

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XVI

Gennaio 2013

numero 1

CASO CONTRIBUTIVO

Tante visite, una diagnosi "by proxy": ALPS, la sindrome linfoproliferativa autoimmune

Leonardo Sirianni, Maria Mancuso

UO Pediatria, Presidio Ospedaliero Soveria Mannelli, ASP
Catanzaro.

Indirizzo per corrispondenza: leonardo.sirianni@soveria.it

Many examinations, one diagnosis by proxy: ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome

Abstract

Autoimmune lymphoproliferative syndrome or ALPS is a genetic disease associated with anomalous apoptosis in lymphocytes, lymphoproliferation and autoimmune manifestations. Generally, it is possible to observe severe lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and autoantibodies that are often directed against erythrocytes, neutrophils and platelets. ALPS patients present with lymphocytosis and remarkable expansion in double negative T-lymphocytes ($\alpha\beta^+$; CD4 $^-$; CD8 $^-$ cells). The therapy envisages the administration of cytotoxic, glucocorticoid and antifolate drugs. In case of therapy resistance transplantation of allogenic bone marrow is feasible. The article reports the case of a boy and his younger sister both affected by ALPS. The sister died at the age of 8 years old because of infectious pulmonary complications. The boy was diagnosed with ALPS at the age of 16 years old.

Key words

Case report, ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome), Lymphocytosis, Double negative T-lymphocytes

Caso clinico

Discussione

Bibliografia

La sindrome linfoproliferativa autoimmune o ALPS è una malattia genetica associata ad apoptosi anomala dei linfociti, linfoproliferazione e manifestazioni autoimmuni. Si osservano comunemente importanti linfadenopatia, epato-splenomegalia, autoanticorpi spesso diretti contro gli eritrociti, i neutrofili e le piastrine. I pazienti ALPS presentano linfocitosi, notevole espansione dei linfociti T doppi negativi ($\alpha\beta^+$; CD4 $^-$; CD8 $^-$ cellule). Il trattamento prevede l'utilizzo di farmaci citotossici, glucocorticoidi e antifolati, nei casi refrattari alla terapia si può ricorrere al trapianto di midollo osseo allogenico. Descriviamo la storia di due fratelli affetti da ALPS. La sorella minore è deceduta all'età di 8 anni per complicanze infettive polmonari. Al fratello maggiore la diagnosi è stata formalizzata all'età di 16 anni.

CASO CLINICO

Rosita (nome di fantasia), terzogenita di genitori consanguinei, familiarità nel ramo materno per malattie autoimmuni (artrite), giunge per la prima volta alla nostra osservazione per dolore a una spalla ed edema palpebrale: conta bianchi e indici di flogosi elevati. Risolta la sintomatologia con breve ciclo di FANS, ritorna per comparsa di zoppia ed esantema atipico. Torna successivamente per dolore addominale. Segue la comparsa di nuovo edema palpebrale, sempre monolaterale, e nistagmo. Obiettivamente si apprezza un polo di milza e pallore cutaneo. Gli esami di laboratorio evidenziano: anemia ipocromica e aumento degli indici di flogosi, ANA, ENA, AMA, anti-DNA e FR negativi. Gli accessi in PS per dolore addominale si intensificano, anche se la sintomatologia svanisce miracolosamente con qualche pastiglia di cortisonico per os. Rosita diventa così un'ospite abituale del nostro ambulatorio; sempre con i suoi dolorini articolari e, negli ultimi tempi, con il dolore addominale diffuso che non le offre tregua e che sembra essere ormai il suo problema principale. Le consulenze chirurgiche non risultano mai contributive così come il peregrinare per qualificati Centri Nazionali.

Rosita è deceduta in chirurgia pediatrica all'età di 8 anni per complicanze infettive polmonari dopo intervento per peritonite diffusa.

Andrea (nome di fantasia), fratello maggiore, già in epoca neonatale presenta splenomegalia. All'età di 3 anni viene ricoverato per febbre elevata persistente con convulsioni febbrili, linfadenopatia generalizzata, epatosplenomegalia, ipertransaminasemia, anemia emolitica, e quindi dimesso con diagnosi di infezione da EBV. All'età di 5 anni segue un nuovo ricovero per coxalgia bilaterale e "artrite del gomito dx", transaminasi sempre elevate, pattern autoimmune: ANA, ENA, AMA, anti-DNA e FR negativi. All'età di 6 anni, per il persistente riscontro di leucocitosi neutrofila, aumento notevole di VES e PCR, viene sottoposto ad agoaspirato midollare per escludere un'emopatia maligna, viene eseguita inoltre una TAC del torace, risultata negativa. Segue un nuovo ricovero all'età di 11 anni per sindrome nefrosica; sottoposto a biopsia renale, viene posta diagnosi istologica di "glomerulo sclerosi focale e segmentale" e inizia una terapia con prednisone. Esegue, in corso di terapia steroidea, un test d'induzione dell'apoptosi presso il Servizio di Immunologia Clinica dell'Istituto Nazionale per la ricerca sul cancro di Genova che dà il seguente esito: "L'induzione di apoptosi (cellule Annexin V-positive) tramite anticorpo monoclonale contro il CD95 è risultato nella norma". Dopo due anni di terapia steroidea si assiste a remissione completa del quadro renale e dell'epatite. Sospende pertanto il prednisone. All'età di 16 anni vi è un nuovo ricovero per comparsa di dolori pelvici a andamento ciclico (ogni 3 mesi circa) e coxalgia dx con deficit funzionale dell'arto inferiore dx ed ipotrofia della

muscolatura delle cosce; compaiono successivamente dolori alla caviglia sx, al ginocchio sx con tumefazione articolare. Gli indici di flogosi si mantengono sempre elevati così come, in maniera più modesta, le transaminasi. Pratica RMN che mostra: “cartilagini diartrodali dei distretti femoro-tibiale e femoro-rotuleo assottigliate, assenti a livello dei condili della troclea femorale, con esposizione del profilo articolare. Superficie articolare dei condili deformata per la presenza di numerose encoche, variabili per dimensioni e forma”. Viene posta diagnosi di **Displasia Epifisaria Multipla**.

A questo punto si decide di effettuare l'analisi genetica familiare, eseguita presso il laboratorio di Immunologia del Dipartimento di Scienze Mediche di Novara con conferma della diagnosi di ALPS: **sindrome linfoproliferativa autoimmune a trasmissione materna** (la percentuale di linfociti T-resistenti al FAS risultava essere superiore alla norma nel probando e nella madre; nella norma nel padre).

Andrea ha oggi 26 anni. Tutto sommato sta bene. Presenta impaccio articolare e ha dolore. Segue un follow-up periodico presso la Cattedra di Reumatologia dell'Università di Milano, ha una sorella più piccola fortunatamente sana. Rosita che probabilmente era affetta anch'ella da ALPS avrebbe avuto oggi 23 anni.

Andrea è un giovane sveglio che ama la vita e progetta il suo futuro anche se è costretto a confrontarsi tutti i giorni con le sue difficoltà. Io rimango l'amico di famiglia, il pediatra che ha avuto la ventura di imbattersi, agli inizi della sua attività professionale in una diagnosi difficile, una malattia rara, poco nota ancora oggi. Spesso mi chiedo, non senza un velo di rimpianto, forse di rabbia, se oggi fosse stato possibile evitare che quell'esile fiore di nome Rosita appassisse appena sbocciato.

DISCUSSIONE

La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), descritta per la prima volta da Canale e Smith, è una malattia genetica in cui un difetto di attivazione dell'apoptosi conduce alla mancata delezione di cloni di linfociti T, da cui derivano una proliferazione linfocitaria eccessiva con accumulo negli organi linfoidi secondari e la comparsa di manifestazioni autoimmuni, soprattutto ematologiche¹. La trasmissione è di tipo autosomica dominante a penetranza incompleta². L'ALPS viene diagnosticata in base alla presenza simultanea dei seguenti 4 criteri:

- presenza di linfoproliferazione cronica non neoplastica (epato-splenomegalia e/o linfadenopatia);
- presenza di manifestazioni autoimmuni e/o di marcatori di laboratorio di autoimmunità;—
- deficit di apoptosi linfocitaria FAS mediata (sopravvivenza T-cellulare relativa 82% in due test indipendenti);
- espansione dei linfociti T doppi negativi (CD4-CD8- >1% dei linfociti TCR circolanti)³

La malattia esordisce in età pediatrica; spesso i primi sintomi compaiono in epoca prescolare, ma il quadro clinico completo può evidenziarsi in tempi successivi. L'eccessiva sopravvi-

venza linfocitaria è alla base dell'invasione degli organi linfatici secondari, caratteristica di questi pazienti, che si manifesta con un quadro di epatosplenomegalia e/o linfadenopatia persistente, coinvolgente più frequentemente le stazioni laterocervicali e inguinali⁴. Per quanto riguarda le manifestazioni autoimmuni, si tratta per lo più di citopenie (anemia emolitica e/o trombocitopenia e/o neutropenia), frequenti rash cutanei, talora vasculite, glomerulonefrite, epatite autoimmune di tipo 2.

Possono essere presenti episodi febbrili ricorrenti che non regrediscono se non con terapia steroidea. Molti pazienti presentano PTT allungato per la presenza di anticorpi anticardiolipina e antifosfolipidi⁵. L'ALPS può essere sospettata quando si osserva l'associazione tra manifestazioni autoimmuni e linfomegalia o splenomegalia, specie se nel soggetto sono presenti alti livelli di immunoglobuline. In questi pazienti occorre ricercare l'eventuale espansione di linfociti T doppi negativi ($\alpha\beta$, CD4-, CD8-) e valutare l'apoptosi indotta da attivazione del FAS mediante specifico test di sopravvivenza cellulare⁶. Successivamente verranno condotte le indagini molecolari. La corretta diagnosi permette di inquadrare meglio la malattia, non solo dal punto di vista patogenetico, ma anche prognostico-terapeutico. Il trattamento dei casi di maggiore severità prevede l'utilizzo di glucocorticoidi, farmaci citotossici quali metotrexate, 6-mercaptopurina o citosina arabinoside e con le immunoglobuline per via endovenosa consente di ottenere un transitorio miglioramento clinico della sindrome linfoproliferativa e delle manifestazioni autoimmuni. Il trattamento con Fansidar, un'associazione di due farmaci classificati come antifolati rappresentati più precisamente da sulfadossina e pirimetamina, ha determinato un progressivo miglioramento clinico con regressione della linfadenopatia e normalizzazione della conta leucocitaria⁷. La splenectomia rappresenta la scelta di elezione in caso di ipersplenismo. Infine nei casi refrattari a ogni trattamento farmacologico, si può ricorrere al trapianto di midollo osseo allogenico, il quale ha consentito di ottenere in alcuni pazienti una correzione del deficit funzionale di FAS e la scomparsa delle manifestazioni cliniche e biologiche dell'ALPS⁸.

La storia di una malattia rara diagnosticata, nel caso descritto, quando ormai era troppo tardi, su un fratello ugualmente affetto. È rimasta indimenticabile sia per l'esito infausto, sia per la storia clinica contrassegnata da un numero infinito di visite, ognuna legata a segni e sintomi diversi. Quella figura in controluce, in fondo al corridoio d'ingresso dell'ospedale resterà impressa, in maniera indelebile, nella mia mente. Non mi è possibile riuscire a dimenticare quella giovane mamma che si presentava puntualmente una o due volte alla settimana con due bimbi per mano, un maschietto e una femminuccia. Bruno con gli occhi chiari Andrea, capelli chiari e occhi azzurri Rosita, un angioletto, diafana ma forte e perentoria con la sua vocina implorante: "dottore, mi sono stancata di venire sempre in ospedale, mi faccia guarire per favore". Anche sua madre, ansiosa e stanca desiderava sapere perché Andrea e Rosita si ammalassero così spesso.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

- Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J Pediatr* 1967;70:891-9.
- Randall DL, Reiquam CW, Githens JH, Robinson A. Familial myeloproliferative disease. A new syndrome closely simulating myelogenous leukemia in childhood. *Am J Dis Child* 1965;110:479-500.
- Siegel RM, Frederiksen JK, Zacharias DA, et al. Fas preassociation required for apoptosis signaling and dominant inhibition by pathogenic mutations. *Science* 2000;288:2354-7.
- Puck JM, Straus SE, Le Deist F, Rieux-Laucat R, Fischer A. Inherited disorders with autoimmunity and defective lymphocyte regulation. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. *Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach*. Oxford: Oxford University Press 1999: 339-52.
- Kwon XW, Procte J, Dale JK, Straus SE, Stroncek DF. Neutrophil and platelet antibodies in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Vox Sang* 2003;85:307-12.
- Bleesing JJ, Brown MR, Straus SE, et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2001;98:2466-73.
- Van der Werff Ten Bosch J, Schotte P, Ferster A, et al. Reversion of autoimmune lymphoproliferative syndrome with an antimalarial drug: preliminary results of a clinical cohort study and molecular observations. *Br J Haematol* 2002;117:176-88.
- Benkerrou M, Le Deist F, de Villartay JP, et al. Correction of Fas (CD95) deficiency by haploidentical bone marrow transplantation. *Eur J Immunol* 1997;27:2043-7.