

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO A AUTOIMUNE

Vera RODRIGUES, Marta CONDE, António FIGUEIREDO,
Júlia VASCONCELOS, Alexandra DIAS

RESUMO

A Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) é um defeito na apoptose dos linfócitos, com linfoproliferação crónica não maligna, linfadenomegalias e/ou esplenomegalia. São descritos os casos clínicos de dois rapazes de sete e 14 anos. O primeiro inicia aos três anos, febre, bicitopénia e linfadenopatias generalizadas e histologia ganglionar com hiperplasia folicular reactiva e hiperplasia paracortical. Reinternamento aos seis anos por herpes zoster e quadro clínico semelhante. Aumento dos níveis circulantes de IL-10 e uma tendência de aumento de Fas-L no plasma e soro.

O segundo caso refere-se a um rapaz internado aos 13 anos por celulite da coxa e região glútea, anemia e neutropenia. Linfócitos T $\alpha\beta$ +CD4-CD8- 3,1%. Biópsia ganglionar com hiperplasia paracortical. Ambas as crianças medicadas com micofenolato de mofetil com boa resposta.

A ALPS é uma entidade diagnóstica subestimada que deve ser considerada perante linfoproliferação não maligna, autoimunidade e expansão anormal da população α/β CD3+CD4-CD8- (double-negative T cells >1%).

SUMMARY

AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME

The Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) is an impairment of lymphocyte apoptosis expressed by generalized non-malignant lymphoproliferation, lymphadenopathy and/or splenomegaly.

This article describes a seven and 14 year old males. The first one was admitted at 3 years of age with fever, bicytopenia and generalized lymphadenopathy. Hystopathological analysis of lymph nodes showed reactive follicular hyperplasia and marked paracortical expansion. He was readmitted three years later presenting herpes zoster and similar clinical features. High levels of IL-10 and increasing tendency of Fas-L in plasma and serum.

The second child was admitted at 13 years of age presenting thigh and gluteus cellulitis, anemia and neutropenia. T lymphocytes $\alpha\beta$ +CD4-CD8- 3,1%. Hystopathological analysis of lymph nodes showed marked paracortical hyperplasia.

Both children are treated with mycophenolate mofetil with good response.

ALPS is an underestimated entity that must be considered in non malign lymphoproliferation, autoimmunity and expansion of an unusual population of α/β CD3+CD4-CD8- (double-negative T cells >1%).

V.R., M.C., A.F., J.V., A.D.:
Serviço de Pediatria. Hospital
Fernando Fonseca. Amadora-
Sintra. Portugal.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

A Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS – *Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*) define-se por um defeito na apoptose dos linfócitos e caracteriza-se por adenopatias crônicas não malignas e/ou esplenomegalia associadas a expansão anormal de um grupo raro de linfócitos T no sangue periférico e tecidos¹⁻⁵. Estas células T expressam receptores T α/β (TCR α/β^+), mas não expressam correceptores CD4 ou CD8 (CD4⁻CD8⁺)^{1,5}, pelo que são definidas como células duplamente negativas (*double negative* - DNT)^{1-3,5,6}. Está associado principalmente a mutações no gene codificador do Fas, CD95 ou TNFRSF6^{1-3, 5-8}. Apresentam-se dois casos clínicos exemplificativos desta patologia.

CASOS CLÍNICOS

Primeiro caso

Rapaz de sete anos, caucasiano, com atraso ligeiro do desenvolvimento psicomotor, antecedentes familiares e história pregressa irrelevantes. Internado aos três anos de idade por febre com três dias de evolução, adenopatias generalizadas (as maiores axilares com cerca de 4 cm de diâmetro) e bicitopenia (leucócitos 2700/ μ L, neutrófilos 400/ mm^3 e plaquetas 74000/ μ L); sem hepatoesplenomegalia. Analiticamente, de referir ainda hemoglobina 11 g/dL, velocidade de sedimentação (VS) 35 mm/h, serologia positiva para vírus herpes humano 6 (VHH6) (IgM⁺IgG⁺ 1/640). Restantes serologias e exames culturais negativos. A avaliação imunitária mostrou hipogamaglobulinemia ligeira com populações linfocitárias normais. C3, C4, CH50, *burst* oxidativo, fagocitose e ECA normais. Ecografia abdominal sem alterações. Realizou biópsia óssea que revelou medula óssea ligeiramente hipocelular, sem fibrose ou granulomas, reactiva. O estudo histopatológico dos gânglios linfáticos mostrou hiperplasia folicular e hiperplasia paracortical



Fig. 1 - Adenopatias axilares em contexto de Herpes zoster.

reactiva. Alta após recuperação parcial das citopenias mantendo anemia (hemoglobina 8,7 g/dL, neutrófilos 742/ mm^3 e plaquetas 139000/ μ L). Reinternado aos seis anos por febre e Herpes zoster (Figura 1).

Apresentava adenomegalias axilares (com cerca de 4 cm diâmetro) e bicitopenia (hemoglobina 11,4 g/dL, leucócitos 3000/ μ L, neutrófilos 500/ mm^3 e plaquetas 7000/ μ L). Da avaliação: teste de Coombs Directo (TCD)⁺⁺⁺ (IgG), Ac anti-plaquetários⁺, Anticorpos anti-nucleares (ANA), anti-dsDNA, SSA, SSB e Sm negativos, IgG aumentada (1740 mg/dL) e restantes imunoglobulinas normais. No estudo das populações linfocitárias havia a realçar linfócitos T CD3⁺CD4⁻CD8⁻ de 6,5% nos linfócitos T, tendo o estudo da apoptose in vitro sido inconclusiva. Biópsias óssea e ganglionar com resultados sobreponíveis. Cumpriu terapêutica com aciclovir, piperacilina, tazobactam e ampicacina, concentrado plaquetário, GCSF (5 μ /Kg) e imunoglobulina endovenosa (2 g/Kg) com resposta parcial (plaquetas 90000/ μ L, neutrófilos 2200/ mm^3). Duas semanas depois verificou-se agravamento: hemoglobina 9,1 g/dL, neutrófilos 1300/ mm^3 e plaquetas 22000/ μ L. Foi iniciada prednisolona, 2 mg/Kg/dia e repetiu imunoglobulina com bons resultados. Feita redução progressiva do corticóide com estabilidade dos valores hematológicos. Por apresentar uma velocidade de crescimento reduzida e um atraso importante na idade óssea, suspendeu a corticoterapia com nova recidiva. Actualmente está clinicamente estável medicado com micofenolato de mofetil (600 mg/m² 12/12h). Estudo genético para mutações Fas negativo; a quantificação dos níveis de IL-10 e Fas-L no plasma e soro revelou aumento dos níveis circulantes de IL-10 e nível de Fas-L no limite superior da normalidade, sugestivo do diagnóstico de ALPS.

Segundo Caso

Rapaz de 14 anos, natural de Cabo Verde, internado aos 13 anos por celulite da coxa e região glútea, adenopatias inguinais exuberantes bilaterais (44 mm) e hepatoesplenomegalia (4 cm). Antecedentes familiares irrelevantes. Evolução estatura-ponderal no percentil três e diversas hospitalizações em provável relação com esclarecimento de adenopatias inguinais. Analiticamente com anemia moderada (hemoglobina 7 g/dL) normocítica hipocrômica regenerativa (reticulócitos - 280.000/ μ L), neutropenia grave (neutrófilos 200/ mm^3), leucócitos 5700/ μ L, haptoglobina baixa (<7,12 mg/dL), TCD positivo (IgG⁴⁺, C3d⁴⁺), ANA, anti-DNA e ANCA negativos. Hemoglobina S 40%. Serologias e exames culturais negativos. Teste de tuberculina: anérgico. Do estudo imunitário a realçar: hipergamaglobulinemia (IgG 1820 mg/dL), linfócitos CD3 1208 células/ μ L (89%) e linfócitos T α/β CD4⁻CD8⁻ de 3,1%, maioritariamente CD45RA mas não HLA classe II (38%) ou CD57 (27%). C3, C4, CH50, *burst* oxidativo e estudo do rearranjo TCR normais. O

mielograma foi normal e o estudo histopatológico dos gânglios linfáticos mostrou hiperplasia paracortical. À data da alta destacava-se baço palpável 3 cm abaixo da grelha costal e adenomegalias inguinais ainda exuberantes. Analiticamente, hemoglobina 8,4 g/dL, leucócitos 2400/ μ L, neutrófilos 400/ mm^3 e plaquetas 155000/ μ L. Introduziu-se prednisolona, 2 mg/Kg/dia, com rápida regressão dos gânglios linfáticos, da esplenomegalia e normalização dos valores hematológicos. Após dois meses de tratamento, mantinha-se assintomático (prednisolona - 1 mg/Kg/dia). Por má aderência ao tratamento suspendeu ao fim de seis meses com recidiva das citopenias. Iniciou micofenolato de mofetil com excelente resposta, actualmente sem citopenias. Pesquisa de mutação de Fas negativa: aumento dos níveis circulantes de IL-10 e Fas-L no plasma e soro, sugestiva do diagnóstico de ALPS.

DISCUSSÃO

O Síndrome Linfoproliferativo Autoimune foi descrito inicialmente em 1967^{3,6}, sendo considerado uma doença da homeostasia linfocitária causada por defeitos na via apoptótica do Fas/CD95^{2,5}. A definição restrita de caso de ALPS inclui acumulação de linfócitos, expansão de células DNT e apoptose linfocitária *in vitro* anormal^{1,3}, frequentemente associado a fenómenos autoimunes^{1,3}. Pode ser classificado de acordo com a mutação genética subjacente¹⁻⁵ (Quadro 1).

A correlação directa entre o genótipo Fas e o fenótipo é bastante complexo^{1,4}, com penetrância e expressividade variáveis^{1,3,4}. Os casos descritos não apresentavam mutação do gene Fas, pelo que as restantes mutações já conhecidas estão a ser investigadas.

A doença ocorre em ambos os sexos¹, com ligeiro predomínio do sexo masculino³, e sem predomínio de raças¹. Clinicamente apresenta-se na infância, com idade média de aparecimento de 24 meses, variando desde os primeiros dias de vida até aos 15 anos^{3,4}, com adenopatias persistentes e/ou esplenomegalia⁴ e doença autoimune, em particular hematológica⁴.

A linfoproliferação é a manifestação clínica mais dramática e consistente¹. As adenomegalias estão presentes em virtualmente todos os doentes, embora as dimensões possam variar¹; são tipicamente indolores e generalizadas, envolvendo especialmente as regiões cervical e axilar^{4,6}, como no primeiro caso descrito. A esplenomegalia,

moderada a maciça, está quase sempre presente antes dos cinco anos de idade, persistindo com dimensões flutuando ao longo do tempo¹. As dimensões dos gânglios linfáticos e baço permanecem relativamente estáveis, podendo inclusivamente diminuir com a idade⁴.

Cerca de 80% dos doentes apresentam anticorpos detectáveis, mais frequentemente anticorpos anticardiolipina ou antieritrocitários⁴ e cerca de metade destas crianças têm doença autoimune⁴, sobretudo hematológica e mais frequentemente anemia hemolítica autoimune^{1,3,4}. O hiperesplenismo e alterações do metabolismo marcial também contribuem para a anemia¹. Nos casos descritos, constataram-se anemia autoimune, assim como neutropenia e trombocitopenia. A boa resposta aos corticóides nos casos apresentados apoia a etiologia autoimune.

Do ponto de vista imunitário, os doentes com ALPS têm linfocitose de células T e B, que pode atingir cinco vezes o valor normal^{1,4}. As células TCR α/β^+ CD4⁺ CD8⁻, normalmente presentes numa proporção inferior a 1%, podem, nos doentes com ALPS, atingir valores de 5 a 40%^{1,4}. Estas células, expressam CD45RA⁺, CD45RO⁻, CD57⁺, assim como antígenos HLA-DR, classe II^{1,3,4}. Este aumento de CD45RA⁺ ocorreu também no segundo caso. Verifica-se também diminuição da libertação de citocinas TH₁, IL-12, IL-2 e IFN- γ e níveis aumentados de IL-4, IL-5 e IL-10, como verificado nos casos apresentados, e citocinas TH₂, aparentemente responsáveis pelas características autoimunes do ALPS^{1,3,4}.

O estudo histopatológico dos gânglios linfáticos mostra arquitectura preservada, hiperplasia folicular reactiva exuberante e expansão paracortical marcada com células plasmáticas e imunoblastos^{1,3,4}, como nestes dois casos. A característica mais marcante na histologia linfóide é a grande proporção de células TCR α/β^+ CD4⁺ CD8⁻^{1,4}.

A terapêutica visa primariamente o controlo das manifestações autoimunes³. Perante doença autoimune grave um ciclo de corticóides pode ajudar a controlar a doença (metilprednisolona 5-30 mg/Kg/dia, endovenosa, seguido de prednisolona, oral, 1-2 mg/Kg/dia, durante alguns meses)⁴. A imunoglobulina endovenosa pode ser utilizada, 1-2 g/Kg para tratamento de episódios de hemólise e trombocitopenia autoimunes e o G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*) para a neutropenia (1-2 μ g/Kg, subcutâneo, uma dose diária ou três vezes por semana^{1,4}). A longo prazo, pode ser utilizado o

Quadro 1 - Classificação genotípica do ALPS

| Tipo de ALPS | Proteína mutada | |
|-----------------------|-----------------|--|
| Ia | TNFRSF6 | Fas, apoptose no receptor <i>major</i> linfocitário |
| Ia (mutação somática) | TNFRSF6 | Igual a Ia |
| Ib | TNFRSF6 | Ligando Fas |
| II | CASP10, CASP8 | Caspase-10, caspase-8, protease intracelular na cascada apoptótica |
| III | Desconhecida | Desconhecida |

ALPS – Síndrome linfoproliferativo autoimune

micofenolato de mofetil, 600 mg/m²/dose, duas tomas diárias, oral⁴. Perante uma doença autoimune refractária, podem ser necessários outros fármacos imunossuppressores. A esplenectomia é por vezes necessária para controlar o hiperesplenismo^{1,3,4,6}.

Embora a linfoproliferação seja inicialmente benigna, cerca de 10% dos doentes com ALPS do tipo Ia desenvolvem linfoma⁴, quase exclusivamente de células B^{1,4}. O risco de linfoma de Hodgkin e não Hodgkin pode estar aumentado até cerca de 51 vezes^{1,3,4,6}. O risco destas neoplasias verifica-se ao longo de toda a vida³, justificando a importância de um seguimento⁴. Os familiares das crianças afectadas devem ter um acompanhamento clínico adequado pelo risco aumentado de linfoma^{1,4}.

A evolução de um doente com ALPS é variável, mas frequentemente melhora ao longo dos anos⁴ e a esperança média de vida sobrepõe-se à restante população¹. A recorrência dos episódios autoimunes e a sua gravidade tendem a reduzir com a idade^{1,2}. Nos casos descritos a boa resposta à terapêutica pode sugerir uma boa evolução.

CONCLUSÃO

Trata-se seguramente de uma entidade diagnóstica subestimada, sem registo de casos publicados em Portugal até à data. Estão descritos actualmente mais de 200 casos a nível mundial¹, incluindo as principais séries com cerca de 26 a 31 doentes^{10,11}. É uma doença controlada com imunossupressão, mas que exige um acompanhamento ao longo de toda a vida do doente e da sua família. Deve ser sempre considerada em caso de linfoproliferação não maligna, autoimunidade e expansão da população DNT > 1%.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Adriana Albuquerque e Ana Espada de Sousa, do Serviço de Imunologia do Hospital de Santa Maria.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. HANS D. OCHS, CIES, JENNIFER M. PUCK: Primary Immunodeficiency Diseases - A molecular and genetic approach. Second Edition ed. New York: Oxford University Press 2007
2. CAMPAGNOLI MF, GARBARINI L, QUARELLO P et al: The broad spectrum of autoimmune lymphoproliferative disease: molecular bases, clinical features and long-term follow-up in 31 patients. *Haematologica* 2006;91(4):538-41
3. OLIVEIRA, JB, FLEISHER T: Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(6):497-503
4. SU, HC, LENARDO MJ: Genetic defects of apoptosis and primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(2):329-51, ix
5. CERUTTI, E, CAMPAGNOLI MF, FERRETTI M et al: Co-inherited mutations of Fas and caspase-10 in development of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *BMC Immunol* 2007;8:28.
6. DRAGANA, JM, DIMITRIJE BC, SRDA JJ, LIDIJA DB, NADA KR, NADA KK: Rapid regression of lymphadenopathy upon rapamycin treatment in a child with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009
7. RIEUX-LAUCAT F: Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an inherited or a somatic defect of apoptosis. *Med Sci (Paris)* 2006;22(6-7):645-50
8. [HTTP://RESEARCH.NHGRI.NIH.GOV/ALPS/](http://RESEARCH.NHGRI.NIH.GOV/ALPS/). In: National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Medical and Genetic Description of ALPS. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: a Disorder of Apoptosis. HYPERLINK "<http://www.niaid.nih.gov/topics/alps/research/pages/description.aspx>" www.niaid.nih.gov/topics/alps/research/pages/description.aspx 2009 (Acedido em Julho 2010)
9. SALAHUDDIN, SZ, ABLASHI DV, MARKHAM PD et al.: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* 1986;234(4776):596-601
10. SNELLER, MC, DALE JK, STRAUS SE: Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(4):417-21
11. BLEESING, JJ, BROWN MR, STRAUS SE et al: Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2001;98(8):2466-73