

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Piastrinopenia cronica multiresistente in bambina con sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS). Efficacia della ciclofosfamide

E. Barth, M. Rabusin G.A. Zanazzo, P. Tamaro

*Centro di emato-oncologia pediatrica, IRCSS Burlo Garofolo,
Trieste*

*Chronic severe multi-drug resistant thrombocytopenia in a
girl with lymphoproliferative autoimmune syndrome (ALPS).
Efficacy of Cyclophosphamide*

Keywords: ALPS Canale-Schmidt syndrome, apoptosi, trombocitopenia, ciclofosfamide

IL CASO

Chiara è una bambina di 12 anni affetta da sindrome linfoproliferativa autoimmune per difetto di apoptosi Fas-indotta (ALPS o sindrome di Canale-Schmidt), con manifestazioni prevalentemente ematologiche.

La malattia esordì clinicamente quando Chiara aveva 7 anni con febbre, poliartrite, nefrite, porpora vasculitica agli arti inferiori e diarrea emorragica: erano presenti anemia emolitica autoimmune (Hb 5.3 g/dl), piastrinopenia (55.000 plt/mm³), ipergammaglobulinemia policlonale (IgG 5900 mg/dl, IgA 592 mg/dl), linfocitosi (8.380 linfociti/mm³) ed importante splenomegalia, quest'ultima presente dal primo anno di vita. L'aspirato midollare e la biopsia ossea eseguiti in quell'occasione mostrarono un'ipoplasia senza specifiche alterazioni, mentre la biopsia renale mostrò un quadro di glomerulopatia mesangio-proliferativa focale. Si trattava dunque di un quadro di immunoproliferazione associata a diverse manifestazioni autoimmuni: si richiese la tipizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie, che dimostrò un'elevata percentuale (17.4%) di linfociti T "doppi negativi" (CD3+ CD4- CD8-). Questo dato, supportato dal quadro clinico, fece sospettare la diagnosi di ALPS, o sindrome di Canale-Schmidt, una condizione autosomica dominante linfoproliferativa non tumorale, legata alla inefficacia della apoptosi Fas-indotta, cioè alla insufficiente rimozione dei linfociti attivati in seguito a stimoli anche banali (infezione), e alla persistenza degli anticorpi (Ig, autoanticorpi) da questi prodotti. La diagnosi viene confermata dal riscontro di una riduzione dell'apoptosi Fas-indotta (vedi fig. 1: sulle ascisse viene indicata la concentrazione dell'anticorpo CH11 utilizzato per stimolare il recettore FA; sulle ordinate la percentuale di cellule apoptotiche, identificate dal legame dell'annessina V).

Il padre di Chiara ed altri familiari del ramo paterno erano stati splenectomizzati in gioventù per un quadro clinico simile; si decise di procedere empiricamente sulla base della storia familiare, sottoponendo la bambina ad un intervento di splenectomia: si ottenne un rapido e netto miglioramento del quadro clinico con risoluzione delle manifestazioni ematologiche e nefrologiche; persistevano invece l'ipergammaglobulinemia e la linfocitosi, indici della disregolazione immunologica di base.

A distanza di 3 anni dalla splenectomia, nell'ottobre 1999, comparvero petecchie agli arti inferiori e gengivorragia persistente associate a piastrinopenia severa (2000 plt/ml) non preceduta da alcun episodio infettivo o da assunzione di farmaci. Tale manifestazione ematologica si rivelò scarsamente responsiva al trattamento con immunoglobuline e.v. ad alte dosi e con steroidi sia a dosaggio standard che in boli. Visti gli scarsi risultati ottenuti con le terapie fino a quel momento adottate e gli effetti collaterali legati alla terapia steroidea, soprattutto in considerazione della delicata fase di sviluppo della bambina (peso superiore al 75° centile, velocità di crescita inferiore al 3° centile, osteoporosi), si adottarono trattamenti immunosoppressivi maggiori con fludarabina e con ciclosporina orale che, anche se ben tollerati, non si dimostrarono efficaci.

IL PROBLEMA

La piccola, ormai in età puberale, a causa dei trattamenti ricevuti, peraltro apparentemente inefficaci, mostrava una velocità di crescita <3° centile, un peso >15° centile, una importata osteoporosi. Né la fludarabina, né la ciclosporina si dimostrarono efficaci: anzi ricomparvero dopo anni la artrite e la urticaria vasculitica; si rilevò la comparsa di anticorpi anti-nucleo e anti-DNA e un calo del C3: una costellazione laboratoristica che ricordava il LES.

LA SOLUZIONE

Fu anche per questo che si decise un trattamento con ciclofosfamide in boli, con una remissione dei sintomi clinici e una progressiva risalita delle piastrine su valori intorno alle 400.000 plt/mmc

IL CONTRIBUTO

Il caso, una sindrome autoimmune familiare autosomica dominante, con produzione di linfociti e anticorpi per mancato controllo da parte del recettore linfocitario Fas-ligando, è di per se istruttivo, anche per la comprensione della complessità patogenetica del fenomeno autoimmunitario. L'evoluzione verso il LES non sorprende, dato che il difetto dell'apoptosi mediata dal recettore Fas è il principale modello animale

(nel topo) di questa malattia. Anzi, si pensa che un difetto dell'apoptosi (o più probabilmente della clearance delle cellule apoptotiche) abbia un ruolo nella patogenesi del LES umano. Infatti la maggior parte degli anticorpi tipici del LES sono rivolti proprio verso antigeni che si formano in seguito alla degradazione di costituenti del nucleo cellulare durante l'apoptosi. La comparsa di segni suggestivi di LES nella bambina (anticorpi anti-DNA, calo del complemento) ha in quest'ottica una lettura maggiormente istruttiva. E' anche istruttivo il fatto che una piastrinopenia così severa, che non aveva risposto a nessuno dei trattamenti classici anche ai dosaggi più alti e anche in bolo, abbia invece risposto molto bene a un trattamento con indicazioni specifiche per una particolare malattia autoimmune, il LES, a sua volta caratterizzata da una costellazione laboratoristica abbastanza tipica, simile a quella verso la quale stava virando la nostra paziente.

L'efficacia della ciclofosfamide in una condizione simile era d'altra parte già stata segnalata alcuni anni or sono dal gruppo francese di Alain Fischer (Lancet 1996;348:719).

Dal punto di vista eziologico riteniamo che la ricaduta della piastrinopenia possa essere attribuita alla ridotta apoptosi Fas-indotta, difetto non modificato dalla splenectomia. E' da rilevare, in tal senso, come in occasione degli ultimi ricoveri non siano più state evidenziate né l'ipergammaglobulinemia né la linfocitosi, markers di malattia: è possibile che la terapia immunosoppressiva con ciclofosfamide abbia modificato tali parametri o che Chiara, crescendo, stia andando incontro ad una risoluzione spontanea della sua malattia, così come descritto in letteratura.