluye la enfermedad leucoproliferativa autoinmune asociada a RAS (ELAR), asociada con mutaciones somáticas en los genes *NRAS* o *KRAS*;^(46,47) enfermedad linfoproliferativa autoinmune de Dianzani (ELAD), en la que aún no se ha identificado una mutación genética asociada; y otras clases en las que la linfoproliferación y la inmunodeficiencia, más que la autoinmunidad, son

características más prominentes, incluido el estado de deficiencia de caspasa 8 (CEDS) y el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (SLPX1).^(22,48)

La ELAR se define clínicamente por citopenias autoinmunes, monocitosis y linfoproliferación, pero puede o no cumplir con todos los criterios de diagnóstico para SLPA o exhibir una elevación típica de IL-10, FASL soluble o altos niveles de vitamina B12, aunque la característica típica del SLPA como elevado número de células DNT parece estar presente con más frecuencia en la variante mutada de *NRAS* que en la variante mutada en *KRAS*; y la apoptosis defectuosa que se observa en ELAR no está mediada por Fas.^(49,50)

Los genes *RAS* (incluidos *NRAS* y *KRAS*) codifican pequeñas proteínas de señalización intracelular de unión a GTP que funcionan en variedad de funciones, incluida la proliferación celular, el crecimiento y la apoptosis.⁽⁴⁹⁾ Las mutaciones que activan la línea germinal en *NRAS* aumentan la señalización de RAF/MEK/ERK, que disminuye el mediador de la muerte celular (BIM) que interactúa con la proteína proapoptótica Bcl-2 y mitiga la apoptosis intrínseca inducida por la abstinencia de citocinas. De manera similar, la activación de mutaciones de *KRAS* da como resultado una apoptosis intrínseca alterada de células T a través de la supresión de BIM y pueden acelerar la proliferación celular a través de la represión de la proteína inhibidora del ciclo celular p27kip1.⁽⁴⁸⁾

La ELAD se define clínicamente por la autoinmunidad e inmunodeficiencia típicas de SLPA, pero se distingue porque las poblaciones de células DNT a menudo no están elevadas y, a pesar de la evidencia de apoptosis defectuosa mediada por Fas, no hay mutaciones del gen *FAS*. La apoptosis defectuosa aparece, al menos en parte, debido a la alteración de la muerte celular inducida por ceramida, lo que indica que la ELAD puede ser causada por alteraciones posteriores en la vía de señalización de Fas.⁽⁵⁰⁾

Algunos de los síndromes similares a SLPA descritos recientemente con características autoinmunes destacadas son la deficiencia CTLA-4,⁽⁵¹⁾ deficiencia de proteína de anclaje tipo beige que responde a lipopolisacáridos (LRBA),^(52,53) síndrome de

fosfoinositido 3-quinasa δ activado (PI3KD),⁽⁵⁴⁾ y mutaciones en la función del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT).⁽⁵⁵⁾

El CTLA-4 es un importante regulador negativo de las respuestas inmunitarias, y las mutaciones de *CTLA-4* dan como resultado una unión alterada del ligando o una haploinsuficiencia de CTLA-4 y como resultado células TregFoxP3⁺ desreguladas, hiperactivación de las células T efectoras, pérdida progresiva de células B circulantes (con un aumento de células CD21^{lo}/neg predominantemente autorreactivas), infiltraciones de órganos tanto linfocitos T como B, y alteración generalizada de la homeostasis de los linfocitos.^(56,57) Clínicamente, la haploinsuficiencia de CTLA-4 se caracteriza por linfoproliferación, infiltración linfocítica de órganos no linfoides, citopenias autoinmunes, hipogammaglobulinemia e infecciones recurrentes.⁽⁵¹⁾

La deficiencia de LRBA se caracteriza por un fenotipo clínico grave, con hipogammaglobulinemia y autoinmunidad de inicio temprano, con AHA1 e TIP en > 50 % de los casos y también una fuerte asociación con la enfermedad inflamatoria intestinal. Las mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas de LRBA dan como resultado una enfermedad clínicamente relevante, mientras que los portadores de mutaciones heterocigotas parecen no verse clínicamente afectados.^(58,59)

Aunque la función de LRBA en la respuesta inmune no está del todo clara, en su deficiencia existe interrupción en el desarrollo de células B, con defectos en la diferenciación, autofagia defectuosa, disminución de plasmablastos y células B de memoria, respuestas de Ac deterioradas e hipogammaglobulinemia; con alteración de la homeostasis de las células T dada la disminución de las células Treg observada en estos pacientes.⁽⁵²⁾

Los investigadores plantean que LRBA puede regular el inhibidor de CTLA-4, lo que explica el fenotipo inmunitario similar de la enfermedad que se observa en la haploinsuficiencia de CTLA-4 y la deficiencia de LRBA. Se están realizando más investigaciones sobre la verdadera patogenia subyacente a la deficiencia de LRBA, pero la alteración significativa en la homeostasis de los linfocitos y el desarrollo de

las células B claramente impulsa una enfermedad clínicamente grave, que debe sospecharse y diagnosticarse al principio de su curso.⁽⁶⁰⁾

El síndrome de PI3KD es el resultado de mutaciones en el gen que codifica la subunidad catalítica de PI(3)K p110 δ . Esta subunidad catalítica se expresa selectivamente en leucocitos; y aunque la comprensión de su inmunobiología no está del todo clara, se sabe que tiene una función importante en la inmunidad adaptativa, al menos en parte a través de su papel en la activación de la quinasa diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos.^(61,62) Además de activar mTOR, PI3K activa Akt (proteína quinasa B), que promueve la traducción de proteínas, incluida la proteína ribosómica 6s, que se combinan para promover la diferenciación de células T vírgenes en células T efectoras.^(62,63,64,65)

La vía PI3K-Akt-mTOR activada constitutivamente en el síndrome PI3KD parece resultar en una deficiencia de células T vírgenes y una diferenciación sesgada de células T CD8⁺ a células T efectoras de vida corta y luego senescentes, con un desarrollo de células T y B de memoria gravemente deteriorado. La desregulación inmunitaria resultante se caracteriza clínicamente por complicaciones linfoproliferativas e infecciosas (incluidas infecciones sinopulmonares recurrentes y viremia por CMV y EBV), pero > 1/3 de los pacientes presentan autoinmunidad, incluidas citopenias autoinmunes multilíneas.⁽⁶⁶⁾

Las mutaciones en los genes *STAT*, tanto en *STAT1* como en *STAT3*, dan como resultado fenotipos clínicos caracterizados por inmunodeficiencia, susceptibilidad infecciosa y autoinmunidad.⁽⁶⁷⁾ La fosforilación sostenida de STAT1 en mutaciones de ganancia de función de STAT1 da como resultado una diferenciación celular TH17 alterada y respuestas exageradas a la estimulación con interferón. Estas respuestas de células T auxiliares desreguladas generalmente dan como resultado un fenotipo diverso de inmunodeficiencia (incluida la candidiasis mucocutánea crónica) y autoinmunidad.⁽⁶⁸⁾

De manera similar, las mutaciones de ganancia de función de STAT3 (incluidas las mutaciones somáticas y de línea germinal) producen diversos fenotipos autoinmunitarios y linfoproliferativos, pero las mutaciones de línea germinal dan como

resultado específicamente un síndrome similar a ALPS con linfoproliferación, inmunodeficiencia y autoinmunidad, con autoinmunidad hematológica como principal.⁽⁶⁹⁾ En particular, en estos trastornos se han identificado características similares a ALPS que incluyen poblaciones elevadas de células DNT y apoptosis defectuosa mediada por Fas, y se ha observado un deterioro de la apoptosis intrínseca, a través del aumento de proteínas antiapoptóticas Bcl-2. El aumento de la actividad de STAT3 produce otros efectos de señalización descendente con una disminución de la fosforilación de STAT1 y STAT5 en respuesta a IFN- γ e IL-2 y una disminución de las poblaciones de células Treg.^(70,71)

Los síndromes en los que las características de SLPA y IDVC se superponen se identifican cada vez más. Si bien la hipergammaglobulinemia se informa en la mayoría de los pacientes con SLPA, a diferencia de la hipogammaglobulinemia definitiva de la IDVC, existen muchas características inmunopatológicas superpuestas que ocurren en estos dos síndromes.⁽⁷²⁾

Alteraciones similares de la diferenciación de células B, sobre todo niveles reducidos de CD27⁺, elevada población de células DNT y la apoptosis defectuosa mediada por Fas que es típica de SLPA se han identificado en varios casos de IDVC; y existe una clara evidencia de que Fas juega un papel importante en la maduración adecuada de las células B. Al mismo tiempo, se ha identificado hipogammaglobulinemia mucho más típica de IDVC en un subconjunto de pacientes con SLPA.^(73,74) Estos casos de “superposición” se complican por citopenias autoinmunes, a menudo multilíneas, en > 85 % de los casos. Aunque se han identificado pocas mutaciones en el gen FAS entre estos casos, la mayoría permanece sin clasificar genéticamente, pero es clínica e inmunofenotípicamente distinta, lo que genera la hipótesis de que estos síndromes de superposición SLPA-IDVC probablemente sean el resultado de combinaciones variables de mutaciones que involucran dos o más genes, aunque de alguna manera esté potencialmente mediado por Fas.⁽⁷⁵⁾

Consideraciones finales

El síndrome de Evans es una condición en la que ocurren dos o más citopenias autoinmunes en un paciente, ya sea de forma simultánea o secuencial. El curso de la

enfermedad es generalmente más crónico, grave y refractario al tratamiento que en las citopenias autoinmunes aisladas debido a la compleja desregulación inmunitaria subyacente. La inmunopatología, generalmente, se puede atribuir a una alteración en el desarrollo o la función de los linfocitos, de manera que el equilibrio inmunológico se inclina hacia la autorreactividad. En este momento sigue siendo un diagnóstico de exclusión, y se debe completar una investigación exhaustiva de las etiologías subyacentes antes de hacer este diagnóstico.

Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto

Referencias bibliográficas

1. Al Ghaithi I, 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. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.25769>
2. Mantadakis E, Farmaki E. Natural history, pathogenesis, and treatment of Evans syndrome in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39:413-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000897>
3. Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L, et al. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009;114(15):3167-72. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-04-215368>
4. Sipurzynski J, Fahrner B, Kerbl R, Crazzolara R, Jones N, Ebetsberger G, et al. Management of chronic immune thrombocytopenia in children and adolescents: lessons from an Austrian national cross-sectional study of 81 patients. *Semin Hematol*. 2016;53:S43-S47. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.04.013>
5. Yong M, Schoonen WM, Li L, Kanas G, Coalson J, Mowat F, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2010;149(6):855-64. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x>

6. Aladjidi N, Jutand MA, Beaubois C, Fernandes H, Jeanpetit J, Coureau G, et al. Reliable assessment of the incidence of childhood autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26683. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26683>
7. Olmsted T, Despotovic JM. Primary and Secondary Immune Cytopenias: Evaluation and Treatment Approach in Children. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2019;33:489-506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2019.01.005>
8. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, Leverger G, Magerus-Chatinet A, Mazerolles F, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. *Blood*. 2019;134(1):9-21. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-887141>
9. Sipurzynski J, Fahrner B, Kerbl R, Crazzolaro R, Jones N, Ebetsberger G, et al. Management of chronic immune thrombocytopenia in children and adolescents: lessons from an Austrian national cross-sectional study of 81 patients. *Semin Hematol*. 2016;53(S1):S43-7. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2016.04.013>
10. Norton A, Roberts I. Management of Evans syndrome. *B J Haematol*. 2006;132:125-137. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05809.x>
11. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Qwitterie Picat M, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*. 2011;96(5):655-63. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.036053>
12. Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Res*. 2017;6:1928. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11545.1>
13. Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(1):7-18. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.198>
14. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. 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(6):17631-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.02.004>
15. NijmanIJ, van MontfransJM, HoogstraatM, Boes ML, van de Corput L, Renner ED, et al. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):529-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.032>

16. Li E, Grimes AB, Rider NL, Mahoney DH, Fleisher TA, Shearer WT. Diagnostic dilemma: ALPS versus Evans syndrome. *Clin Immunol.* 2017;183:247-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.08.006>
17. Zhang L, Wu X, Wang L, Li J, Chen H, Zhao Y, et al. Clinical features of systemic lupus erythematosus patients complicated with Evans syndrome: a case-control, single center study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3279. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003279>
18. Patel B P, Jakob J. A Rare Case of Simultaneous Evans Syndrome and Primary Antiphospholipid Syndrome. *Cureus.* 2020;12(2): e6845. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.6845>
19. Matson DR, Yang DT. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: An Overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:245-51; DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0190-RS>
20. Xie Y, Pittaluga S, Price S, Raffeld M, Hahn J, Jaffe ES, et al. Bone marrow findings in autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline FAS mutation. *Haematologica.* 2017;102(2):364-72. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.138081>
21. 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: <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-239525>
22. Oliveira JB, Bleasing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood.* 2010;116(14):e35-40. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-280347>
23. Ho HE, Cunningham-Rundles C. Non-infectious Complications of Common Variable Immunodeficiency: Updated Clinical Spectrum, Sequelae, and Insights to Pathogenesis. *Front Immunol.* 2020;11:149. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00149>
24. Feuille EJ, Anooshiravani N, Sullivan KE, Fuleihan RL, Cunningham-Rundles C. Autoimmune cytopenias and associated conditions in CVID: a report from the USIDNET Registry. *J Clin Immunol.* 2017;38(1):28-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0456-9>.
25. Lube GE, Ferriani MP, Campos LM, Terreri MT, Bonfá E, Saad C, et al. Evans syndrome at childhood-onset systemic lupus erythematosus diagnosis: a large

multicenter study. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1238-43. DOI:

<https://doi.org/10.1002/pbc.25976>

26. Burnett DL, Langley DB, Schofield P, Hermes JR, Chan TD, Jackson J, et al.

Germinal center antibody mutation trajectories are determined by rapid self/foreign discrimination. *Science*. 2018;360(6385):223-6. DOI:

<https://doi.org/10.1126/science.aao3859>

27. Warnatz K, Wehr C, Dräger R, Schmidt S, Eibel H, Schlesier M, et al. Expansion of CD19(hi)CD21(lo/neg) B cells in common variable immunodeficiency (CVID) patients with autoimmune cytopenia. *Immunobiology*. 2002;206(5):502-13. DOI:

<https://doi.org/10.1078/0171-2985-00198>

28. Romberg N, Le Coz C, Glauzy S, Schickel JN, TrofaBA M, Nolan BE, et al. Patients with common variable immunodeficiency with autoimmune cytopenias exhibit hyperplastic yet inefficient germinal center responses. *J Allergy Clin Immunol*.

2019;143:258 e265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.012>

29. Kuwana M, Okazaki Y, Kajihara M, Kaburaki J, Miyazaki H, Kawakami Y, et al.

Autoantibody to c-Mpl (thrombopoietin receptor) in systemic lupus erythematosus: relationship to thrombocytopenia with megakaryocytic hypoplasia. *Arthritis Rheum*.

2002;46:2148-59. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.10420>

30. Cines DB, Liebman H, Stasi R. Pathobiology of secondary immune

thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009;46(1Suppl2):S2-14. DOI:

<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.12.005>

31. Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, et al.

Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. *Rheumatology (Oxford)*.

2006;45(2):150-6. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei118>

32. Liu Y, Chen S, Sun Y, Lin Q, Liao X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of immune thrombocytopenia associated with autoimmune disease: a retrospective

study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(50):e5565. DOI:

<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005565>

33. Molnár E, Radwan N, Kovács G, Andrikovics H, Henriquez F, Zараfov A, et al. Key diagnostic markers for Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome with molecular

genetic diagnosis. *Blood*. 2020:54-86. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2020005486>

34. Takagi M, Hoshino A, Yoshida K, Ueno H, Imai K, Piao J, et al. Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65:e26831. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26831>
35. Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2016; 10:345-66 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8466-y>
36. Kuehn HS, Caminha I, Niemela JE, Rao VK, Davis J, Fleisher TA, et al. FAS haploinsufficiency is a common disease mechanism in the human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Immunol*. 2011;186(10):6035-43. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100021>
37. Magerus-Chatinet A, Neven B, Stolzenberg MC, Daussy C, Arkwright PD, Lanzarotti N, et al. Onset of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in humans as a consequence of genetic defect accumulation. *J Clin Invest*. 2011;121(1):106-12. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI43752>
38. Boggio E, Gigliotti CL, Rossi D, Toffoletti E, Cappellano G, Clemente N, et al. Decreased function of Fas and variations of the perforin gene in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *B J Haematol*. 2017;176:258-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.14248>
39. van Schouwenburg PA, IJspeert H, Pico-Knijnenburg I, Dalm VASH, van Hagen PM, van Zessen D, et al. Identification of CVID Patients With Defects in Immune Repertoire Formation or Specification. *Front Immunol*. 2018;9:2545. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02545>
40. Odnoletkova I, Kindle G, Quinti I, Grimbacher B, Knerr V, Gathmann B, et al. The burden of common variable immunodeficiency disorders: a retrospective analysis of the European Society for Immunodeficiency (ESID) registry data. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):201. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0941-0>
41. Yazdani R, Seify R, Ganjalikhani-Hakemi M, Abolhassani H, Eskandari N, Golsaz-Shirazi F, et al. Comparison of various classifications for patients with common variable immunodeficiency (CVID) using measurement of B-cell subsets. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(2):183-92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.07.001>

42. Meffre E. The establishment of early B cell tolerance in humans: lessons from primary immunodeficiency diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1246:1-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06347.x>
43. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, et al. Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification and management. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020;30(1):14-34. DOI: <https://doi.org/10.18176/jiaci.0388>.
44. Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida L, Yeh T, Hoshino A, et al. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1914-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.038>
45. Yakoboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, Cunningham-Rundles C, Feuille E. Lymphoproliferative Disease in CVID: A Report of Types and Frequencies from a US Patient Registry. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):524-30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00769-8>.
46. Oliveira JB, Bidère N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(21):8953-8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0702975104>.
47. Niemela J, Lu L, Fleisher TA, Davis J, Caminha I, Natter M, et al. Somatic KRAS mutations associated with a human nonmalignant syndrome of autoimmunity and abnormal leukocyte homeostasis. *Blood.* 2011;117:2883-6. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295501>.
48. Chun HJ, Zheng I, Ahmad M, Wang J, Speirs CK, Siegel RM, et al. Pleiotropic defects in lymphocyte activation caused by caspase-8 mutations lead to human immunodeficiency. *Nature.* 2002;419(6905):395-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01063>.
49. Shiota M, Yang X, Kubokawa M, Morishima T, Tanaka K, Mikami M, et al. Somatic mosaicism for a NRAS mutation associates with disparate clinical features in RAS-associated leukoproliferative disease: a report of two cases. *J Clin Immunol.* 2015;35(5):454-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0163-3>
50. Niemela J, Lu L, Fleisher TA, Davis J, Caminha I, Natter M, et al. Somatic KRAS mutations associated with a human nonmalignant syndrome of autoimmunity and

abnormal leukocyte homeostasis. *Blood*. 2011;117:2883-6. DOI:

<https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-295501>

51. Kucuk ZY, Charbonnier LM, McMasters RL, Chatila T, Bleesing JJ. CTLA-4 haploinsufficiency in a patient with an autoimmune lymphoproliferative disorder. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(3):862-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.032>
52. Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, Revel-Vilk S, Seidel MG, Noriko M, et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):223-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.025>.
53. Kostel Bal S, Haskologlu S, Serwas NK, Islamoglu C, Aytekin C, Kendirli T, et al. Multiple presentations of LRBA deficiency: a single-center experience. *J Clin Immunol*. 2017;37(8):790-800. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0446-y>.
54. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):597-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>.
55. Consonni F, Dotta L, Todaro F, Vairo D, Badolato R. Signal transducer and activator of transcription gain-of-function primary immunodeficiency/immunodysregulation disorders. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(6):711-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000551>.
56. Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, Patiño V, Warnatz K, Wolff D, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(6):1932-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.055>.
57. Lo B, Fritz JM, Su HC, Uzel G, Jordan MB, Lenardo MJ. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. *Blood*. 2016;128:1037-42. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-712612> .
58. Lévy E, Stolzenberg MC, Bruneau J, Breton S, Neven B, Sauvion S, et al. LRBA deficiency with autoimmunity and early onset chronic erosive polyarthritis. *Clin Immunol*. 2016;168:88-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.03.006>.
59. Azizi G, Abolhassani H, Zaki-Dizaji M, Habibi S, Mohammadi H, Shaghghi M, et al. Polyautoimmunity in patients with LPS-responsive beige-like anchor (LRBA)

- deficiency. Immunol Investig. 2018;47(5):457-67. DOI: <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1446978>.
60. Besnard C, Levy E, Aladjidi N, Stolzenberg MC, Magerus-Chatinet A, Alibeu O, et al. Pediatric-onset Evans syndrome: Heterogeneous presentation and high frequency of monogenic disorders including LRBA and CTLA4 mutations. Clin Immunol. 2018;188:52-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.12.009>
61. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(2):597-606.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>.
62. Volkl S, Rensing-Ehl A, Allgauer A, Schreiner E, Lorenz MR, Rohr J, et al. Hyperactive mTOR pathway promotes lymphoproliferation and abnormal differentiation in autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood. 2016;128(2):227-38. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-685024>.
63. Preite S, Gomez-Rodriguez J, Cannons JL, Schwartzberg PL. T and B-cell signaling in activated PI3K delta syndrome: From immunodeficiency to autoimmunity. Immunol Rev. 2019;291(1):154-73. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12790>.
64. Klemann C, Esquivel M, Magerus-Chatinet A, Lorenz MR, Fuchs I, Neveux N, et al. Evolution of disease activity and biomarkers on and off rapamycin in 28 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. Haematologica. 2017;102(2):e52-e56. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.153411>.
65. Thauland TJ, Pellerin L, Ohgami RS, Bacchetta R, Butte MJ. Case Study: Mechanism for Increased Follicular Helper T Cell Development in Activated PI3K Delta Syndrome. Front Immunol. 2019;10:753. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00753>.
66. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(2):597-606. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>.
67. Consonni F, Dotta L, Todaro F, Vairo D, Badolato R. Signal transducer and activator of transcription gain-of-function primary immunodeficiency/immunodysregulation disorders. Curr Opin Pediatr. 2017;29(6):711-7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000551>.

68. Weinacht KG, Charbonnier LM, Alrogi F, Plant A, Qiao Q, Wu H, et al. Ruxolitinib reverses dysregulated T helper cell responses and controls autoimmunity caused by a novel signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) gain-of-function mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1629-40. DOI: <https://10.1016/j.jaci.2016.11.022>.
69. Forbes LR, Milner J, Haddad E. Signal transducer and activator of transcription 3: a year in review. *Curr Opin Hematol.* 2016;23(1):23-7. DOI: <https://10.1097/MOH.000000000000206>.
70. Nabhani S, Schipp C, Miskin H, Levin C, Postovsky S, Dujovny T, et al. STAT3 gain-of-function mutations associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome like disease deregulate lymphocyte apoptosis and can be targeted by BH3 mimetic compounds. *Clin Immunol.* 2017;181:32-42. DOI: <https://10.1016/j.clim.2017.05.021>.
71. Schafiq N, Schipp C, Miskin H, Levin C, Postovsky S, Dujovny T, et al. STAT3 gain-of-function mutations associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome like disease deregulate lymphocyte apoptosis and can be targeted by BH3 mimetic compounds. *Clin Immunol.* 2017; 181:32-42. DOI: <https://10.1016/j.clim.2017.05.021>
72. Yakaboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, Cunningham-Rundles C, Feuille E. Lymphoproliferative Disease in CVID: A Report of Types and Frequencies from a US Patient Registry. *J Clin Immunol.* 2020; 40(3):524-30. DOI: <https://10.1007/s10875-020-00769-8>.
73. Bleesing JJ, Brown MR, Straus SE, Dale JK, Siegel RM, Johnson M, et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood.* 2001;98(8):2466-73. DOI: <https://10.1182/blood.v98.8.2466>.
74. Caminha I, Fleisher TA, Hornung RL, Dale JK, Niemela JE, Price S, et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(4):946-9. DOI: <https://10.1016/j.jaci.2009.12.983>.
75. Maglione PJ. Autoimmune and lymphoproliferative complications of common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):19. DOI: <https://10.1007/s11882-016-0597-6>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

Contribuciones de los autores

Gilberto Soler Noda: realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis e interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito y aprobó la última versión presentada.

Lilia Zenaida Escalona Muñoz: participó en el análisis e interpretación de datos, la redacción, corrección del manuscrito y aprobación de la versión final presentada.