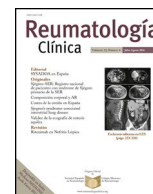




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión

Lupus eritematoso sistémico: ¿es una sola enfermedad?



Francisco Rivas-Larrauri y Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada*

Servicio de Inmunología Clínica, Instituto Nacional de Pediatría Insurgentes Sur, México D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de noviembre de 2015

Aceptado el 8 de enero de 2016

On-line el 26 de febrero de 2016

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Inmunodeficiencia primaria

Interferonopatía

Deficiencia de complemento

R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica poseedora de una gran variedad de presentaciones clínicas. Se han descrito enfermedades monogénicas que predisponen la aparición de LES. Como ejemplos tenemos a los defectos en los genes reguladores de la expresión de interferón alfa o a nivel del complemento, que presentan comportamientos clínicos particulares. Estos defectos presentan una presentación y severidad distintas, por lo que se puede argumentar que el lupus no es una sola enfermedad sino varias. El tratamiento se podría individualizar dependiendo del defecto subyacente que genere el subtipo de lupus.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Systemic lupus erythematosus: Is it one disease?

A B S T R A C T

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic disease with a variety of clinical presentations. Monogenic predisposing conditions to the development of this disease have been described. As examples, an impaired expression of interferon- α regulated genes or complement deficiencies have been reported in patients with SLE, with particular clinical presentations. Those defects present particular presentations and a different severity, making an argument that lupus is not a single disease but many. Treatment could be individualized depending on the underlying defect generating the subtype of the disease.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Primary immunodeficiency

Interferonopathy

Complement deficiency

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad multisistémica poseedora de una gran variedad de presentaciones clínicas, causada por la producción de autoanticuerpos, la activación de complemento y el depósito de complejos inmunes¹. La investigación en LES es increíblemente intensa, y desde 1946 se han publicado alrededor de 56.000 manuscritos tocando este tópic.

Del 20 al 30% de los pacientes con lupus comienzan en edad pediátrica, con la diferencia de que la relación mujer:hombre es menos marcada en el niño (4:1, a diferencia de 9:1 en el adulto) y su gravedad es mayor^{2,3}. Webb et al.⁴ reportaron un fenotipo más

severo de LES en pacientes con inicio en edad pediátrica (LESp), con mayor incidencia de proteinuria, rash malar, anticuerpos anti-ADN doble cadena (anti-ADNdc), anemia hemolítica, artritis y leucopenia en comparación con LES de inicio en la edad adulta. Es aquí donde comenzamos a observar diferencias en el cuadro clínico de lo que hoy conocemos como lupus. Otra gran diferencia al iniciarse en edad pediátrica es su marcada asociación con inmunodeficiencias primarias (IDP)⁵⁻⁷. En este sentido, es interesante el estudio realizado por Liphau et al.⁸, en el que analizaron a 72 pacientes con LESP, buscando intencionadamente alguna IDP, y encontraron un defecto en 16 pacientes (22%). Tres pacientes presentaban deficiencia de C2, 3 pacientes deficiencia de C4, otros 2 deficiencia de C1q, 4 deficiencia de IgG2, 3 deficiencia de IgA, 3 deficiencia de IgM y uno deficiencia simultánea de C2, IgA y C4. Es de notar que en este grupo de pacientes el índice de actividad era mucho más alto comparado con el resto de los pacientes, por lo que los autores sugieren que en casos de LESP severo es necesario buscar IDP subyacente⁸.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yzki71@yahoo.com.mx (M.A. Yamazaki-Nakashimada).

Tabla 1
Defectos monogénicos asociados a lupus eritematoso sistémico

Mutación	Mecanismo	Manifestaciones clínicas
Deficiencias de complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C4)	Infección crónica Alteración en depuración de los cuerpos apoptóticos y de complejos inmunes	Infecciones recurrentes Inicio temprano Manifestaciones cutáneas prominentes Ausencia anti-ADNdc
Deficiencia de PKCδ	Proliferación exagerada de linfocitos-B (apoptosis)	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Infección por EBV o CMV
Deficiencia de prolidasa	Alteración en C1q	Infecciones recurrentes IgE elevada Manifestaciones cutáneas (Telangiectasias)
Interferonopatía (TREX1, IFIH1, ADAR)	Aumento de IFNα	Dismorfias faciales Lupus pernio Calcificación ganglios basales
RASopatía (vía RAS/MAPK)	Leucoproliferación Defecto en apoptosis	Más pericarditis Poca afección cutánea Esplenomegalia, linfadenopatía
Mutación DNASE1L3	Alteración en la remoción de ADN	Asociación con síndrome de Noonan Riesgo de malignidad Urticaria, vasculitis cutánea, dolor abdominal recurrente, uveítis, epiescleritis, glomerulonefritis con autoanticuerpos anti-C1q

CMV: citomegalovirus; EBV: virus Epstein-Barr.

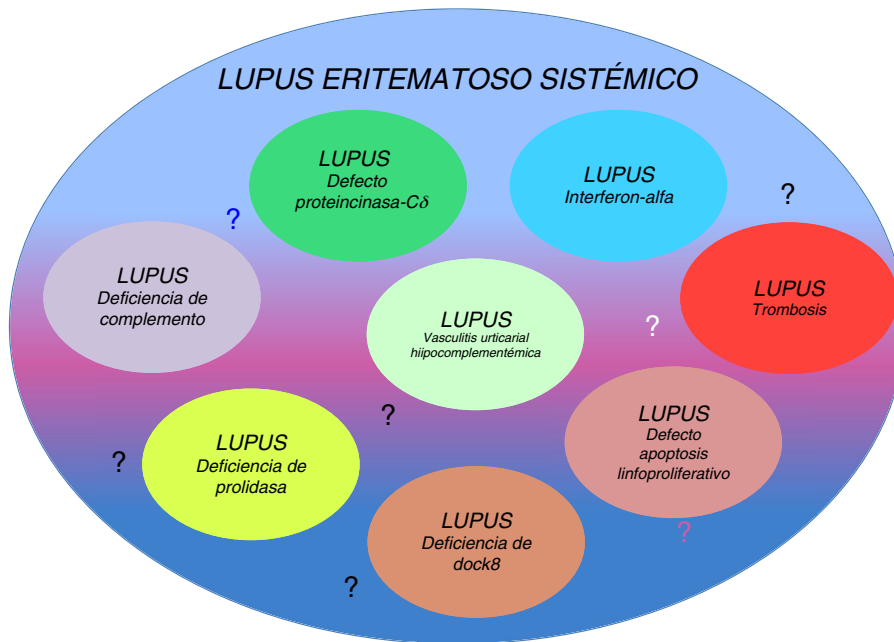


Figura 1. Distintos defectos genéticos generan distintas enfermedades «lúpicas».

Se han identificado factores genéticos que influyen de manera fundamental en el desarrollo de esta enfermedad. Los gemelos monocigotos tienen de un 20 a un 40% más de riesgo de desarrollar LES, mientras que los heterocigotos solo de un 2 a un 5%, sugiriendo la importancia de defectos genéticos como condicionantes de esta enfermedad, aunque no se tiene un patrón de herencia asociado. Si bien el patrón de herencia es complejo, existe la posibilidad de que sean diversas enfermedades catalogadas como una sola. Tener varios orígenes genéticos explicaría la variedad de fenotipos encontrados en la clínica (de ahí derivan probablemente los reportes de casos determinados como lupus-like)^{7,9}. Ocasionalmente el LES se ha asociado a defectos monogénicos con comportamientos clínicos bien definidos (tabla 1). La relación que tienen los defectos genéticos con el sistema inmune y el desarrollo de LES es un tema que se comienza a descubrir⁹. En esta revisión pretendemos dar argumentos para apoyar el concepto de la existencia de varias enfermedades

distintas (enfermedades lúpicas o subtipos de lupus) englobadas en lo que hoy por hoy conocemos como LES (fig. 1).

Defectos del complemento

Es sabido que los pacientes con defectos en las fases iniciales de las vías de complemento (C1q, C2 y C4) tienen una mayor predisposición para desarrollar enfermedades autoinmunes. De hecho se considera a la deficiencia de C1q como el factor genético de riesgo más fuerte y a la deficiencia de la fracción C2 como la más frecuentemente asociada a LES¹⁰⁻¹². Como dato clínico está el hecho de que el lupus generalmente se inicia tempranamente y no hay predominio en la incidencia de géneros. Además, se asocia a la presencia de infecciones recurrentes. ¿Por qué los pacientes con deficiencias de complemento desarrollan más autoinmunidad? Hay varios factores que podrían actuar solos o en conjunto: 1) como

consecuencia de activación inmune constante por una infección viral crónica; 2) una asociación con HLA al encontrarse los componentes del complemento C2, C4 y factor B en el complejo principal de histocompatibilidad; 3) la importancia del complemento en la tolerancia inmune; 4) el papel del complemento en la solubilización de los complejos inmunes al disminuir su tamaño y aumentar su depuración de la circulación; los complejos inmunes unidos a C3b se unen al receptor de C3b localizado en los eritrocitos (CD35), los cuales son transportados de esta manera a las células de Kupffer en el hígado y así evitar su depósito renal, y 5) el papel del complemento en la depuración de cuerpos apoptóticos, particularmente C1q, que al encontrarse alterada genera una mayor exposición a autoantígenos¹³⁻¹⁷.

Hay diferencias entre las enfermedades reumatológicas de los pacientes con deficiencia de complemento comparados con los que no tienen dicha deficiencia. Un ejemplo es que los pacientes con deficiencia de C2 presentan más dermatitis por fotosensibilidad, poca positividad de anticuerpos anti-ADNc y altos títulos anti-Ro¹⁸⁻²⁰. Por otro lado, los pacientes con deficiencia de C1q presentan un inicio muy temprano, manifestaciones cutáneas prominentes y daño importante a órganos blanco con cerebritis y nefritis^{21,22}.

Existen múltiples mutaciones que ocurren en cada uno de los 3 genes responsables de la deficiencia de C1q, que se encuentran en el brazo largo del cromosoma 1²¹.

Aproximadamente 38 familias han sido reportadas con deficiencia de C1q confirmada, y se calcula que el 90% desarrolla LES²¹. En un reporte de 41 pacientes, la mayoría de ellos presentaba rash (98%) y la glomerulonefritis era también frecuente (39%). Interesantemente, los anti-ADNc son comúnmente negativos²³.

El caso reportado por Arkwright et al.²⁴ es particularmente relevante: un paciente masculino de 17 años de edad con antecedentes de consanguinidad y muertes por infecciones en sus hermanos, en quien se detectó deficiencia de C1q y LES. Fue sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas, con curación del LES. La mayoría de los factores del complemento son proteínas que tienen su origen en el hígado, por ello no es habitual que los pacientes que cursan con este tipo de IDP se sometan a trasplante de células madre hematopoyéticas; sin embargo, el argumento para haber realizado el trasplante en el paciente antes mencionado es la producción de C1q en los monocitos, con la consecuente resolución del cuadro²⁴.

La deficiencia de C2 es la deficiencia homocigota más común, con una prevalencia de 1:20.000. El 10-20% de los casos se ha asociado con LES. El cuadro principal de los pacientes con deficiencia de C2 son las infecciones; aproximadamente el 50% de los pacientes presentan susceptibilidad para sufrir procesos infecciosos, particularmente sepsis, meningitis, artritis y osteomielitis por encapsulados (*Haemophilus influenzae*, neumococo, meningococo). Cuando desarrollan autoinmunidad, el órgano más afectado es el cardiovascular, con anticuerpos anticardiolipinas frecuentemente positivos. La aterosclerosis prematura es causa de muerte además de los procesos infecciosos. Otras deficiencias como la de C4 y de properdina también se han asociado al desarrollo de LES. La deficiencia de C3 se asocia también a infecciones recurrentes, pero de igual forma puede dar datos de lupus como fiebre, rash, glomerulonefritis y artritis hasta en 28% de los pacientes. Se ha reportado que el uso de plasma fresco congelado podría ser una alternativa terapéutica en estos pacientes, así como rituximab²⁵.

Lupus eritematoso sistémico: ¿una interferonopatía?

El comportamiento de los interferones (IFN)-tipo 1 es muy variable, dependiente de las enfermedades a las que se relacione; es decir, mientras que en pacientes con esclerosis múltiple y artritis tienen un efecto inhibitorio de la respuesta Th17 y por ende

de la actividad de la enfermedad, en LES tienen la capacidad de inducir actividad de la misma por diversos mecanismos²⁶⁻³¹. Los IFN tipo 1 comprenden alrededor de 13 moléculas, incluyendo al IFN α , IFN β , IFN ϵ , IFN κ , IFN ω , y los genes que las codifican se localizan en el cromosoma 9. Los IFN tienen la capacidad de activar la respuesta inmune innata a través de los receptores tipo Toll-3, 7, 8 y 9. Sus principales sitios de producción son las células nucleadas, las células dendríticas plasmocitoides y los monocitos. Se ha identificado en pacientes con LES que estas citocinas tienen la capacidad de inducir la producción de complejos inmunes dirigidos contra ácidos nucleicos, esto mediante factores reguladores de IFN²⁸.

Los efectos del IFN α en población sana involucran la maduración de células dendríticas, activación de células *natural killer*, incremento en la respuesta inmune de tipo Th1, aumento en linfocitos-T CD8, elevación de células de memoria, incremento de Blys (BAFF) y mejoría en la respuesta de inmunoglobulinas. Mientras que en pacientes con LES elevan los niveles de Blys, por otro lado disminuyen las células reguladoras (CD4-FoxP3)³².

Un ejemplo clínico que involucra un defecto genético bien establecido, y que incluye la asociación entre LES e IFN, es el síndrome de Aicardi-Goutières (SAG), descrito originalmente en 1984 por Jean Aicardi y Françoise Goutières, quienes detectaron pacientes con vasculitis calcificante, leucodistrofia y encefalopatía progresiva en ausencia de infección por síndrome de TORCH (*Toxoplasma gondii*, Otros [HIV, *Treponema pallidum*, etc.], Rubeola, Citomegalovirus [CMV], virus Herpes). En 1988, Pierre Lebon detectó niveles elevados de IFN α y linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con este síndrome; incluso el IFN α se considera marcador prenatal para sospechar esta enfermedad^{33,34}.

En el año 2006, Yannick Crow y Andrew Jackson y sus colaboradores identificaron mutaciones en 4 diferentes genes: TREX1, RNASEH2B, RNASEH2C y RNASEH2A; anteriormente se describió otra mutación, conocida como SAMHD1. Se calcula que estos 5 defectos corresponden al 90% de las mutaciones conocidas como causa de SAG³⁵. Más recientemente se han identificado otros genes involucrados: SAMHD1, ADAR e IFIH1.

Ramantani et al.²⁸ describen en una revisión de 26 pacientes con diagnóstico de SAG una alta prevalencia de manifestaciones asociadas a LES (60%), tales como trombocitopenia, leucopenia, anticuerpos antinucleares positivos, lesiones eritematosas, lupus pernio, úlceras orales y artritis. Esto hace sospechar que el mismo defecto genético que predispone a SAG tiene un impacto sobre el sistema inmune que implica un factor de riesgo para desarrollar lupus. El común denominador entre el SAG y el LES actualmente conocido son las alteraciones en el metabolismo de los IFN, concretamente el IFN α , ya que está bien establecida la correlación entre los niveles elevados de esta citocina y la actividad lúpica. Se han descrito pacientes que presentan SAG y LES simultáneamente^{32,36}, además de mutaciones heterocigotas en TREX1 en lupus no sindrómico³⁷⁻³⁹. La mutación de TREX1 se ha relacionado con un espectro autoinmune desde el SAG, lupus pernio familiar, leucodistrofia cerebral con vasculitis retiniana y el propio LES. El gen TREX1 codifica una exonucleasa de ADN y su mutación genera una degradación de ADN disfuncional⁴⁰⁻⁴³. Lo mismo sucede con mutaciones en IFIH1, con un espectro amplio en relación a fenotipos encontrados. Se encontró dicho defecto en una paciente con LES de 16 años de inicio temprano y refractario al tratamiento⁴⁴. Más aún, por medio de secuenciación de todo el exoma se detectó la mutación patogénica en otra paciente con LES de 4 años con afección cerebral⁴⁰. En una serie en la que se caracterizó el defecto molecular en una gran cantidad de pacientes con SAG, solo 4 presentaron LES (2 ADAR, 2 IFIH1), por lo que se infiere que la frecuencia es baja. Algunos pacientes mostraban úlceras orales, artropatía progresiva o vasculopatía intracraneal, por lo que el espectro de manifestaciones inflamatorias es extenso⁴⁵.

Stimulator of interferon genes (STING) es una proteína transmembranal que reside como dímero en el retículo endoplásmico de las células epiteliales, endoteliales, macrófagos y células dendríticas. Es esencial para la producción de citocinas como los IFN tipo-1 en respuesta a patógenos relacionados con ADN de doble cadena. Defectos en STING han sido relacionados con algunas formas de LES. Cuatro miembros de una familia presentaron un síndrome inflamatorio sistémico con vasculopatía, fibrosis pulmonar y autoinmunidad⁴⁶. El caso índice mostraba fiebre, rash malar, enfermedad pulmonar con producción de autoanticuerpos ANA positivo y anti-ADNdc positivo. Una línea de investigación actual es la evaluación de terapia dirigida contra IFN α en el LES (rontalizumab)⁴⁷⁻⁴⁹.

RASopatías

En hasta el 30% de los cánceres humanos se han encontrado mutaciones somáticas con ganancia de función en miembros de la subfamilia RAS de guanosintrifosfatasas. Se han descrito variantes del síndrome linfoproliferativo autoinmune con mutaciones en NRAS y KRAS, pertenecientes a esta familia⁵⁰⁻⁵⁷. Se ha denominado a esta entidad *enfermedad leucoproliferativa autoinmune asociada a RAS*, y los pacientes presentan esplenomegalia, linfadenopatía, citopenias autoinmunes, hipergammaglobulinemia, así como infecciones recurrentes. Existe una pérdida de la homeostasis de los leucocitos con afección en la apoptosis. Las RASopatías son un grupo de enfermedades definidas genéticamente que involucran el síndrome de Noonan (SN) y otras enfermedades relacionadas. Estos síndromes se caracterizan por defectos en el neurodesarrollo que resultan en mutaciones en genes que codifican componentes o reguladores de la vía RAS/MAPK⁵⁷. Existen en la literatura casos de SN con defectos monogénicos asociados al desarrollo de LES⁵²⁻⁵⁶. Tal es el caso de un varón de 13 años con diagnóstico de SN y pérdida de cabello, con una mutación bien definida en SHOC2, que presentó pericarditis, poliartritis, linfadenopatías masivas, hepatoesplenomegalia, anticuerpos antinucleares positivos y anticuerpos anti-ADNdc positivos, recibió tratamiento con aspirina e hidroxicloroquina, presentando remisión de los síntomas salvo la hepatoesplenomegalia y las linfadenopatías⁵⁷. Es por ello que Bader-Meunier sugiere que algunos pacientes con LES podrían sufrir de una RASopatías^{52,53}.

Deficiencia de proteincinasa-C δ

Belot et al.⁵⁸ publicaron los casos de 3 pacientes producto de padres consanguíneos quienes reunían criterios de LES. Uno de ellos presentó un cuadro sugestivo de síndrome linfoproliferativo autoinmune con hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. Todos los pacientes presentaban nefritis, con ANA y anti-ADNdc positivos, algunos con involucro cutáneo, articular, neurológico y hematológico. La proteincinasa-C δ (PKC δ) es una serin/treonina cinasa implicada en el control de la proliferación celular y la apoptosis, y su ausencia se asocia con una proliferación de linfocitos-B desmedida. Es importante destacar que los pacientes no presentaban infecciones recurrentes⁵⁹. Por otro lado, Kuehn et al.⁵⁹ reportan otro caso con deficiencia de PKC δ : un varón mexicano proveniente de una comunidad endogámica, quien sí presenta infecciones recurrentes (otitis, sinusitis) además de infección crónica por virus Epstein-Barr. Este paciente mostró datos de síndrome linfoproliferativo autoinmune con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, elevación de transaminasas e hipergammaglobulinemia, pero aunque no se catalogó como LES, destacamos la presencia de rash malar y anticuerpos ANA y anti-Sm positivos en el paciente. Kiykim et al.⁶⁰ reportan a un varón de 3 años producto de padres consanguíneos con un cuadro desde edad temprana con fiebre intermitente,

miositis, alopecia, fotosensibilidad, hipotonía, linfadenopatía cervical y hepatoesplenomegalia. La biopsia cutánea reveló lupus. El paciente sufrió de infección por CMV y la función de células-NK se documentó como disminuida. El estudio genético determinó una nueva mutación en PKC δ . Es de destacar la respuesta espectacular según los autores a la hidroxicloroquina, en conjunto con trimetoprim y gammaglobulina intravenosa. Así, pues, en este subtipo de LES predomina la linfoproliferación, con hepatoesplenomegalia y, en algunos casos, susceptibilidad para sufrir infecciones.

Deficiencia de prolidasa

Otro defecto genético que puede condicionar LES es la deficiencia de prolidasa, una enfermedad extremadamente rara con una incidencia estimada de uno por millón de nacimientos. Alrededor de 70 pacientes han sido descritos en la literatura. Su patrón de herencia es autosómica recesiva y se caracteriza por lesiones cutáneas crónicas, esplenomegalia, facies peculiar, retraso mental, afección multisistémica (esofágica, pulmonar), iminodipeptiduria y elevación de inmunoglobulinas, particularmente la IgE. La prolidasa es una dipeptidasa ubicuamente distribuida involucrada en las etapas tardías de degradación de las proteínas endógenas y de la dieta⁶¹⁻⁶⁵. Es fundamental en el catabolismo del colágeno al estar involucrada en la hidrólisis de péptidos que contienen prolina o hidroxiprolina. En la patogénesis se han postulado alteraciones en el metabolismo del tejido conectivo generando angiopatía o alguna alteración en C1q que contiene altas cantidades de prolina. Se ha documentado un papel importante de la prolidasa en la maduración y la activación del receptor de IFN tipo-1. Se atribuye a la alteración en la expresión de este receptor la susceptibilidad de estos pacientes para presentar infecciones recurrentes (neumonías, sinusitis, otitis, infecciones por CMV y herpes virus). El diagnóstico definitivo se realiza al documentar la mutación en el gen PEPD. Las manifestaciones dermatológicas más frecuentemente reportadas son las úlceras cutáneas recalcitrantes en piernas, además de telangiectasias y fotosensibilidad⁶¹. La edad de presentación puede ser desde el nacimiento hasta los 22 años. Se han descrito pacientes con este defecto que presentan hipocomplementemia, anti-ADNdc positivo, anti-Sm positivo que son característicos de LES. Se recomienda, pues, considerar este diagnóstico en pacientes con LES e infecciones recurrentes, dismorfias faciales, retraso en el desarrollo, lesiones cutáneas e IgE elevada⁶¹⁻⁶⁵.

Lupus e hipogammaglobulinemia

De forma típica, los pacientes con LES presentan hipergammaglobulinemia⁶⁶. Rankin e Isenberg⁶⁷ han reportado que hasta el 5% de los pacientes con LES presentan deficiencia selectiva de IgA. Los pacientes con LES pueden presentar de forma concomitante deficiencia de anticuerpos o desarrollarla posteriormente. Siempre será importante evaluar si no existe pérdida de IgG a nivel renal secundario a síndrome nefrótico. Por otro lado, hay varios casos asociados a la presencia de inmunodeficiencia común variable. La inmunodeficiencia común variable es la inmunodeficiencia primaria sintomática más común, y el diagnóstico se basa en la reducción de los niveles de IgG, pero también de IgA y/o de IgM (a diferencia de las pérdidas renales, en las que solo IgG disminuye), con alteración en la producción de anticuerpos específicos⁶⁸⁻⁷¹.

Vasculitis urticarial hipocomplementémica

La vasculitis urticarial hipocomplementémica se caracteriza por urticaria recurrente, vasculitis cutánea, artritis y glomerulonefritis. Se menciona que frecuentemente se asocia a LES en más del 50% de los casos. Habitualmente se presenta en la tercera y cuarta décadas

de la vida. Las características particulares de esta enfermedad son la uveítis, la epiescleritis, el dolor abdominal recurrente y una glomerulonefritis agresiva con niveles bajos de C1q y autoanticuerpos anti-C1q. Sigue debatiéndose el hecho de considerar a esta enfermedad como entidad independiente o un subtipo particular de LES. En esta patología se identificaron mutaciones en DNASE1L3 (pérdida de función) en una familia con 3 niños afectados⁷². La proteína codificada por DNASE1L3 es homóloga a DNase-1 y funciona como endonucleasa rompiendo el ADN. Esta es responsable de remover el ADN de antígenos nucleares. De forma notable, los pacientes reportados con la mutación cumplían criterios para LES⁷³. En todos ellos se encontraron autoanticuerpos anti-C1q, mientras que en LES solo se presentan en el 30-35%. En nuestra experiencia la gammaglobulina intravenosa ha sido una opción terapéutica eficaz en conjunto con el tratamiento habitual⁷⁴. Toda esta controversia conceptual alrededor de esta enfermedad es otro argumento más para apoyar la hipótesis de la existencia de varias enfermedades «lúpicas» (o subtipos de lupus).

Otras inmunodeficiencias

La deficiencia de DOCK8 condiciona lo que se conoce como síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo, una susceptibilidad para infecciones virales, bacterianas, fúngicas y por protozoarios, además de enfermedades atópicas con elevación de los niveles de IgE.

DOCK8 es normalmente expresada en células del sistema inmune y condiciona varios efectos sobre los linfocitos. La pérdida de expresión de DOCK8 causa defectos en la proliferación de linfocitos T, en la producción de citocinas antivirales, disminución en IL-17 (importante para la defensa contra hongos), además de condicionar un incremento en la producción de citocinas asociadas a la respuesta inmune de tipo Th2 con eccema y eosinofilia. Los pacientes muestran clínicamente susceptibilidad para presentar infecciones virales (particularmente cutáneas, herpes, verrugas o molusco contagioso) y autoinmunidad (vasculitis, anemia hemolítica autoinmune)⁷⁵⁻⁷⁸.

Hay reportados 3 casos de LES asociado a síndrome de hiper-IgE en población pediátrica. El primero es un varón asiático de 11 años con diagnóstico de síndrome de hiper-IgE a los 6 meses de edad⁷⁵⁻⁷⁷. El segundo es un caso de una niña de 5 años con antecedente de consanguinidad en los padres, blefaritis herpética, piodermitis, eccema, neumonías de repetición y otitis media purulenta, con niveles elevados de IgE y deficiencia de DOCK8, quien desarrolla artritis, lupus discoide, lesiones purpúricas en zonas expuestas al sol, anticuerpos antinucleares positivos, anticuerpos anti-ADNdc positivos y una biopsia de piel compatible con lupus eritematoso crónico. El tratamiento administrado fue a base de hidroxycloquina y antibióticos profilácticos, y hasta el momento de su publicación se encontraba en protocolo de trasplante de células pluripotenciales. Hace años reportamos a una tercer paciente mexicana de 10 años de edad con síndrome de hiper-IgE y LES con síndrome antifosfolípidos secundario (infarto cerebral); es de destacar que la paciente presentaba infecciones recurrentes^{76,77}.

Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) y las madres portadoras de la enfermedad se encuentran predisuestos para desarrollar varias formas de lupus⁷⁹⁻⁸¹. Una hipótesis para explicar este fenómeno involucra a una apoptosis de neutrófilos defectuosa con generación de autoanticuerpos⁸¹. Chou et al.⁸² reportan a una paciente producto de padres consanguíneos, con diarrea crónica y artralgias, quien a los 8 años desarrolla LES con hepatosplenomegalia, transaminasas elevadas y anemia hemolítica autoinmune con ANA y anti-ADNdc positivos. Al realizar secuenciación del exoma completo se identificó mutación en NCF2, del complejo NADPH oxidasa (EGC).

Recientemente se han reconocido enfermedades monogénicas condicionantes de autoinmunidad. Las mutaciones en RAG 1 y 2 en humanos condicionan un espectro amplio de fenotipos desde la ausencia de linfocitos T y B con una inmunodeficiencia combinada severa hasta enfermedad autoinmune tardía o granulomas. El fenotipo autoinmune puede ser muy variable, desde citopenias hasta vasculitis destructiva. La pérdida de tolerancia es por una edición del receptor de linfocitos alterada, y se ha descrito que los pacientes con deficiencia en RAG generan una variedad importante de autoanticuerpos, incluyendo los que son característicos de LES⁸³. Es importante destacar que los pacientes con esta enfermedad generan anticuerpos anti-IFN, y se asocia con infecciones virales importantes. Estos mismos anticuerpos anti-IFN se han descrito en pacientes con LES⁸⁴. Recientemente se describió una paciente con mutaciones en RAG2 y LES. Se trata de una mujer de 44 años con poliartritis, Raynaud, síntomas sicca, serositis, rash y nefritis, además de hipocomplementemia y positividad para anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro y ADNdc⁸⁵. Curiosamente, no solo tenía linfopenia T sino B, e infecciones recurrentes. También se han encontrado pacientes con LES que presentan mutaciones en FasL. Wu et al.⁸⁶ describen a un paciente con mutación en FasL y sugieren considerar esta entidad al encontrar un paciente con LES y linfadenopatía marcada (además de las entidades mencionadas anteriormente). Hemos observado un caso de susceptibilidad mendeliana para enfermedad por micobacteria (defecto cadena beta receptor IL-12) con meningitis tuberculosa y LES⁸⁷. Esta asociación llama la atención, ya que contradictoriamente en modelos animales la deficiencia de IL-23 protege contra del desarrollo de lupus⁸⁸. Si bien los fenómenos autoinmunes son frecuentes en los pacientes con síndrome de Wiskott-Aldrich, solo ha sido reportado un caso asociado a LES⁸⁹.

En pacientes con LES se han reportado polimorfismos en *cytotoxic T lymphocyte antigen-4* (CTLA-4), proteína reguladora primordial de la respuesta inmune⁹⁰. Su pérdida es fatal en ratones. Por otro lado, se ha encontrado que existen familias con un síndrome de inmunodeficiencia con autoinmunidad generado por mutaciones heterocigotas de CTLA-4^{91,92}. Si bien los pacientes no fueron diagnosticados como lupus, la autoinmunidad era importante, con citopenias, enteropatía e infiltrado pulmonar granulomatoso. Los pacientes además cursan con infecciones e hipogammaglobulinemia^{91,92}. Es de esperar que los pacientes con haploinsuficiencia de CTLA-4 se beneficien con proteínas de fusión solubles CTLA-4 (abatacept y betacept) que inhiben la activación inmune. Abatacept ha mostrado cierta utilidad en LES, aunque los resultados han sido inconsistentes⁹³. Es por ello que, en un futuro, el hecho de documentar el defecto particular en cada paciente con lupus podría dirigir más coherentemente el tratamiento.

Finalmente, se ha determinado que el síndrome de Evans (anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica) de inicio temprano con inmunodeficiencia e inmunosenescencia prematura está relacionado con deficiencia de tripeptidil-peptidasa⁹⁴.

Conclusiones

Existen múltiples diferencias entre LES y LESp, principalmente la cronicidad, la severidad y la asociación con IDP, lo que sugiere la posibilidad de que el LES y el LESp sean en muchos aspectos diferentes.

Es posible que el LES de inicio temprano no sea una sola enfermedad, sino que ocasionalmente comprenda un grupo heterogéneo de diferentes defectos monogénicos con susceptibilidad para sufrir infecciones e involucrar diferentes órganos⁹⁵.

Conforme se describen las manifestaciones en las IDP, se detallan cada vez más mutaciones hipomórficas con fenotipos atenuados cuya presentación es en la edad adulta, por lo que es posible

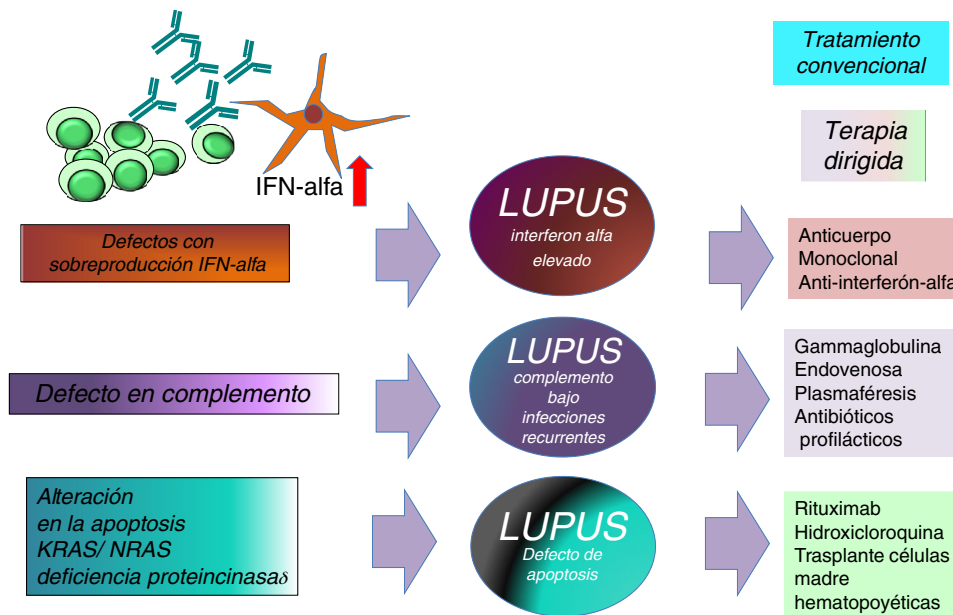


Figura 2. Ejemplo de diferentes «enfermedades lúpicas» que implican diferentes modalidades terapéuticas.

que suceda lo mismo con los defectos encontrados en LES (o se encuentren nuevas mutaciones distintas)⁹⁶.

La asociación entre niveles elevados de IFN y alteraciones en la respuesta inmune de tipo Th17 es un área en estudio por su impacto en el desarrollo de LES y con implicaciones terapéuticas importantes^{17,21}. El conocimiento del tipo de LES al que nos enfrentamos podría ayudar a la elección de un tratamiento más dirigido (gammaglobulina intravenosa, anticuerpos anti-IFN α , abatacept, rituximab, hidroxicloroquina, antibióticos profilácticos o trasplante de células madre hematopoyéticas) (fig. 2).

Finalmente, en todo paciente con LESp severo que curse con infecciones que ponen en riesgo su vida, recurrentes o por gérmenes poco habituales (*Pneumocystis jiroveci*, tuberculosis, candidiasis, aspergilosis, coccidioidomycosis, CMV) asociados con niveles extremadamente bajos de complemento y/o consanguinidad, se debe realizar un abordaje para descartar alguna IDP condicionante de la enfermedad²³. Así, en este sentido lupus no es una sola enfermedad sino varias enfermedades con etiología, gravedades, presentaciones y tratamientos distintos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: More than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev.* 2012;33:62–73.

2. Tarr T, Dèrfalvi B, Gyóri N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24:796–803.
3. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:538–46.
4. Webb R, Kelly J, Somers E. Early disease onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe phenotype in lupus patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:151–6.
5. Levy D, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:345–64.
6. Carneiro-Sampaio M, Liphau BL, Jesus AA, Silva CA, Oliveira JB, Kiss MH. Understanding systemic lupus erythematosus physiopathology in the light of primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2008;28 Suppl 1:S34–41.
7. Jesus AA, Liphau BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2011;20:1275–84.
8. Liphau BL, Umetsu N, Jesus AA, Bando SY, Silva CA, Carneiro-Sampaio M. Molecular characterization of the complement C1q, C2 and C4 genes in Brazilian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70:220–7.
9. Crow J, Yanick. Lupus How much 'complexity' is really (just) genetic heterogeneity? *Arthritis Rheum.* 2011;63:3661–4.
10. Sullivan K, Winkelstein J. Deficiencies of the complement system. En: Stiehm R, Ochs H, Winkelstein J, editores. *Immunologic Disorders in Infants & Children.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 652–84.
11. Stegert M, Bock M, Trendelenburg M. Clinical presentation of human C1q deficiency: How much of a lupus? *Mol Immunol.* 2015;67:3–11.
12. Kallel-Sellami M, Laadhar L, Zerzeri Y, Makni S. Complement deficiency and systemic lupus erythematosus: Consensus and dilemma. *Expert Rev Clin Immunol.* 2008;4:629–37.
13. Gullstrand B, Mårtensson U, Sturfelt G, Bengtsson AA, Truedsson L. Complement classical pathway components are all important in clearance of apoptotic and secondary necrotic cells. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:303–11.
14. Degn SE, Jensenius JC, Thiel S. Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet.* 2011;88:689–705.
15. Prodeus AP, Goerg S, Shen LM, Pozdnyakova OO, Chu L, Alicot EM, et al. A critical role for complement in maintenance of self-tolerance. *Immunity.* 1998;9:721–31.
16. Karsten CM, Kohl J. The immunoglobulin. IgG Fc receptor and complement triangle in autoimmune diseases. *Immunobiology.* 2012;217:1067–79.
17. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.* 1994;179:1317–30.
18. Jönsson G, Sjöholm AG, Truedsson L, Bengtsson AA, Braconier JH, Sturfelt G. Rheumatological manifestations, organ damage and autoimmunity in hereditary C2 deficiency. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1133–9.
19. Jönsson G, Truedsson L, Sturfelt G, Oxelius VA, Braconier JH, Sjöholm AG. Hereditary C2 deficiency in Sweden: Frequent occurrence of invasive infection, atherosclerosis, and rheumatic disease. *Medicine (Baltimore).* 2005;84:23–34.
20. Lipsker D, Hauptmann G. Cutaneous manifestations of complement deficiencies. *Lupus.* 2010;19:1096–106.

21. Troedson C, Wong M, Alby-Payne J, Wilson M, Dexter M, Rice GI, et al. Systemic lupus erythematosus due to C1q deficiency with progressive encephalopathy, intracranial calcification and acquired moyamoya cerebral vasculopathy. *Lupus*. 2013;22:639–43.
22. Van Schaarenburg RA, Daha NA, Schonkeren JJ, Nivine Levarht EW, van Gijlswijk-Janssen DJ. Identification of a novel non-coding mutation in C1qB in a Dutch child with C1q deficiency associated with recurrent infections. *Immunobiology*. 2015;220:422–7.
23. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:108–23.
24. Arkwright PD, Riley P, Hughes SM, Alachkar H, Wynn RF. Successful cure of C1q deficiency in human subjects treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:265–7.
25. Hauck F, Lee-Kirsch MA, Aust D, Roesler J, Pessler F. Complement C2 deficiency disrupting innate and adaptive humoral immune responses in a pediatric patient: Treatment with rituximab. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:454–9.
26. Kalliolias G, Ivashkiv L. Overview of the biology of type 1 interferons. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:1–9.
27. Bezalel S, Guri K, Elbirt D, Asher I, Stohger ZM. Type 1 interferon signature in systemic lupus erythematosus. *IMAJ*. 2014;16:246–9.
28. Ramantani G, Kohlhasse J, Hertzberg C. Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutières syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62:1469–77.
29. Brkic Z, Corneth O, van Helden-Meeuwse C. T-helper 17 cell cytokines and interferon type 1: Partners in crime in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Res Ther*. 2014;16:R62.
30. Dolff S, Abdulahad WH, Kallenberg CG. Response to “T-helper 17 cell cytokines and interferon type 1: Partners in crime in systemic lupus erythematosus?”. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:409.
31. Crow YJ, Manel N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:429–40.
32. Aicardi J, Goutières F. Systemic lupus erythematosus or Aicardi-Goutières syndrome? *Neuropediatrics*. 2000;31:113.
33. Aicardi J, Goutières F. A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol*. 1984;15:49–54.
34. Lebon P, Badoual J, Ponsot G, Goutières F, Hémeury-Cukier F, Aicardi J. Intrathecal synthesis of interferon-alpha in infants with progressive familial encephalopathy. *J Neurol Sci*. 1988;84:201–8.
35. Crow YJ, Leitch A, Hayward BE, Garner A, Parmar R, Griffith E, et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutières syndrome and mimic congenital viral brain infection. *Nat Genet*. 2006;38:910–6.
36. Dale RC, Tang SP, Heckmatt JZ, Tatnall FM. Familial systemic lupus erythematosus and congenital infection-like syndrome. *Neuropediatrics*. 2000;31:155–8.
37. Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H, Rüschenhoff F, Stein A, Pfeiffer C, et al. Familial chilblain lupus, a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus, maps to chromosome 3p. *Am J Hum Genet*. 2006;79:731–7.
38. Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harvey S, Gong M, Senenko L, Engel K, et al. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85:531–7.
39. Günther C, Meurer M, Stein A, Viehweg A, Lee-Kirsch MA. Familial chilblain lupus – a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus due to a heterozygous mutation in TREX1. *Dermatology*. 2009;219:162–6.
40. Ellyard JJ, Jerjen R, Martin JL, Lee AY, Field MA, Jiang SH, et al. Identification of a pathogenic variant in TREX1 in early-onset cerebral systemic lupus erythematosus by whole-exome sequencing. *Arthritis Rheum*. 2014;66:3382–6.
41. Rice GI, Rodero MP, Crow YJ. Human disease phenotypes associated with mutations in TREX1. *J Clin Immunol*. 2015;35:235–43.
42. Fredi M, Bianchi M, Andreoli L, Greco G, Olivieri I, Orcesi S, et al. Typing TREX1 gene in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2015;67:1–7.
43. Grieves JL, Fye JM, Harvey S, Grayson JM, Hollis T, Perrino FW. Exonuclease TREX1 degrades double-stranded DNA to prevent spontaneous lupus-like inflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112:5117–22.
44. Van Eyck L, de Somer L, Pombal D, Bornschein S, Frans G, Humblet-Baron S, et al. A brief report: IFIH1 mutation causes systemic lupus erythematosus with selective IgA deficiency. *Arthritis Rheum*. 2015;67:1592–7.
45. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J, Szykiewicz M, Forte GM. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am J Med Genet A*. 2015;167:296–312.
46. Jeremiah N, Neven B, Gentili M, Callebaut I, Maschalidi S, Stolzenberg MC, et al. Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest*. 2014;124:5516–20.
47. McBride J, Jiang J, Abbas A. Safety and pharmacodynamics of rontalizumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2013;22:400–5.
48. Lauwerys B, Ducreux J, Houssiau F. Type 1 interferon blockade in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *Rheumatology*. 2014;53:1369–76.
49. Kirou K, Gkrouzman E. Anti-interferon alpha treatment in SLE. *Clin Immunol*. 2013;148:303–12.
50. 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;104:8953–8.
51. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:355–69.
52. Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Takagi M, Matsuda K, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood*. 2011;117:2887–90.
53. Bader-Meunier B, Cave H, Jeremiah N. Are RASopathies new monogenic predisposing conditions to the development of systemic Lupus erythematosus? *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43:217–9.
54. Niemela JE, 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.
55. Quao CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A*. 2012;158:1077–82.
56. Leventopoulos G, Denayer E, Makrythanasis P, Papapolychroniou C, Fryssira H. Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus in a patient with a novel KRAS mutation. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:556–7.
57. Lopez-Rangel E, Malleson PN, Lirenman DS, Roa B, Wiszniewska J, Lewis ME. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune disorders in children with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;139:239–42.
58. Belot A, Kasher PR, Trotter EW, Foray AP, Debaud AL. Protein kinase Cδ deficiency causes Mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2161–71.
59. Kuehn HS, Niemela JE, Rangel-Santos A, Zhang M, Pittaluga S. Loss-of-function of the protein kinase Cδ (PKCδ) causes a B-cell lymphoproliferative syndrome in humans. *Blood*. 2013;121:3117–25.
60. Kiykim A, Ogulur I, Baris S, Salzer E, Karakoc-Aydiner E, Ozen AO, et al. Potentially beneficial effect of hydroxychloroquine in a patient with a novel mutation in protein kinase Cδ deficiency. *J Clin Immunol*. 2015;35:523–6.
61. Shrinath M, Walter JH, Haeney M, Couriel JM, Lewis MA, Herrick AL. Prolidase deficiency and systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child*. 1997;76:441–4.
62. Di Rocco M, Fantasia AR, Taro M, Loy A, Forlino A, Martini A. Systemic lupus erythematosus-like disease in a 6-year-old boy with prolidase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:814.
63. Klar A, Navon-Elkan P, Rubinow A, Branski D, Hurvitz H, Christensen E, et al. Prolidase deficiency: It looks like systemic lupus erythematosus but it is not. *Eur J Pediatr*. 2010;169:727–32.
64. Butbul Aviel Y, Mandel H, Avitan Hersh E, Bergman R, Adiv OE, Luder A, et al. Prolidase deficiency associated with systemic lupus erythematosus (SLE): Single site experience and literature review. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2012;10:18.
65. Kurien BT, d'Souza A, Bruner BF, Gross T, James JA, Targoff IN, et al. Prolidase deficiency breaks tolerance to lupus-associated antigens. *Int J Rheum Dis*. 2013;16:674–80.
66. Jesus A, Liphau B, Silva C, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011;20:1275–84.
67. Rankin EC, Isenberg DA. IgA deficiency and SLE: Prevalence in a clinic population and a review of the literature. *Lupus*. 1997;6:390–4.
68. Cassidy JT, Kitson RK, Selby CL. Selective IgA deficiency in children and adults with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16:647–50.
69. Geneviève M1, Bonnet F, Michaux C, Geffroy CE, Vandenhende MA, Combe C, et al. Lupus nephritis associated with common variable immunodeficiency: Favourable outcome with intravenous immunoglobulin treatment [article en français]. *Rev Med Interne*. 2012;33:e31–3.
70. Suyama K, Kawasaki Y, Abe Y, Watanabe M, Ohara S, Oikawa T, et al. Development of common variable immunodeficiency in IgA- and IgG2-deficient patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:489–92.
71. Fernández-Castro M, Mellor-Pita S, Citores MJ, Muñoz P, Tutor-Ureta P, Silva L, et al. Common variable immunodeficiency in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:238–45.
72. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Abrawi SA, Almurshedi F, Alhashmi N, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*. 2011;43:1186–8.
73. Ozçakar ZB, Foster J 2nd, Diaz-Horta O, Kasapcopur O, Fan YS, Yalçinkaya F, et al. DNASE1L3 mutations in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2183–9.
74. Yamazaki-Nakashimada MA, Duran-McKinster C, Ramirez-Vargas N, Hernandez-Bautista V. Intravenous immunoglobulin therapy for hypocomplementemic urticarial vasculitis associated with systemic lupus erythematosus in a child. *Pediatr Dermatol*. 2009;26:445–7.
75. North J, Kotecha S, Houtman P, Whaley K. Systemic lupus erythematosus complicating hyper IgE syndrome. *British Journal of Rheumatology*. 1998;36:297–8.
76. Jouhadi Z, Khadir K, Ailal F, Buayad K, Nadifi S, Engelhardt KR, et al. Ten-year follow-up of a Dock8-deficient child with features of systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 2014;134:e1458.
77. Yamazaki-Nakashimada M, Zaltzman-Girshevich S, Garcia de la Puente S, De Leon-Bojorge B, Espinosa-Padilla S, Saez-de-Ocariz M, et al. Hyper-IgE syndrome and autoimmunity in Mexican children. *Pediatr Nephrol*. 2006;21:1200–5.
78. Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. Inborn errors working party of EBMT, DOCK8 deficiency: Clinical and immunological phenotype and treatment options – a review of 136 patients. *J Clin Immunol*. 2015;35:189–98.
79. Ben Abdallah Chabchoub R, Turki H, Mahfoudh A. Systemic lupus erythematosus in a boy with chronic granulomatous disease: Case report and review of the literature. *Arch Pediatr*. 2014;21:1364–6.
80. Badolato R, Notarangelo LD, Plebani A, Roos D. Development of systemic lupus erythematosus in a young child affected with chronic granulomatous disease

- following withdrawal of treatment with interferon-gamma. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:804–5.
81. Sanford AN, Suriano AR, Herche D, Dietzmann K, Sullivan KE. Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:178–81.
 82. Chou J, Hsu JT, Bainter W, al-Attayah R, al-Herz W, Geha RS. A novel mutation in NCF2 associated with autoimmune disease and a solitary late-onset infection. *Clin Immunol*. 2015;161:128–30.
 83. Walter JE, Rosen LB, Csomos K, Rosenberg JM, Mathew D, Keszei M, et al. Broad-spectrum antibodies against self-antigens and cytokines in RAG deficiency. *J Clin Invest*. 2015;125:4135–48.
 84. Slavikova M, Schmeisser H, Kontsekova E, Mateicka F, Borecky L, Kontsek P. Incidence of autoantibodies against type I and type II interferons in a cohort of systemic lupus erythematosus patients in Slovakia. *J Interferon Cytokine Res*. 2003;23:143–7.
 85. Walter JE, Lo MS, Kis-Toth K, Tirosh I, Frugoni F, Lee YN, et al. Impaired receptor editing and heterozygous RAG2 mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and erosive arthritis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:272–3.
 86. Wu J, Wilson J, He J, Xiang L, Schur PH, Mountz JD. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest*. 1996;98:1107–13.
 87. Ramirez-Alejo N, Blancas-Galicia L, Yamazaki-Nakashimada M, García-Rodríguez SE, Rivas-Larrauri F, Paolo-Cienfuegos DP, et al. Molecular analysis for patients with IL-12 receptor β 1 deficiency. *Clin Genet*. 2014;86:161–6.
 88. Kytтарыс VC, Zhang Z, Kuchroo VK, Oukka M, Tsokos GC. Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice. *J Immunol*. 2010;184:4605–9.
 89. Monteferrante G, Giani M, van den Heuvel M. Systemic lupus erythematosus and Wiskott-Aldrich syndrome in an Italian patient. *Lupus*. 2009;18:273–7.
 90. Zhai JX, Zou LW, Zhang ZX, Fan WJ, Wang HY, Liu T, et al. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): A meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013;40:5213–23.
 91. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*. 2014;345:1623–7.
 92. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. 2014;20:1410–6.
 93. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: A twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum*. 2014;66:379–89.
 94. 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;125:753–61.
 95. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol*. 2015;6:185.
 96. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: Genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23:359–64.