

Citopenias en inmunodeficiencias primarias: prevalencia y características

Cantisano C¹, Balbaryski J², Anastasio V³, Díaz H³, Quiroz H³, Gaddi E²

Resumen

Introducción. Las inmunodeficiencias primarias (IDPs) tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas, de laboratorio y susceptibilidad aumentada a infecciones. Las citopenias pueden ser el primer síntoma característico de IDPs, o presentarse como fenómeno secundario.

Objetivo. Describir tipo y características de las citopenias observadas en pacientes pediátricos con IDPs

Materiales y Métodos. Se evaluaron en forma retrospectiva historias clínicas de 321 pacientes con IDPs. Se determinó prevalencia, asociación con distintas IDPs, edad de aparición y niveles de diferentes citopenias. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados. En 38 niños se comprobó alguna clase de citopenia, con una prevalencia de 11.8% y asociadas a 19 tipos diferentes de IDPs. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) y agammaglobulinemia ($A\gamma$), con 6 pacientes cada una (15,8%), fueron las IDPs asociadas a citopenias con mayor frecuencia. En catorce niños la citopenia fue la manifestación inicial de sospecha de IDP. Se encontró diferencia significativa entre la mediana de edad de aparición de trombocitopenia y la edad del diagnóstico de la IDP ($p < 0.05$).

Conclusión. La asociación de citopenias a 19 diferentes IDPs indica la diversidad de estos desórdenes. La evaluación sistemática de las citopenias contribuiría a la búsqueda y posterior confirmación de la IDP.

Palabras Clave: Inmunodeficiencias primarias, citopenias, pediatría

Summary

Introduction. Primary immunodeficiencies (PIDs) have a wide spectrum of clinical and laboratory manifestations, with an increased susceptibility to infections. The cytopenias can be the first PIDs typical symptom, or present as a secondary phenomenon.

Aim. To describe the type and characteristics of cytopenias present in a PIDs paediatric population.

Materials and methods. 321 medical records of patients with PID confirmed diagnosis were retrospectively evaluated. Prevalence, association with different PIDs, age of onset and levels of different cytopenias, were determined. A $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

Results. In 38 of 321 PID diagnosed children, some type of cytopenia was found, with 11.8% of prevalence and associated with 19 different PIDs. Common variable immunodeficiency (CVID) and agammaglobulinemia ($A\gamma$), each with 6 patients (15.8%), were the most frequently PIDs associated with cytopenias. In fourteen children, cytopenia was the initial PID suspicious manifestation. A significant association between the median age of onset of thrombocytopenia and the age of PID diagnosis ($p < 0.05$) was found.

Conclusion. The association of cytopenias with 19 different types of PIDs shows the diversity of these disorders. The systematic evaluation of cytopenias would contribute to the search and subsequent PID confirmation.

Key words: primary immunodeficiencies, cytopenias, paediatrics

¹ Jefe División Inmunología Clínica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

² Bioquímico División Inmunología Clínica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³ Médico de planta División Inmunología Clínica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Dirección postal: Claudio Cantisano. División Inmunología Clínica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de oca 40 (1270) CABA. E-mail: ccantisa@intramed.net

Trabajo recibido el 23 febrero 2021 y aprobado el 9 marzo 2021

Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IDPs), o de acuerdo con la última actualización de la clasificación, errores inmunes innatos (EII), constituyen un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que afectan a uno o más componentes del sistema inmune. Estas enfermedades tienen un amplio espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio, sin embargo, en la gran mayoría de casos, resultan en una susceptibilidad inusualmente aumentada a infecciones, así como a una mayor predisposición a enfermedades autoinmunes, neoplásicas, alérgicas y trastornos inflamatorios. Las IDPs tienen una incidencia global de 1/10.000 a 1/50.000 recién nacidos vivos, y una prevalencia de 1/1.000 a 1/5.000 individuos. Según la última clasificación, las IDPs representan 404 entidades, la gran mayoría monogénicas hereditarias, habiéndose identificado defectos en 430 genes, que se agrupan en 10 categorías^{1,2,3,4}.

Las citopenias, se definen como la reducción de uno o más tipos celulares maduros de sangre periférica, hecho que se traduce en anemia, con disminución de hemoglobina (Hb), neutropenia, linfopenia o trombocitopenia. Las mismas pueden ser en algunos casos, el primer síntoma típico de las inmunodeficiencias, mientras que en otros se presentan como un fenómeno secundario^{5,6}. Las causas posibles de las citopenias en IDPs pueden relacionarse con defectos autoinmunes humorales o celulares, desregulación inmune en forma de hemofagocitosis o linfoproliferación con o sin secuestro esplénico, falla medular y mielodisplasia, o una mielosupresión secundaria^{7,8,9,10}.

Debido a la presencia de diferentes tipos de citopenias en las IDPs, y al hecho de que las mismas pueden ser detectadas de un modo ocasional y preceder al diagnóstico de la patología inmunológica, el objetivo de este estudio fue describir el tipo y características de las citopenias presentes en niños con IDPs, seguidos en la División de Inmunología del Hospital de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE) en los últimos diez años.

Materiales y Métodos

Diseño y población. Se evaluaron en forma retrospectiva y descriptiva las historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de IDP, seguidos en la División Inmunología del HGNPE en el período 2009-2019. Se evaluó la prevalencia y niveles de las distintas citopenias, la asociación entre el momento de aparición de las mismas y los diferentes tipos de IDPs, sus

características como marcadoras de sospecha de IPD o cuando se observaron como complicación durante el curso de la IDP. También fueron incluidas las citopenias observadas durante la evolución de determinadas IDPs que, como consecuencia de la alteración genética de base, predisponen al desarrollo de procesos neoplásicos. Asimismo, las citopenias que se presentan en síndromes hematológicos congénitos o adquiridos y que se asocian a IDPs en su evolución, también fueron incluidas.

Métodos. Las muestras de sangre para los hemogramas del control inicial o de seguimiento, fueron obtenidas por punción venosa en tubos con EDTA K3, y testeadas inmediatamente después de la obtención. Los parámetros hematológicos fueron medidos mediante un contador hematológico ADVIA 2120 (Siemens). Para la definición de las variables se recurrió a las directivas propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) relacionadas con los niveles de Hb asociados a cuadros anémicos, y rangos de referencia pediátricos para los demás parámetros hematológicos evaluados^{11,12,13}. En base a las mismas se consideró que, en niños entre 6 meses y 15 años, se define anemia moderada, cuando la concentración de Hb es en promedio inferior 10.4 g/dL, con un intervalo entre 9.9 y 10.9 g/dL. Se consideró la presencia de neutropenia cuando el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1000 células/mm³, linfopenia cuando el recuento celular presenta menos de 800 células/mm³ y trombocitopenia cuando se registra un recuento de plaquetas inferior a 100.000 células/mm³.

Consideraciones estadísticas. Se trabajó con un total de 321 historias clínicas correspondientes a pacientes con diagnóstico confirmado de IDP. Se calculó la prevalencia de las diferentes citopenias en las historias clínicas evaluadas. Se determinó, además, la frecuencia de la asociación entre las citopenias y los diferentes tipos de IDPs. Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para establecer la significancia entre la mediana de la edad correspondiente al momento de la manifestación de la citopenia y la edad del diagnóstico de la IDP. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas. Se contó con la aprobación de los Comités de Ética en Investigación y Docencia e Investigación del HGNPE. Al ser un trabajo de tipo retrospectivo se solicitó al Comité de Ética en Investigación la exención del consentimiento informado. Los datos fueron registrados manteniendo el anonimato de los pacientes. (Número de registro 3512).



Resultados

Prevalencia de citopenias y características inmuno-hematológicas en la población evaluada

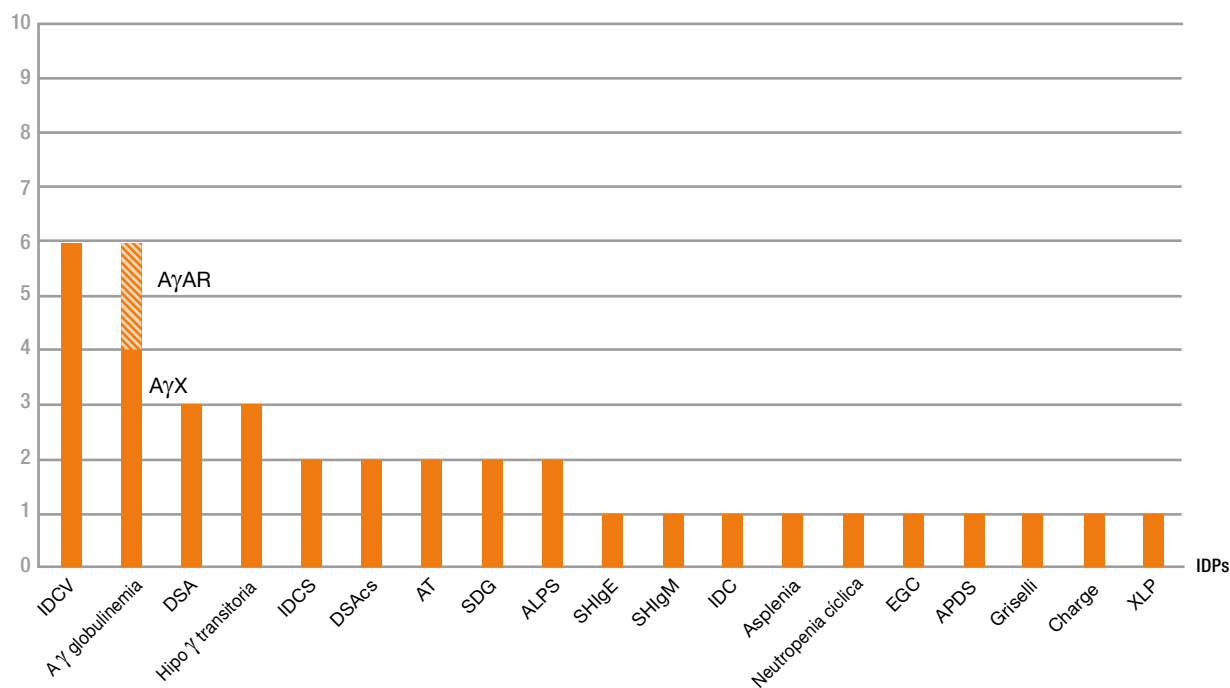
Se revisaron 321 historias clínicas correspondientes a pacientes con diferentes IDPs, seguidos en la División Inmunología durante los últimos 10 años. En 38 de ellos (29 varones y 9 mujeres), se encontró algún tipo de citopenia, estableciendo una prevalencia de 11.8%, con un IC95%:8.1-15.5. Las edades al momento de presentación de la alteración hematológica, abarcaron un intervalo entre 1 mes y 15 años y 2 meses. Los pacientes con citopenias se asociaron a 19 tipos diferentes de IDPs. La inmunodeficiencia común variable (IDCV) y la agammaglobulinemia ($A\gamma$), con 6 pacientes cada una (15,8%), fueron las IDPs asociadas a citopenias con mayor frecuencia. De las $A\gamma$, cuatro eran ligadas al cromosoma X ($A\gamma$ X) y dos autosómicas recesivas ($A\gamma$ AR). Otros tres pacientes, (7.9 %), donde se observaron citopenias presentaron déficit selectivo de IgA (DSA), e hipogammaglo-

bulinemia (hipo γ) transitoria. La distribución del resto de los pacientes que presentaron citopenias y las diferentes IDPs en donde se manifestaron, se observa en la Figura 1.

No se encontró diferencia significativa entre la edad de manifestación de la alteración hematológica (mediana: 25 meses, rango: 1-181 meses), y la edad de diagnóstico de la IDP (mediana: 27.5 meses, rango: 2-182 meses). La manifestación hematológica precedió al diagnóstico de IDP en 16 de los 38 pacientes, (42 %), en 13 (34 %), la citopenia y el diagnóstico inmunológico fueron simultáneos, mientras que, en 9 pacientes (24 %), el diagnóstico de la IDP precedió a la aparición del cuadro hematológico.

Del total de pacientes con IDPs y citopenias, se evaluaron los casos en donde se observó una única alteración hematológica y aquellos en donde se presentaron dos o más en forma simultánea. Diecinueve niños con IDPs presentaron niveles de Hb menores a 10.4 g/dL, por lo cual se consideró que estaban cursando algún tipo de anemia. Se observó neutropenia en 2 pa-

Figura 1. Distribución de las citopenias observadas en 38 pacientes según las diferentes IDPs diagnosticadas.



IDCV: inmunodeficiencia común variable; $a\gamma$ globulinemia: a gamma globulinemia; DSA: déficit selectivo de IgA; hipo γ transitoria: hipo gamma transitoria; IDCS: inmunodeficiencia combinada severa; DSACs: déficit selectivo de anticuerpos; AT: ataxia-telangiectasia; SDG: síndrome de Di George; ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; SHIgE: síndrome de hiper IgE; SHIgM: síndrome de hiper IgM; IDC: inmunodeficiencia combinada; EGC: enfermedad granulomatosa crónica; APDS: síndrome por activación de PIK3CD; XLP: síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

cientes, linfopenia en 1, trombocitopenia en 5, y citopenias combinadas en 11 niños (Figura 2). La anemia fue la manifestación presente en todos los pacientes con más de una citopenia. La combinación más frecuente fue con neutropenia y trombocitopenia, observada en siete pacientes. Dentro de este grupo de pacientes, dos niños con ataxia-telangiectasia (AT) y otro con un síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP), desarrollaron procesos neoplásicos, observándose en ellos citopenias relacionadas con dichos procesos. Dos pacientes, uno con síndrome de Griselli tipo 2 y otro con inmunodeficiencia combinada severa (IDCS), desarrollaron linfocitosis hemofagocítica (LHH), ambos con pancitopenia (Tabla 1). Por otra parte, dos pacientes con síndromes hematológicos bien definidos, una anemia diseritropoyética congénita tipo I y un síndrome de Evans, presentaron durante el desarrollo de la patología de base, complicaciones inmunológicas, sumadas al cuadro anémico y a la trombocitopenia, respectivamente.

Características de la anemia, neutropenia, linfopenia y trombocitopenia

Treinta de los pacientes evaluados presentaron niveles de Hb descendidos, con un valor medio de 8.9 ± 1.5 g/dL, (mín. 4.7 g/dL y máx. 10.5 g/dL). En dieciséis de ellos (53.3 %), tal disminución se asoció a IDP por defectos predominantes en la inmunidad humoral, siendo la IDCV y la A las más frecuentes. Desde el punto de vista

fisiopatológico de la anemia, catorce de los casos fueron interpretados de tipo carencial, relacionados a deficiencia de hierro y/o ácido fólico, dos casos asociados a procesos hemolíticos, uno de causa congénita, y el resto compatible con cuadros de anemias asociadas a enfermedades crónicas y procesos neoplásicos.

En nueve pacientes se observó neutropenia, con un valor medio de 632 ± 267 cél/mm³, (mín. 244 cél/mm³ y máx. 986 cél/mm³). Las neutropenias fueron de tipo transitorio y en cuatro casos estuvieron asociadas a fenómenos de tipo autoinmune. También presentó neutropenia un paciente con APDS de tipo 1 o síndrome por activación de PIK3CD, inmunodeficiencia combinada progresiva.

Presentaron linfopenia dos pacientes, uno con Bcgitis diseminada y el otro con insuficiencia respiratoria aguda baja, ambos con IDCS. La deficiencia de adenosina deaminasa (ADA), y la ausencia del receptor de la cadena gamma de la interleuquina 2 (IL2RG), fueron las causas de las IDCS observadas.

Doce pacientes presentaron trombocitopenias durante el curso de la IDP, con un valor medio de plaquetas de 57.200 ± 29.100 cél/mm³, (mín. 10.600 cél/mm³ y máx. 91.000 cél/mm³). En siete de ellos, la manifestación clínica fue la de una púrpura trombocitopénica inmunológica (PTI). De los restantes cinco pacientes, la trombocitopenia se presentó en LHH (n=2), procesos neoplásicos (n=2) y síndrome de Evans (n=1).

Figura 2. Frecuencia de las diferentes citopenias en los pacientes con IDPs

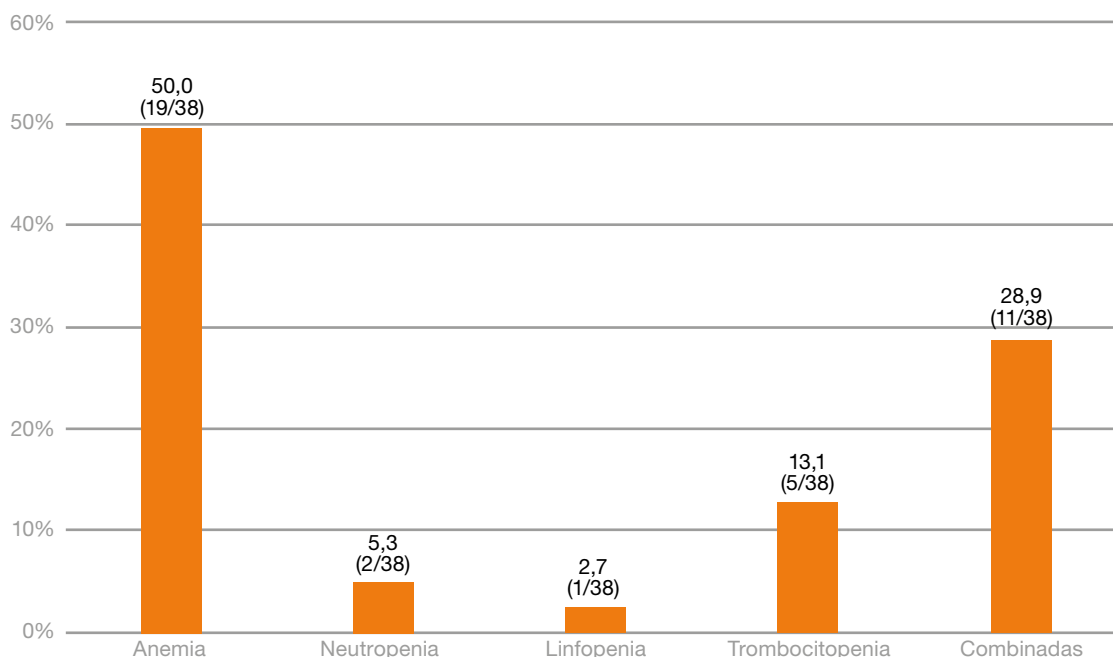


Tabla 1. Pacientes con citopenias combinadas e IDPs asociadas

Paciente	Hb disminuida	Neutropenia	Linfopenia	Trombocitopenia	IDP/Patología asociada
1	X	X			A γ AR
2	X	X			DSA
3	X			X	A γ X
4	X	X		X	APDS
5	X	X		X	Griselli/LHH
6	X	X			SHIgM
7	X		X	X	IDCS/LHH
8	X			X	IDCV
9	X	X		X	AT/LA
10	X	X			AT/LNH
11	X			X	XLP/L Burkitt

LA: LEUCEMIA AGUDA; LNH: LINFOMA NO HODGKIN; L BURKITT: LINFOMA DE BURKITT.

Modo de presentación de la alteración hematológica

Las distintas citopenias evaluadas, algunas de ellas observadas como manifestación inicial de la IDP, otras desarrolladas durante el curso de la IDP, tuvieron modos diferentes de presentación. En 15 pacientes, (39.5 %), se observó la aparición de la citopenia durante el desarrollo de un proceso infeccioso. En 14 niños, (36.8 %), la citopenia fue la manifestación que motivó la búsqueda y posterior confirmación de la IDP, mientras que, en 6 de los casos, (15.8 %), la citopenia fue un hallazgo observado en los controles periódicos realizados por la enfermedad inmunológica de base.

Las citopenias presentes en los catorce niños como manifestación inicial de sospecha y que llevaron al diagnóstico posterior de IDP, se repartieron por igual, entre el descenso de Hb y de plaquetas.

Cinco de los siete niños que presentaron anemia, desarrollaron posteriormente trastornos de la inmunidad humoral, mientras que, en dos se observó un síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS). Estos dos pacientes presentaron una anemia de tipo hemolítico, con prueba de Coombs directa positiva. En los siete pacientes en donde la PTI fue la manifestación inicial que llevó a la evaluación inmunológica, el posterior diagnóstico confirmatorio se asoció con trastornos predominantes en la inmunidad humoral. Se encontró una diferencia significativa entre la mediana de edad de aparición de trombocitopenia y la edad del diagnóstico de la IDP ($p < 0.05$).

En cinco casos la aparición de la citopenia precedió en años al diagnóstico confirmatorio de la IDP (Tabla 2).

Discusión

Las alteraciones hematológicas, en especial los diferentes tipos de citopenias, son otra de las diversas manifestaciones acompañantes de las IDPs^{14,15,16}.

En los 321 niños con diagnóstico confirmado de IDP evaluados durante un período de diez años, la prevalencia de citopenias alcanzó un 11.8 % con un franco predominio en varones. Esta particularidad se relacionaría, al menos en parte, al hecho de que varias de las citopenias se presentaron en IDPs con herencia ligada al cromosoma X. Estudios en pacientes con IDPs con defectos predominantes de anticuerpos, en especial IDCV, han mostrado datos de prevalencia de citopenias que oscilan entre 14 y 30%, con un marcado perfil autoinmune de la citopenia^{17,18}. La diferencia en el dato de prevalencia obtenido en nuestro estudio, podría estar relacionada a que los niños en donde se verificaron citopenias presentaban IDPs pertenecientes a diferentes grupos de la clasificación y no solamente aquellos con defectos humorales, si bien estos fueron los predominantes.

El hecho que las alteraciones hematológicas se presentaron en 19 tipos diferentes de IDPs está indicando por un lado la diversidad de estos desórdenes, y por otro, la necesidad de ampliar los conocimientos del amplio espectro de manifestaciones de las enfermedades involucra-

Tabla 2. Edad de presentación de las citopenias como manifestación inicial de sospecha de la IDP

Citopenia	Paciente	Edad presentación hematológica (meses)	Edad confirmación patología inmunológica (meses)	IDP
Anemia	1	5	9	Hipo γ transitoria
	2	1°	118	IDCV
	3	108	119	IDCV
	4	26	29	ALPS/FAS
	5	39	48	DSA
	6	6°	68	IDCV
	7	56	58	ALPS/FAS ligando
Mediana y rango en meses del tiempo de aparición		26 (1-108)	58 (9-119)	
Trombocitopenia	1	60	74	SDG
	2	48°	96	DSA
	3	67	81	IDCV
	4	4	7	A γ
	5	2	3	IDC
	6	6°	68	IDCV
	7	2°	72	DSA
Mediana y rango en meses del tiempo de aparición		6 * (2-67)	72 * (3-96)	

* DIFERENCIA SIGNIFICATIVA, P< 0.05; °: PACIENTES EN DONDE LA CITOPENIA PRECEDIÓ EN VARIOS AÑOS A LA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA IDP.

das, entre ellas hematológicas, cruciales para la correcta identificación del proceso inmune primario. Las causas posibles de citopenias en las IDPs son varias, siendo la falla en la función humoral con un componente autoinmune asociado una de las principales^{19,20}.

Aunque la susceptibilidad incrementada a las infecciones es la manifestación más frecuente en las IDPs, las manifestaciones autoinmunes son también un componente importante. El hecho de que el 65% de las mismas se presentaran en pacientes con trastornos selectivos de la inmunidad humoral, o combinados con trastornos celulares, corrobora la presunción mencionada. En algunos pacientes las citopenias fueron de-

tectadas como un hallazgo ocasional mientras que en otros se presentaron en cuadros inmunológicos con varios años de evolución. Si bien un único hallazgo hematológico fue el modo más frecuente de presentación, la presencia de bicitopenia o pancitopenia se asoció a trastornos inmunológicos más complejos. La evolución de los pacientes con AT y XLP, está asociada a desregulación inmune y una mayor tendencia al desarrollo de neoplasias.

Los tres niños incluidos en este estudio, con las patologías anteriormente mencionadas, presentaron alteraciones hematológicas, en general bicitopenias, al inicio del cuadro leucémico o de linfomas²¹. Es por esto que, ante



la confirmación diagnóstica de ciertas IDPs es esencial la evaluación hematológica periódica a fin de detectar precozmente el desarrollo de un proceso neoplásico. Fue diferente, sin embargo, el caso de los dos niños, uno con síndrome de Griselli tipo 2 y el otro con una IDCS, que presentaron pancitopenia durante el desarrollo de una LHH ^{22,23}.

La anemia fue la alteración hematológica más frecuente. Si bien la misma estuvo asociada en la mayoría de los casos a defectos humorales, el mecanismo de base del cuadro anémico fue carencial, y no debido a procesos hemolíticos por desarrollo de autoanticuerpos. Problemas nutricionales observados en varios de los pacientes estarían relacionados con esta condición. En forma similar a lo documentado en bibliografía, los dos cuadros de anemia hemolítica se observaron en los pacientes con ALPS, asociados a deficiencia de FAS y de FAS ligado, proteínas intervinientes en la vía de apoptosis. En esta patología es importante recordar que la citopenia autoinmune, en especial anemia hemolítica o una PTI, puede indicar el inicio clínico de la enfermedad, aún en ausencia de signos de linfoproliferación.

Por otro lado, está aconsejado, en pacientes con síndrome de Evans, realizar una evaluación inmunológica periódica tendiente al reconocimiento de una posible IDP asociada ²⁴.

Las leucopenias, tanto neutro como linfopenia fueron las citopenias menos frecuentes en la población evaluada. Las neutropenias, prescindiendo de las relacionadas a procesos neoplásicos, y a la de carácter cíclico, se asociaron preferentemente a IDPs con trastornos en la inmunidad humoral, con un componente autoinmune.

Las linfopenias fueron observadas a muy temprana edad en dos niños con IDCS. Esta IDP, que combina disminución numérica y ausencia de funciones de los linfocitos T y B, es causada por diversos defectos genéticos, que llevan

a una susceptibilidad extrema a infecciones. En cuanto a las trombocitopenias resultó relevante, en algunos de los pacientes en los cuales fue la manifestación inicial que llevó a la sospecha de una IDP, el tiempo transcurrido hasta llegar al diagnóstico de la inmunodeficiencia. Esta clase de citopenia, de carácter autoinmune, se asoció a trastornos de la inmunidad humoral, en especial IDCV y DSA ^{25,26}. La IDVC se caracteriza por una pérdida progresiva en la producción de inmunoglobulinas y una falla en la función de los anticuerpos. En vista de los casos en donde el recuento disminuido de plaquetas precedió al diagnóstico de la IDP, sería recomendable la evaluación de los niveles séricos de inmunoglobulinas en pacientes que presenten trombocitopenia.

Conclusión

Llegar al diagnóstico de una IDP no siempre es sencillo, ya que las diversas manifestaciones, infecciosas, inflamatorias, autoinmunes, neoplásicas o alérgicas, pueden presentarse en forma aislada al inicio de la enfermedad. Más aún, factores epigenéticos juegan un rol importante haciendo que mutaciones idénticas puedan tener fenotipos variables en diferentes pacientes.

Las citopenias observadas en estas patologías, pueden ser detectadas de un modo casual o bien presentarse en pacientes con clínica inmunológica ya establecida. El seguimiento de pacientes con citopenias, su periódica evaluación clínica y de laboratorio, permitiría detectar precozmente alteraciones complejas del sistema inmunológico. Asimismo, pacientes con diagnóstico confirmado de IDP, deben ser evaluados hematológicamente con la finalidad de detectar la aparición temprana de diferentes citopenias.

Agradecimiento

Los autores agradecen la desinteresada colaboración de la Profesora Verónica Gatto Bellora, en la compaginación del artículo.

Bibliografía

1. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front. Immunol* 2014; doi:10.3389.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity *J Clin Immunol* 2018 ;38: 96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2019, doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x.
4. Tangye S, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology* 2020; 40:24-64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
5. Parvaneh N, Casanova J-L, Notarangelo L, Conley M. Primary immunodeficiencies: a rapidly evolving story. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:314-23.
6. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood* 2002; 16: 61-64.
7. Seidel M. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. *Blood* 2014; 124:2337-44.
8. Notarangelo L. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology* 2009; 139-43.
9. Teachey D, Lambert M. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2013;60: 1489-1511.
10. Dotta L, Badolato R. Primary immunodeficiencies appearing as combined lymphopenia, neutropenia, and monocytopenia. *Immunol Lett* 2014; 161:222-25.
11. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.WHO/NMH/NHD/MNM/11.1.
12. Aldeman H, Shekar M. Nutrition and health. In: Richard E. Behrman, editors. *Nelson Text Book of Pediatrics*. California: Elsevier; 2015:297-299.
13. Dikshit B, Wanchu A, Sachdeva R, et al. Profile of hematological abnormalities of Indian HIV infected individuals. *BMC Blood Disord* 2009; 9: 5.
14. Seidel M, Kindle G, Gathmann B, 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; 7:1763- 70.
15. Bousfiha A, Jeddane L, Ailal F, et al. A Phenotypic Approach for IUIS PID Classification and Diagnosis: Guidelines for Clinicians at the Bedside. *J Clin Immunol* 2013; 33(6): 1078-87. doi 10.1007/s10875-013-9901-6.
16. Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. *Autoimmun Rev* 2009; 8:332-36.
17. Grimbacher B, Warnatz K, Yong P, Korganow A, Peter H. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: lessons from polygenic traits and monogenic defects. *Allergy Clin Immunol* 2016;137: 3-17.doi 10.1016/j. jaci.2015.11.004.
18. Podjasek J, Abraham R. Autoimmune cytopenias in common variable immunodeficiency. *Front. Immunol* 2012,3; doi:103389.
19. Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1388-93.
20. Ghaithi I, Wright N, Breakey V, et al. Combined Autoimmune Cytopenias Presenting in Childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:292-8.
21. Filipovich A, Mathur A, Kamat D, Shapiro R. Primary Immunodeficiencies: Genetic Risk Factors for Lymphoma. *Cancer Research* 1992; 52: 5465s-67s.
22. Lipsker D. Haemophagocytic lymphohistiocytosis and silvery hair in Griselli syndrome. *Br J Haematol* 2016; 175: 11.doi: 101111/bjh.14252.
23. Sefsafi Z, Hasbaoui B, Kili A, Agadr A, Khattab M. Macrophage activation syndrome associated with Griselli syndrome type 2: case report and review of literature. *Pan Afr Med* 2018; 29:75. doi: 10.11604/pamj. 2018.29.75.12353.



24. Seif A, Manno C, Sheen C, Grupp S, Teachey D. Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study. *Blood* 2010; 115: 2142-45.
25. Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008; 28: S42-S45
26. Arnold D. Positioning new treatments in the management of immune thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60: 19-22. a