



ARTÍCULO ESPECIAL

## Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune

C. Garrido Colino\*

Sección Onco-Hematología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 10 de marzo de 2013; aceptado el 6 de junio de 2013

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2013

### PALABRAS CLAVE

Síndrome linfoproliferativo autoinmune;  
Citopenias recurrentes;  
Gen FAS;  
Linfadenopatías crónicas

### KEYWORDS

Autoimmune lymphoproliferative syndrome;  
Cytopenias;  
FAS;  
Chronic non-malignant lymphadenopathy

**Resumen** Esta revisión tiene como objetivo discutir los recientes avances en el conocimiento, diagnóstico y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS).

El ALPS consiste en una alteración en la homeostasis de los linfocitos debida a un fallo en la apoptosis. Las manifestaciones clínicas en la infancia son las citopenias recurrentes, la linfoproliferación crónica no maligna y complicaciones autoinmunes. Los recientes descubrimientos en la biología y genética de esta afección permiten un mejor conocimiento de la misma, que se traduce en cambios en los algoritmos diagnósticos y de tratamiento, con la aparición de nuevos inmunosupresores que han demostrado una mejoría en la calidad de vida de muchos pacientes. © 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Advances in the knowledge and management of autoimmune lymphoproliferative syndrome

**Abstract** Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) represents a failure of apoptotic mechanisms to maintain lymphocyte homeostasis. ALPS often manifest in childhood with cytopenias, chronic non-malignant lymphoproliferation and autoimmune complications. A number of new insights have improved the understanding of the genetics and biology of ALPS. The treatment of the disease has changed and mycophenolate mofetil and sirolimus have been demonstrated to have marked activity against the disease, improving quality of life for many patients. These will be discussed in this review.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS) es una alteración de la apoptosis que afecta la supervivencia global de los linfocitos. Se describió por primera vez en los años noventa<sup>1</sup> y desde su descubrimiento muchos avances

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cgarridoc@salud.madrid.org](mailto:cgarridoc@salud.madrid.org)

**Tabla 1** Cambios en la nomenclatura del ALPS y afecciones relacionadas

	Nomenclatura actual	Gen	Definición
<i>Nomenclatura previa</i>			
ALPS tipo 0	ALPS-FAS	FAS	Criterios diagnósticos de ALPS + mutación germinal homocigota en el gen FAS
ALPS tipo Ia	ALPS-FAS	FAS	Criterios diagnósticos de ALPS + mutación germinal heterocigota en FAS
ALPS tipo Im	ALPS-sFAS	FAS	Criterios diagnósticos de ALPS + mutación somática en FAS
ALPS tipo Ib	ALPS-FASLG	FASLG	Criterios diagnósticos de ALPS + mutación somática en FAS
ALPS tipo IIa	ALPS-CASP10	CASP10	Criterios diagnósticos de ALPS + mutación somática en FAS
ALPS tipo III	ALPS-U	Desconocido	Criterios diagnósticos de ALPS + mutación germinal en el Fas ligando Criterios diagnósticos de ALPS + mutación en caspasa 10 Criterios diagnósticos de ALPS, pero no se encuentra alteración genética
<i>Patologías relacionadas</i>			
ALPS tipo IIb	CEDS	CASP8	Pacientes con linfadenitis y/o esplenomegalia, infecciones recurrentes, aumento DNT y mutación germinal en caspasa 8
ALPS tipo Iv	RALD	NRAS	Pacientes con autoinmunidad, esplenomegalia y/o linfadenopatías, DNT normal o elevada y mutación somática en NRAS.
DALD	DALD	KRAS	Pacientes con autoinmunidad, esplenomegalia, linfadenopatías, DNT normal y mutación somática en KRAS
XLP1	XLP1	Desconocido SH2D1A	Pacientes con autoinmunidad, linfadenopatía y/o esplenomegalia y defecto en la apoptosis Pacientes con infección fulminante por virus de Epstein-Bar, hipogammaglobulinemia o linfoma

ALPS: síndrome linfoproliferativo autoinmune; CEDS: déficit de caspasa 8; DALD: enfermedad linfoproliferativa autoinmune de Dianzani; DNT: células T dobles negativas; FAS-LG: Fas-ligando; RALD, enfermedad autoinmune leucoproliferativa asociada a RAS; XLP1: síndrome linfoproliferativo ligado al X.

en el diagnóstico, el conocimiento de su fisiopatología y tratamiento han cambiado el conocimiento sobre esta entidad y mejorado la calidad de vida de los pacientes afectados. Este trabajo resume los principales avances científicos en esta afección.

## Fisiopatología y genética

El ALPS se define como un defecto en la vía de la apoptosis linfocitaria. En condiciones normales, los linfocitos T y B activados aumentan la expresión de Fas (CD95) y los linfocitos T activados incrementan la expresión de Fas ligando. Fas y Fas ligando interactúan activando el dominio asociado a Fas que pone en marcha la cascada de la caspasa que culmina en la degradación de ADN, proteólisis y apoptosis o muerte celular<sup>2,3</sup>. La apoptosis mediada por Fas es conocida como vía extrínseca de la apoptosis, existiendo una vía intrínseca que se activa por etiologías que producen estrés celular, disminuyendo la permeabilidad de la membrana mitocondrial y activando la apoptosis. Una apoptosis defectuosa conlleva linfoproliferación, alteraciones autoinmunes y cáncer<sup>4</sup>. En aproximadamente el 70% de los pacientes con ALPS se encuentra una mutación genética responsable. La mayoría (60-70%) son mutaciones del gen FAS en la línea germinal con herencia autosómica dominante, mientras que

en un 10% de los casos se trata de mutaciones somáticas del mismo gen. Es menos frecuente que la mutación esté en el Fas ligando (FAS-L) (< 1% de los pacientes) y en la caspasa 10 (2-3% de los casos). Hasta en un 20-30% no se identifica ninguna mutación genética<sup>2,5,6</sup>. En otoño del 2009, tras una reunión de expertos en ALPS y otros trastornos relacionados procedentes de Estados Unidos, Europa y Australia, el National Institute of Health (NIH) estableció una revisión de los criterios diagnósticos y la clasificación del ALPS con varias modificaciones que se resumen en la [tabla 1](#)<sup>5</sup>. Se suprime el uso de números cuando se clasifica el ALPS en función de los defectos genéticos encontrados. Los pacientes con mutaciones de FAS en la línea germinal en estado homocigoto y heterocigoto, que previamente se clasificaban como tipo 0 y Ia, respectivamente, se clasifican ahora conjuntamente como ALPS-FAS. Aquellos pacientes con mutación somática del FAS se clasificarán como ALPS-sFAS; cuando la mutación se encuentra en el FAS-L deben clasificarse como ALPS-FASLG y los pacientes con mutación de caspasa 10 se definen como ALPS-CASP10.

Aquellos casos en que no se encuentra ninguna mutación, conocidos previamente como tipo III se clasifican en la actualidad como ALPS-U (undetermined). Este grupo tiene manifestaciones clínicas similares a otros pacientes con ALPS, pero no se ha demostrado mayor incidencia de linfomas<sup>5</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4141833>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4141833>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)