

Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune

Rossana Pignataro, Marco Saporito, Ignazio Morselli,
Ester Olivastro, Andrea Domenico Praticò, Lara Buscema,
Patrizia Barone, Rosaria Garozzo

Rossana Pignataro

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
DIPARTIMENTO DI PEDIATRIA



Casi clinici

- G.G all'età di 3 anni sviluppava anemia emolitica (Hb 6.1gr/dl) con Test di Coombs Diretto positivo (+++) ed epatite autoimmune
- Veniva inizialmente trattata con Prednisone ed Azatioprina e successivamente con Ciclosporina entrambe sospese per inefficacia

Per la persistenza della trombocitopenia (della piastrinopenia si decideva di eseguire ulteriori accertamenti:

■ Bolo di IVIG

- Studio delle sottopopolazioni linfocitarie
- Studio dell'apoptosi linfocitaria Fas-mediata

Studio delle Sottopopolazioni Linfocitarie

- TCR alfa/beta⁺CD3⁺CD4⁻CD8⁻ >2%
- Linfociti T HLA-DR⁺

Studio dell'apoptosi linfocitaria Fas- mediata

Sopravvivenza T-Cellulare aumentata (> 71%)
nei due test:

- Colorazione vitale con tripan blu
- Valutazione citofluorimetria



Deficit dell'apoptosi linfocitaria FAS-mediata

TERAPIA

Si intraprendeva terapia con RITUXIMAB
(375 mg/m² ad intervalli di 15 giorni



Dopo 3 mesi di terapia aumento delle piastrine
(38.000/mmc)

Sospensione Rituximab nel Marzo 2007

Caso Clinico 2

B.M. all'età di 12 anni veniva ricoverata per

■ Anemia emolitica autoimmune (Hb 4.5 gr/dl)
con test di Coombs diretto e indiretto
positivo

■ Epatosplenomegalia

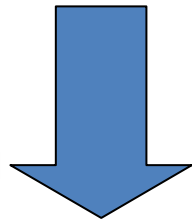
Trattata con Prednisone (1-2 mg/Kg/die os) con
risoluzione del quadro clinico acuto

A distanza di 3 anni ecchimosi diffuse agli arti inferiori

Piastrinopenia (PLT 2.000/mmc)

Trattamento con bolo di Metilprednisolone ev seguito da terapia orale con Prednisone

Studio dell'apoptosi linfocitaria Fas-mediata



Linfociti T sopravvivenuti dopo stimolazione dell'antigene Fas:

- Colorazione vitale con tripan blu = 95%
- Valutazione citofluorimetria = 86%

Deficit dell'apoptosi linfocitaria FAS-mediata

Caso Clinico 3

T.M.R. all'età di 14 anni sviluppava metrorragia seguita da comparsa di epistassi ed ecchimosi agli arti inferiori

- Ecografia pelvica risultata nella norma
- Piastrinopenia (PLT 4000/mmc)

Immunoglobuline ev

In seguito la ragazza ha sviluppato Tiroidite autoimmune

FT4 17 pmol/l

AAT 540 IU/L

TSH 5,67mcU/ml

AAM 41 IU/L

Ecografia Tiroide

Tiroide aumentata di volume ad ecostruttura disomogenea ed aspetto pseudonodulare con sottile strie iperecogene come da tiroidite

Sottopopolazioni Linfocitarie

- TCR alfa/beta⁺CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻
- TCR gamma/delta⁺CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻

Studio dell'apoptosi linfocitaria Fas-mediata

Aumento Linfociti T sopravvivenenti dopo
stimolazione dell'antigene Fas

Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS)

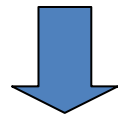
Disordine ereditario dell'apoptosi linfocitaria che determina una linfoproliferazione cronica non maligna

Apoptosi

- Fenomeno naturale attraverso il quale i tessuti eliminano le cellule senescenti.
- Attraverso l'apoptosi vengono eliminati i linfociti T che riconoscono peptidi autologhi (autoreattivi) in grado di determinare malattie autoimmuni
- E' innescata dall'interazione di recettori specifici sulla membrana cellulare coi rispettivi ligandi solubili

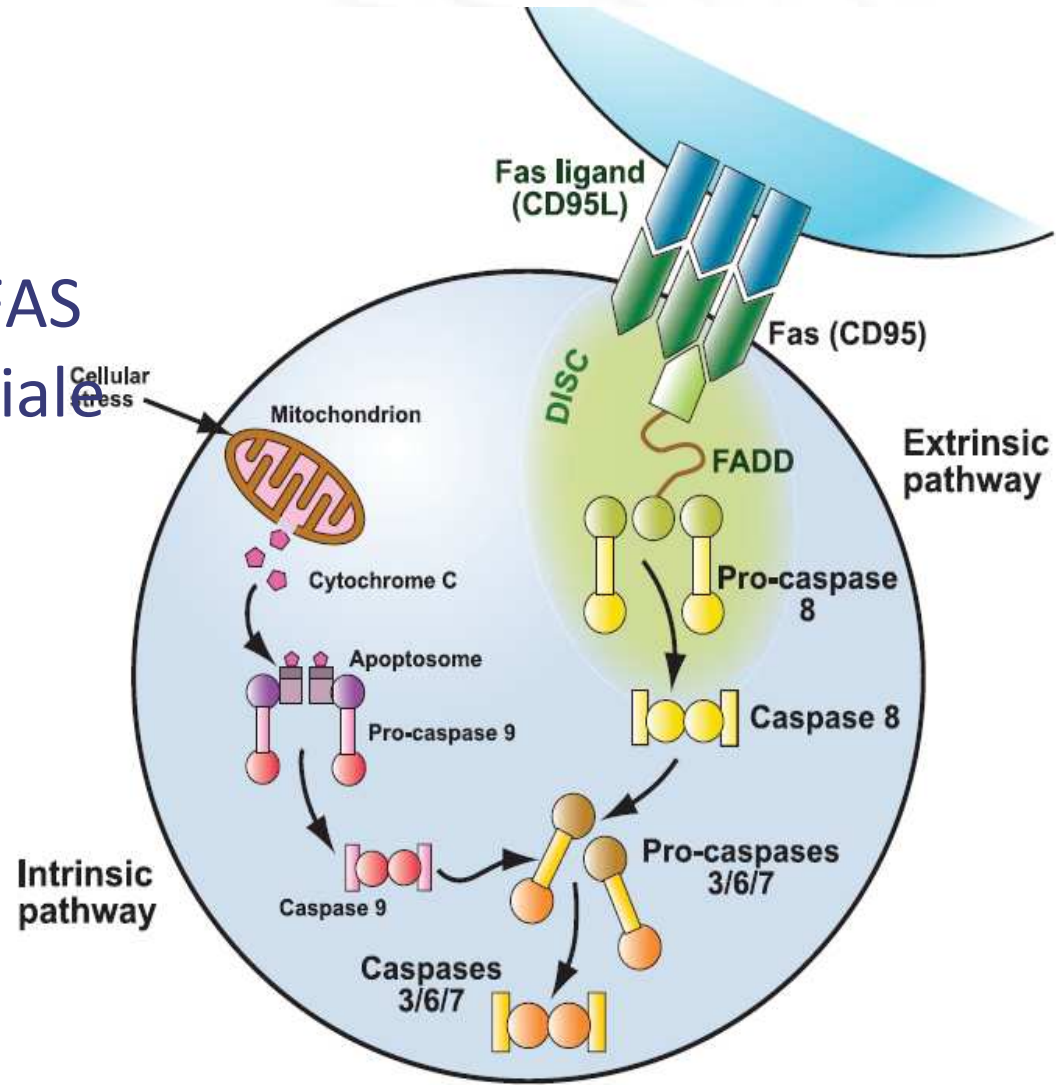
Apoptosi 2

I recettori appartengono alla famiglia del TNF-R (*tumor necrosis factor*)/ NGF-R (*nerve growth factor receptor*)



Death Receptors

Nell'ambito del sottogruppo dei *Death Receptors* il recettore FAS riveste un ruolo essenziale nell'eziopatogenesi dell'ALPS



Proteolysis, DNA degradation, apoptosis

Classificazione

- **ALPS di tipo 0** mutazioni omozigoti del gene FAS associate ad un deficit dell'apoptosi generalmente di grado severo
- **ALPS di tipo Ia** mutazioni eterozigoti del gene FAS associate ad un deficit dell'apoptosi di grado moderato
- **ALPS di tipo Ib** mutazioni del FAS-ligando in assenza di un deficit di apoptosi
- **ALPS di tipo II** mutazioni di altri geni coinvolti nel *signaling pathway* mediato da FAS, quali FADD, caspasi 8 e 10 associate ad un deficit dell'apoptosi generalmente di grado lieve-moderato
- **ALPS di tipo III** in cui i pazienti presentano una sequenza wild-type dei geni con ruolo noto nell'ALPS ed un test dell'apoptosi nella norma

Manifestazioni Cliniche

■ **Sindrome Linfoproliferativa non maligna**

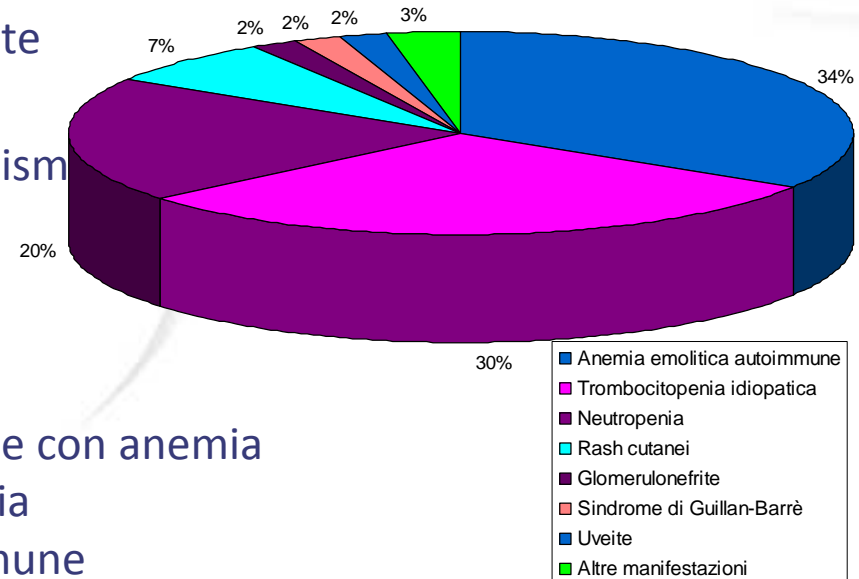
- Linfadenopatia cronica e/o ricorrente (generalmente multifocali)
- Splenomegalia con o senza ipersplenismo
- Epatomegalia

■ **Manifestazioni Autoimmuni**

- Citopenia in particolare combinazione con anemia emolitica autoimmune, piastrinopenia autoimmune e neutropenia autoimmune
- Epatite autoimmune, glomerulonefrite autoimmune, tiroidite autoimmune ecc...

■ **Aumentata suscettibilità a neoplasie maligne**

- Linfomi di Hodgkin e Non-Hodgkin



Esami di Laboratorio

•Ematologici

- o Linfocitosi, linfopenia
- o Anemia emolitica
- o Diseritropoiesi
- o Reticolocitosi
- o Trombocitopenia
- o Neutropenia

•Immunologici

- o **Espansione di sottoclassi linfocitarie (Cellule T alfa/beta CD4-CD8- cellule Gamma/delta- DNT, cellule T CD8⁺/CD57⁺, cellule T HLA-DR⁺, cellule B CD5⁺)**
- o Riduzione delle Cellule T CD4/CD25
- o Riduzione delle Cellule B CD27
- o Aumento delle concentrazioni di IgG, IgA, IgE con riduzione o meno delle IgM
- o Positività degli Autoanticorpi (Anticorpi antiplastrine, anti neutrofili, antifosfolipidi, ANA)

•Altri

- o Incrementi del CD25, CD 27, CD30
- o Gammapatia monoclonale

- Anormalità della funzione epatica
- Proteinuria
- Elevate concentrazioni sieriche della vitamina B12

Nuovi Criteri diagnostici (Seif et al 2008)

■ Criteri Maggiori

- ✓ Linfoproliferazione cronica non maligna
 - > a 6 mesi
 - Splenomegalia e/o linfadenopatia di ≥ 2 stazioni
- ✓ Marcato aumento dei Linfociti T DNT $\geq 5\%$
- ✓ Deficit dell'apoptosi FAS-mediata in vitro (sopravvivenza T cellulare > 82% in 2 test indipendenti)
- ✓ Identificazione di mutazioni geniche (FAS, FASLG, CASP10)

■ Criteri Minori

- ✓ Citopenia autoimmune
- ✓ Moderato aumento dei Linfociti T DNT
- ✓ Aumento IgG
- ✓ Aumento nel siero di IL-10
- ✓ Aumento nel siero di VIT B12

Diagnosi: 3 criteri maggiori o 2 criteri maggiori più 2 criteri minori

TRATTAMENTO

Le manifestazioni autoimmuni rispondono abbastanza bene alla terapia con

- Steroidi
- Immunosoppressori

La piastrinopenia in genere risponde bene a

- IVIG

Citopenia grave e/o resistente → Rituximab



GRAZIE