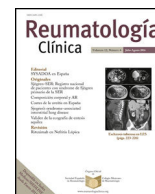




Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Caso clínico

# Autoinmunidad en pacientes con errores innatos de la inmunidad: serie de casos



Mariana Gamboa Espíndola<sup>a</sup>, Eduardo Martín-Nares<sup>b</sup> y Gabriela Hernández Molina<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 2 de octubre de 2023

Aceptado el 10 de marzo de 2024

On-line el 3 de abril de 2024

### Palabras clave:

Inmunodeficiencia primaria

Autoinmunidad

Autoinmunidad sistémica

Errores innatos de la inmunidad

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de autoinmunidad sistémica e inmunidad órgano-específica en pacientes con errores innatos de la inmunidad (EII) en un centro de tercer nivel de atención.

**Métodos:** Estudio retrospectivo. Se registraron variables demográficas, tipo de inmunodeficiencia, y autoinmunidad órgano-específica y sistémica.

**Resultados:** Se incluyeron 48 pacientes (54,1% hombres) con edad promedio de 32,1 años. Los EII más frecuentes fueron inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas (31,2%) y deficiencia predominantemente de anticuerpos (20,1%). Documentamos autoinmunidad en 15 pacientes (31,2%): 12 órgano-específica y 5 sistémica, grupos no mutuamente excluyentes. La autoinmunidad órgano-específica precedió en 5 pacientes a los EII, en uno fue concomitante y en 6 posterior. Del grupo de autoinmunidad sistémica observamos poliarteritis nodosa (n = 2), síndrome antifosfolípido (SAF) (n = 2) y sobreposición esclerosis sistémica limitada/SAF/síndrome de Sjögren (n = 1), y en todos fue posterior a los EII.

**Conclusión:** Nuestros hallazgos apoyan la coexistencia de autoinmunidad en EII. Esta coexistencia podría deberse a una alteración inmunológica en células B y T, así como al posible papel de una microbiota alterada en estos pacientes.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Autoimmunity in patients with inborn errors of immunity: A case series

### ABSTRACT

**Objective:** To assess the prevalence of systemic and organ-specific autoimmunity among individuals with human inborn errors of immunity (IEI).

**Methods:** Retrospective study. We recorded demographic variables, type of immunodeficiency, and systemic and organ specific autoimmunity.

**Results:** We included 48 patients (54.1% men) with mean age of 32.1 years. The most common IEIs included combined immunodeficiency with syndromic features (31.2%) and predominantly antibody deficiency (20.1%). We observed autoimmunity in 15 patients (31.2%): 12 organ-specific autoimmunity and 5 systemic autoimmunity, not mutually exclusive groups. Organ-specific autoimmunity preceded the onset of IEI in 5 patients, was concurrent in one patient, and developed after the diagnosis of IEI in 6 cases. From the systemic autoimmunity group, we observed polyarteritis nodosa (n = 2), antiphospholipid syndrome (APS) (n = 2), and overlap of limited systemic sclerosis/APS/Sjögren's syndrome (n = 1), and in all cases, this occurred after the IEI diagnosis.

**Conclusion:** Our findings confirm the coexistence of autoimmunity and IEI. This overlap may be attributed to B and T cell disorders, as well as potential alterations in the microbiota in these patients.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

### Keywords:

Primary immunodeficiency

Autoimmunity

Systemic autoimmunity

Innate immunity disorder

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gabyhm@yahoo.com (G. Hernández Molina).

**Introducción**

Los errores innatos de la inmunidad (EII) comprenden trastornos hereditarios de la función y regulación inmunitaria caracterizados por mayor susceptibilidad a infecciones, autoinflamación, linfoproliferación, formación de granulomas, atopia y malignidad<sup>1,2</sup>. Si bien se ha descrito predisposición a la autoinmunidad en estos pacientes<sup>3</sup>, ésta se ha centrado en algún EII en específico. En cuanto a la autoinmunidad órgano-específica, en una cohorte de 562 pacientes con EII, el 6% presentó alguna citopenia autoinmune<sup>2</sup>. Por otra parte, los reportes de autoinmunidad sistémica son aislados.

Este estudio evaluó la prevalencia de autoinmunidad sistémica y órgano-específica en una cohorte de pacientes adultos con EII.

**Material y métodos**

Serie de casos retrospectiva de pacientes con EII según la clasificación del Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología<sup>1</sup> que acudieron a un centro de tercer nivel de atención pública en el período enero 2006-marzo 2023 y que contaban con expediente clínico completo para su revisión. Se registraron variables demográficas, tipo de inmunodeficiencia, años de evolución, autoinmunidad órgano-específica (tiroidea, hepática, renal, dermatológica, endocrinológica,

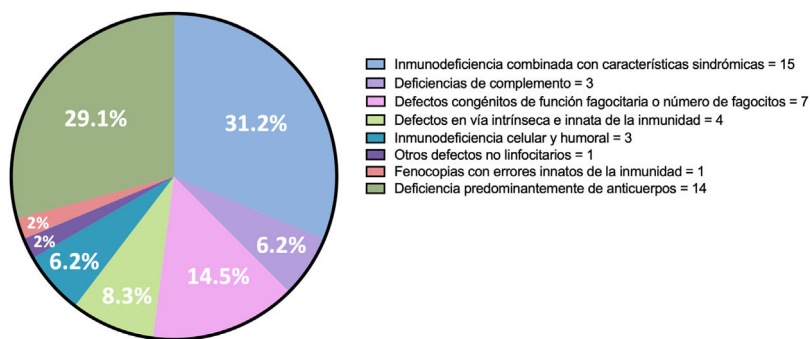
neuroológica y hematológica), autoinmunidad sistémica, y momento de presentación. Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de las variables. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

Se identificaron e incluyeron 48 pacientes (26 hombres, 54,1%) con EII, edad actual de 32,1 ± 13 años, tiempo de evolución de 16,9 ± 9,1 años. Los EII más frecuentes fueron la inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas (31,2%) y la deficiencia predominantemente de anticuerpos (20,1%) (fig. 1).

Documentamos autoinmunidad sistémica y/u órgano-específica en 15 pacientes (31,2%), de los cuales 12 fueron órgano-específica y 5 sistémica, grupos no mutuamente excluyentes.

La autoinmunidad órgano-específica precedió en 5 pacientes a los EII (mediana 7 años, rango 1-19), en uno fue concomitante y en 6 posterior (mediana de 4 años, rango 1-17). Observamos trombocitopenia inmune (n = 3), enfermedad tiroidea autoinmune (n = 5), alopecia areata (n = 1), vitíligo (n = 2), morfea (n = 1), hepatitis autoinmune (n = 1), colitis ulcerativa (n = 1), síndrome de Evans (n = 2), anemia perniciosa (n = 1) y miastenia gravis (n = 1).

De los pacientes con autoinmunidad sistémica observamos poliarteritis nodosa (PAN) (n = 2), síndrome antifosfolípido (SAF) (n = 2) y sobreposición esclerosis sistémica limitada/SAF/síndrome de Sjögren (SS) (n = 1), y en todos fue posterior a los EII (mediana 8 años, rango 1-33 años). La tabla 1 muestra las características de los pacientes.



**Figura 1.** Distribución de los errores innatos de la inmunidad.

**Tabla 1**  
Pacientes con errores innatos de la inmunidad y enfermedades autoinmunes sistémicas

Paciente	Clasificación de inmunodeficiencia	Inmunodeficiencia específica	Enfermedad sistémica	Serología	Tratamiento	Actividad de la enfermedad
1	Defectos predominantemente de anticuerpos	Inmunodeficiencia común variable	PAN	No se realizó	PDN, CFM	Remisión
2	Defectos congénitos de función fagocitaria o número de fagocitos	Enfermedad granulomatosa crónica	SAF trombótico	Anti-β2-glicoproteína I IgM+, anti-cardiolipina IgM+	Anticoagulación	Estable
3	Inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas	Síndrome de Hiper-IgE	PAN	No se realizó	PDN, MMF, IVIg	Remisión
4	Inmunodeficiencia combinada con características sindrómicas	Síndrome velocardiofacial	SAF hematológico (síndrome de Evans)	Anticardiolipina IgM+	PDN, AZA, RTX, esplenectomía	Remisión parcial
5	Defectos congénitos de función fagocitaria o número de fagocitos	Deficiencia de GATA 2	Esclerosis sistémica limitada/SAF obstétrico/SS	ANA+, anti-centrómero+, anti-Ro+, anti-β2-glicoproteína I IgM+	Calcioantagonistas, lubricantes orales	Estable

ANA: anticuerpos antinucleares; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; MMF: micofenolato de mofetilo; PAN: poliarteritis nodosa; PDN: prednisona; RTX: rituximab; SAF: síndrome antifosfolípido; SS: síndrome de Sjögren.

## Discusión

El registro CEREDIH (n=2183) de EII reportó alteraciones autoinmunes en el 26,2% de los pacientes, siendo el riesgo de enfermedad autoinmune 10 veces más que la población general, y mayor en inmunodeficiencia común variable (IDCV) y deficiencia de células T<sup>4</sup>. La cohorte USIDNET de pacientes con IDCV (n= 870) reportó autoinmunidad en el 5,9%, afectando más frecuentemente a mujeres y no blancos, y no se asoció a la cuenta de linfocitos B CD19+, razón CD4/CD8 o inmunoglobulinas séricas. La mayoría presentó artritis inflamatoria (n= 18) y SS (n= 11), seguidos por lupus y vasculitis<sup>5</sup>. En otros estudios, la prevalencia de artritis reumatoide y artritis idiopática juvenil en IDCV es del 1-5%<sup>6-8</sup>, y existen casos aislados con miopatías inflamatorias y policondritis recidivante<sup>9</sup>. En deficiencias primarias de anticuerpos (IDCV y otras entidades), hasta el 16% de pacientes presentan artritis similar a espondiloartritis o artritis enteropática<sup>7</sup>, mientras que en la poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica lo más frecuente es el SS<sup>10</sup>. Referente a autoinmunidad órgano-específica en IDCV, predomina la gastrointestinal y hematológica (anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia y anemia perniciosa)<sup>6,10</sup>.

En nuestro estudio que incluyó diversos EII, documentamos un 31,2% de autoinmunidad sistémica y/u órgano-específica. El momento de aparición fue variable en el grupo de autoinmunidad órgano-específica, pero fue posterior al diagnóstico de EII en todos los casos de autoinmunidad sistémica. Nuestros pacientes presentaron con mayor frecuencia SAF y PAN, en contraste con la literatura.

## Conclusión

Nuestros hallazgos respaldan la coexistencia de la autoinmunidad en pacientes con EII. Esta coexistencia podría deberse a una alteración inmunológica en las células B y T, o a una alteración de la microbiota.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto que declarar.

## Bibliografía

1. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2022;42:1508–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-022-01352-z>.
2. Taskin R, Topyildiz E, Karaca N, Aksu G, Karapinar D, Kutukculer N. Autoimmune cytopenias are highly associated with inborn errors of immunity and they may be the initial presentations in cases without severe infections. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;28:1–10, <http://dx.doi.org/10.1159/000535258>.
3. Padem N, Wright H, Fuleihan R, Garabedian E, Suez D, Cunningham-Rundles C, et al. Rheumatologic diseases in patients with inborn errors of immunity in the USIDNET registry. *Clin Rheumatol.* 2022;41:2197–203, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-06044-4>.
4. Fischer A, Provot J, Jais J-P, Alcais A, Mahlaoui N, the members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:1388–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.978>, e8.
5. Gutierrez M, Sullivan K, Fuleihan R, the USIDNET Consortium, and Bingham I. Phenotypic characterization of patients with rheumatologic manifestations of common variable immunodeficiency. *Sem Arthritis Rheum.* 2018;48:318–26.
6. Azizi G, Kiaee F, Hedayat E, Yazdani R, Dolatshahi E, Alinia T, et al. Rheumatologic complications in a cohort of 227 patients with common variable immunodeficiency. *Scand J Immunol.* 2018;87:e12663.
7. Pott N, Atschekzei F, Pott C, Ernst D, Witte T, Sogkas G. Primary antibody deficiency-associated arthritis shares features with spondyloarthritis and enteropathic arthritis. *RMD Open.* 2022;8:e002664.
8. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123:454–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2019.07.014>.
9. Mucke J, Corner A, Witte T, Schneider M. Association of common variable immunodeficiency and rare and complex connective tissue and musculoskeletal diseases. A systematic literature review. *Clin Exp Rheum.* 2022;40 Suppl 134:S40–5.
10. Dimitriades V, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol.* 2016;35:843–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3229-6>.