

Síndrome linfoproliferativo con autoinmunidad (ALPS)



Claudio Cantisano

DEFINICIÓN

- Síndrome de desregulación del sistema inmunológico por defecto de la apoptosis en los linfocitos mediada por la vía FAS y asociado a fenómenos autoinmune.

MUERTE CELULAR

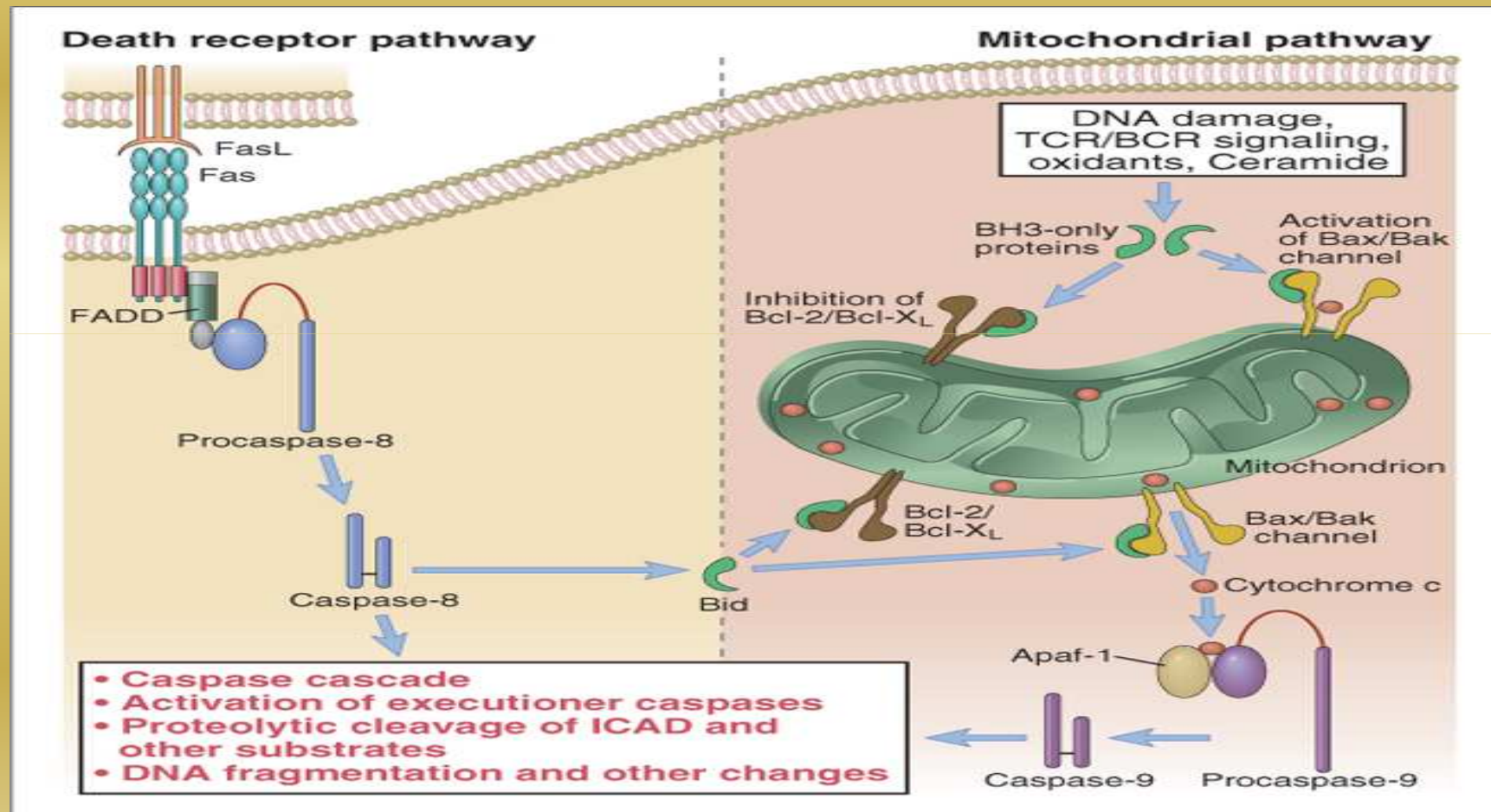
Necrosis celular

- es el resultado de la muerte y eliminación de la célula, como consecuencia de la acción de un agente externo que produce una alteración en las membranas plasmáticas y mitocondrial (traumatismo, tóxico, agente infeccioso, etc.).

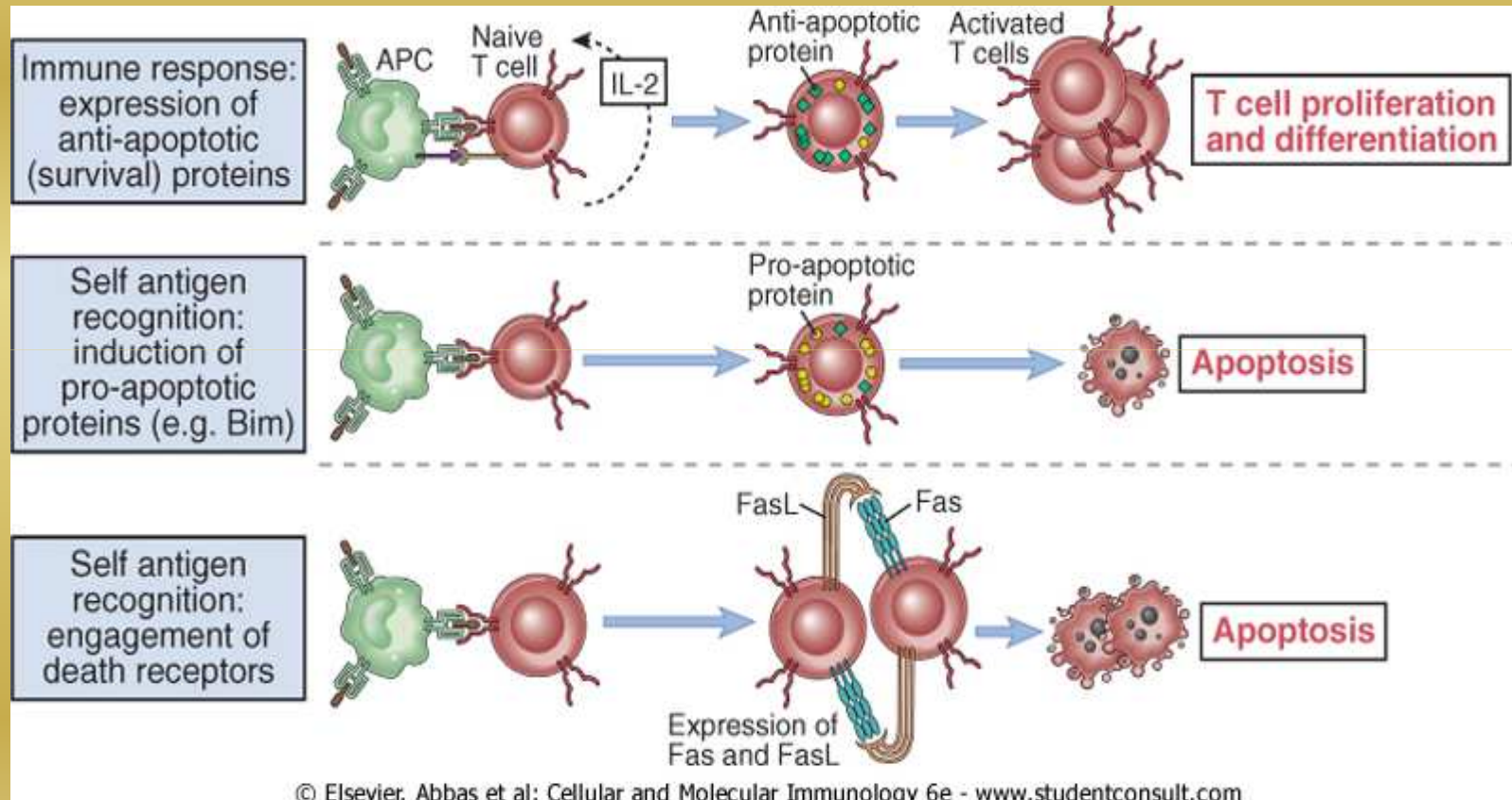
Apoptosis

- es el proceso por el cual una célula entra en degeneración y termina con su eliminación al activarse un mecanismo intracelular, muerte celular programada (MCP). Por medio de la MCP se eliminan células que después de haber cumplido sus funciones, fundamentalmente en el desarrollo, deben ser eliminadas.

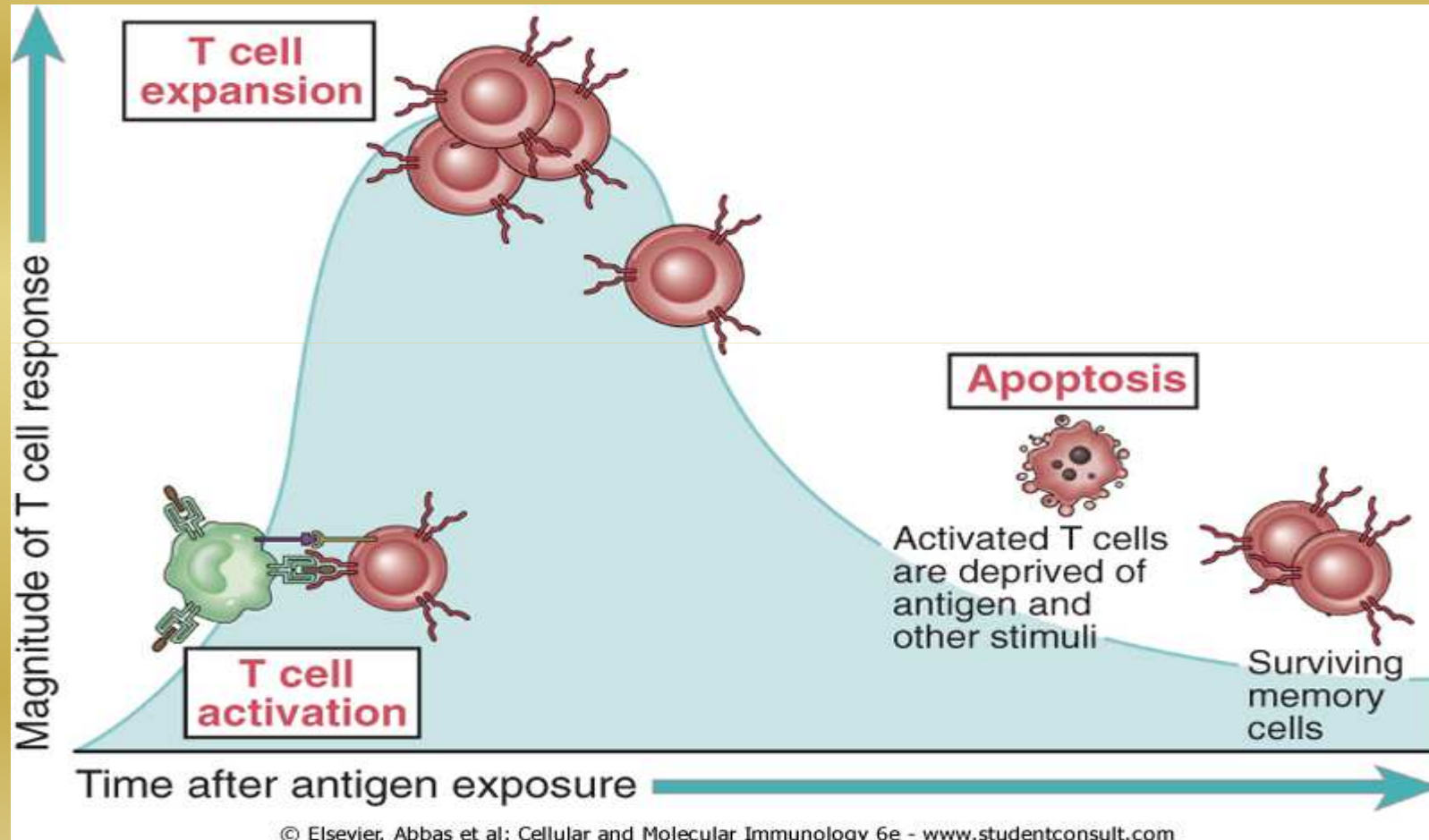
Mecanismos



Apoptosis y tolerancia



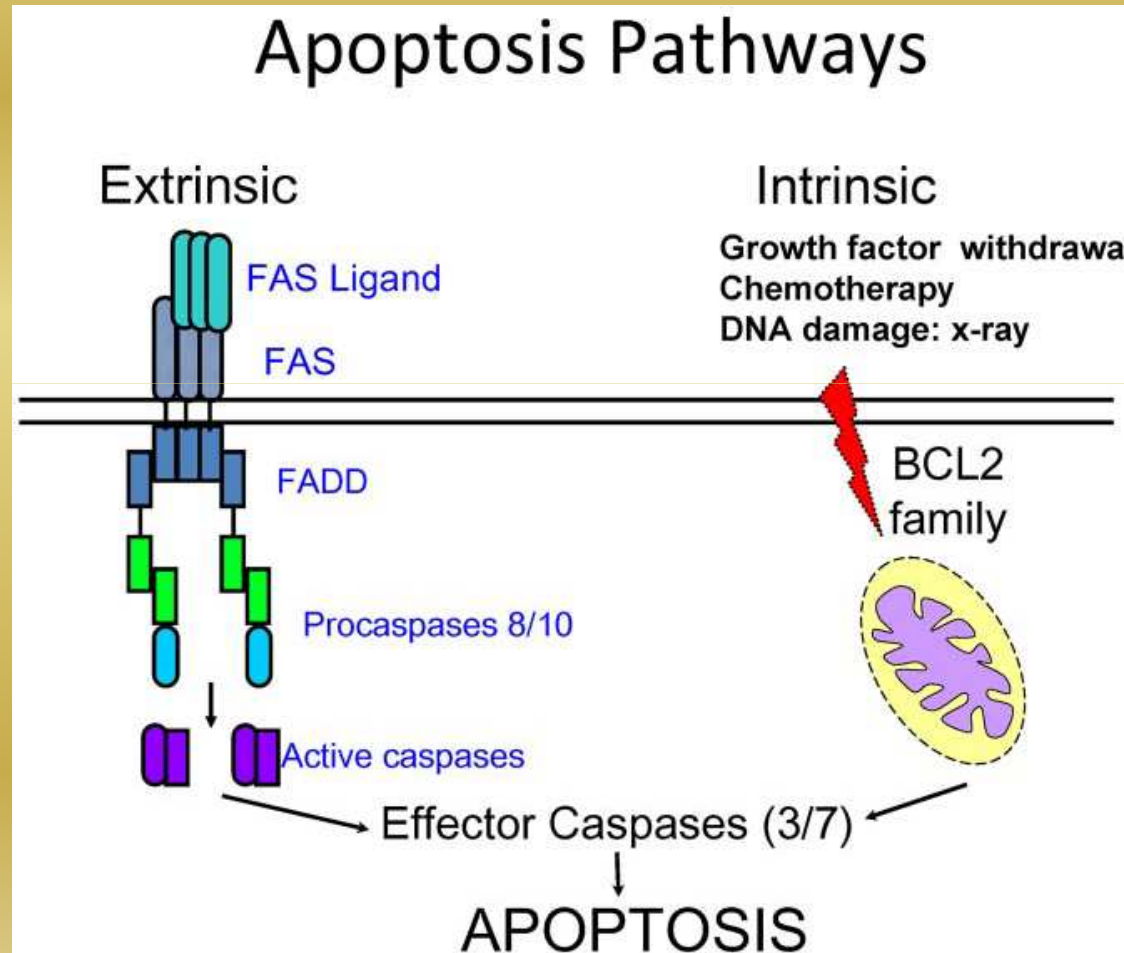
Apoptosis y homeostasis



Conceptos de ALPS

- **Incidencia:** baja, desconocida, caracterizada como enfermedad rara, comenzó a ser definida a partir de 1967. (5 pacientes con linfadenopatía, esplenomegalia y citopenia autoinmune asociado luego a linfoma fue informado por Canale y Smith recibiendo el nombre de S. de Canale-Smith).
- **Edad de aparición :** media de 24 meses habiéndose diagnosticado desde los 3 meses y con reporte de ALPS a las 36 semanas de gestación. *Hansford JR, Pal M, Poplawski N et al (2013) In utero and early postnatal presentation of autoimmune lymphoproliferative syndrome in a family with a novel FAS mutation. Haematologica 98:e38–e39*
Últimamente también en adultos.

Etiología



Clasificación

A) Tipos de ALPS

| Nomenclatura | Gen involucrado | Fcia. |
|---------------|--------------------------|--------|
| • ALPS-FAS | FAS Mut.Hom/Het.Germinal | 60/70% |
| • ALPS-sFAS | FAS Mut.Somática | <1% |
| • ALPS-FASLG | FASLG Mut.Germinal | <1% |
| • ALPS-CASP10 | CASP10 Mut.Germinal | <2/3% |
| • ALPS-U | Desconocida | 20/30% |

Clasificación

B) ALPS-enfermedades relacionadas

- CEDS caspasa 8 deficiency state. CASP8
- RALD RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease. NRAS
- DALD Dianzani autoimmune lymphoproliferative disease. Gen desconocido
- XLP1 X-linked lymphoproliferative autoimmune syndrome. SH2D1A

Manifestaciones clínicas

- Linfadenopatías 96%
- Esplenomegalia 95%
- Hepatomegalia 72%
- AHAI 29%
- PTI 23%
- Neutropenia 19%
- Hepatitis 5%
- Compromiso pulmonar, fibrosis, 4%
- Glomerulonefritis 1%
- Compromiso ocular, uveítis, 0.7 %
- Malignidad: linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

Laboratorio

- Elevación del receptor de linfocito T (TCR) α β + / CD4- / CD8- en la circulación > al 1,5 % del total de linfocitos o > al 2,5 de linf. CD3.
- Cel DNT co-expresan CD45RA, CD57, CD27, CD28, perforinas y HLA-Dr pero no expresan CD45RO y CD56.

Laboratorio

- Citopenias: Coombs +, antic. antiplaquetas, antineutrófilos, factor reumatoideo, antic. antinúcleo y antifosfolipídico.
- Aumento de IL-10, disminución de IL-12 (aumento Th2).
- Niveles séricos de IL-10, IL-18, FASL soluble y vit B12 se encuentran elevados biomarcadores

Laboratorio

- Hipergammaglobulinemia IgG-A-M
- <10% hipogamma.
- 5-10% IDCV

Anatomía patológica

- **Ganglio linfático**: expansión en la paracortical de linfocitos TCR $\alpha\beta$ DN (puede alterar la arquitectura y llevar al diagnóstico erróneo de linfoma T) acompañada de hiperplasia folicular y aumento de los plasmocitos.
- **Bazo** : marcada expansión de los linfocitos TCR $\alpha\beta$ DN .

Criterios diagnósticos

Están basados según la revisión de criterios diagnósticos del 1° Workshop Internacional de ALPS 2009 en :

criterios requeridos y accesorios.

Criterios diagnósticos

- Requeridos

a) Linfadenopatía y /o esplenomegalia crónica (> 6 meses), no infecciosa, no maligna.

b) Aumento de linfocitos DN CD3+CD4-CD8- (\geq 1,5% del total de linfocitos o 2,5% del total de linfocitos CD3+) en pacientes con linfocitos normales o elevados.

Criterios diagnósticos

- Accesorios

- a) Primarios

1. Defecto en la apoptosis linfocitaria (2 ensayos).
2. Mutaciones patogénicas en FAS, FASL o CASP10.

- b) Secundarios

1. Aumento de niveles plasmáticos de sFASL (>200pg/ml) o vit B12 (>1500ng/l) o IL-10 (>20 pg/ml) o IL-18 (500 pg/ml).
2. Hallazgos inmunohistológicos típicos.
3. Citopenias autoinmunes y elevación policlonal de IgG.
4. Historia familiar con linfoproliferación, no infecciosa no maligna, con o sin autoinmunidad.

Criterios diagnósticos

- Para llegar al diagnóstico **definitivo** debe reunir los **criterios requeridos y un criterio accesorio primario.**
- Para diagnóstico **probable** debe reunir los **criterios requeridos y un accesorio secundario.**

Tratamiento

Autoinmunidad:

- Altas dosis de corticoides (pulsos de metilprednisona y continuar con prednisona vía oral).
- Inmunoglobulina endovenosa.
- Rituximab (IDCV).
- Micofenolato (usado en citopenias y en compromiso ocular, renal , pulmonar y hepático con buenos resultados).
- Sirolimus(en citopenias refractarias luego de la IGIV y del corticoide).
- Esplenectomía(en pacientes con citopenias refractarias, hiperesplenismo y riesgo de ruptura esplénica).

Tratamiento

Manejo de pacientes con ALPS, en función de las manifestaciones clínicas, analíticas y la gravedad de la afección.

Teachey y Rao y Oliveira.

An Pediatr.2014;80:122

ALPS ASOCIADO A CITOPENIAS CRONICAS REFRACTARIAS.

Tto inicial: prednisona oral
(1-2mg/Kg/día). Tras 1 semana, iniciar descenso lento durante 8-12 semanas ± IGIV

Respuesta inicial con reaparición citopenias tras descenso de corticoides. Aumentar corticoides: 1-2mg/kg/día + Micofenolato mofetil (600 mg/m²/12 h). Descender corticoides de nuevo en 8-12 semanas y dejar Micofenolato de forma prolongada.

Respuesta parcial a Micofenolato con reaparición ocasional de citopenias. Valorar ciclos cortos de corticoides orales entre 1-5 mg/kg/ día (5 días) en función de la gravedad de las citopenias. No suspender Micofenolato.

No respuesta a la pauta anterior:
Considerar Sirolimus.

No respuesta: valorar Rituximab o esplenectomía, si el hiperesplenismo contribuye de forma importante a las citopenias.

ALPS CON LINFOPROLIFERACIÓN Y/O ENFERMEDAD GRAVE

Tto de elección: Sirolimus
2mg/m²/día.

Mantener niveles entre (5-15 ng/ml)

No respuesta:

Vincristina: 1-5 mg/m²/sem o

Metotrexate: 20mg/m²/sem o

Mercaptopurina: 75mg/m²/ día o

Pirimitamina Sufodiacina (12,5-25 mg/ 250-1000 mg semanal)

No respuesta:

Valorar Rituximab 375mg/m²/ semanal o esplenectomía.

Tratamiento

Formas severas : linfomas, manifestaciones autoinmunes severas, mutación homocigota en FAS.

- TCPH (hermano HLA idéntico).

Morbimortalidad

Relacionada con:

- Severidad de las manifestaciones.
autoinmunes: agentes inmunosupresores.
- Hiperesplenismo-asplenia:sepsis.
- Desarrollo de linfomas.

Hospital Pedro de Elizalde ex Casa Cuna

"No tenemos en nuestras manos las soluciones del mundo, pero ante los problemas del mundo, tenemos nuestras manos. Cuando el Dios de la historia venga, nos mirará las manos". (M. Menapace)



MUCHAS GRACIAS.