

Evaluación interdisciplinaria en pacientes sospechosos de síndrome linfoproliferativo autoinmune

Interdisciplinary evaluation in patient suspects of autoimmune lymphoproliferative
syndrome

Marilyn Chaviano De León^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7918-9288>

Imilla Casado Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-0432-7943>

Yamelis Babys Silva Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0001-8674-6070>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rhematologia@infomed.sld.cu

Recibido: 22/10/2020

Aceptado: 25/02/2021

Al Director:

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA) es una enfermedad por inmunodeficiencia primaria que se caracteriza por una desregulación del sistema inmunológico. Como resultado se produce un desorden en la homeostasia de los linfocitos, causado genéticamente por mutaciones en genes involucrados en la vía apoptótica extracelular, como CAPS 10, FAS, FASL (ligando de FAS). Sin embargo, aproximadamente en un 20-30 % de los pacientes no se ha identificado ninguna mutación genética.⁽¹⁾

La proliferación en el SLPA se caracteriza fundamentalmente por la acumulación de células T CD3+CD4-CD8- TCRαβ+ (DNT) en sangre periférica y tejido linfoide.^(2,3) Las manifestaciones de proliferación linfoide son los hallazgos clínicos más frecuentes. La linfadenopatía y esplenomegalia se presentan en el 95 % y 90 % de los casos respectivamente, y la hepatomegalia

en 50 % de los casos.⁽⁴⁾ Esta linfoproliferación aparece en edad temprana y afecta sobre todo a cadenas cervicales, axilares e inguinales. El mediastino y el retroperitoneo también suelen estar afectados. En ocasiones, la linfoproliferación es masiva y compromete órganos vitales.⁽⁵⁾

La autoinmunidad se desarrolla en la mayoría, aunque no en todos los pacientes; no obstante, es manifestación inicial de SLPA en 28,4 % de los casos.^(6,7) Las citopenias autoinmunes constituyen la segunda manifestación en frecuencia, y dentro de ellas la anemia hemolítica autoinmune, la trombocitopenia inmune y la neutropenia autoinmune.^(1,2)

En estudio multicéntrico se demostró que casi la mitad de los niños remitidos con diagnóstico de síndrome de Evans Fisher tenían un SLPA, con más de 5 % de linfocitos T doblemente negativos TCR β ⁺ al realizar la citometría de flujo y un defecto de la apoptosis linfocítica.⁽⁶⁾

Para el diagnóstico de esta entidad se necesitan “criterios necesarios” como el aumento de la población doble negativa y la linfoproliferación (expresada como linfadenopatías, esplenomegalia, o ambas) de causa no infecciosa, no maligna, de al menos 6 meses de evolución. Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere además la presencia de un “criterio accesorio primario”, que puede ser el déficit de apoptosis linfocitaria comprobada “in vitro”, las mutaciones somáticas o germinales en los genes (FAS, FASL, CASP 10), o ambas.⁽⁷⁾

Cuando el paciente cumple los dos “criterios necesarios” y cualquiera de los criterios accesorios clasificados actualmente como secundarios, se considera como diagnóstico probable de SLPA. Entre estos se encuentran alguno de los siguientes marcadores elevados: sFAS-LG en plasma > 200 pg/mL, IL-10 > 20 pg/mL, Vitamina B12 > 1 500 ng/L, IL-18 > 500 pg/mL, una biopsia con hallazgos histológicos compatibles con ALPS, hipergammaglobulinemia, citopenias inmunes y una historia familiar de ALPS o linfoproliferación no maligna.⁽⁷⁾

El riesgo exacto de desarrollar procesos malignos en los pacientes con SLPA se desconoce, pero se describe entre el 10 y el 20 %, siendo el linfoma no Hodgkin el más frecuente y los pacientes con mutación dominante negativa del gen FAS, los de mayor riesgo.

Las adenopatías en los pacientes con SLPA, constituye un elemento de gran relevancia clínica a tener en cuenta, debido a la posibilidad de desarrollar un linfoma, hasta en el 30 % de los casos, de ahí que la vigilancia en estos pacientes sea fundamental. El seguimiento debe ser realizado utilizando técnicas clínicas e imagenológicas como la tomografía computarizada con emisión de positrones (PET-TC) de forma seriada cada 1-2 años.⁽²⁾

El síndrome linfoproliferativo autoinmune constituía una entidad subdiagnosticada hasta hace poco tiempo en nuestro medio. Con la introducción en el Instituto de Hematología e Inmunología de Cuba, de técnicas especializadas para su detección, se han podido identificar varios casos positivos a la presencia de este síndrome en pacientes con presentación inicial de citopenias periféricas, signos de inmunodeficiencia o con expresión de linfadenopatía y esplenomegalia.

Por tanto, es evidente la importancia que tiene para el hematólogo la posibilidad diagnóstica de este síndrome como entidad diferencial a tener en cuenta ante cualquiera de las formas de presentación antes expuestas, que pueden entorpecer el juicio clínico de no considerarlo en la práctica habitual de estudio en nuestros pacientes.

Este reto también impondría la necesidad de definir las señales de alarma desde las diferentes especialidades, que permitan identificar a los pacientes sospechosos de SLPA de modo homogéneo, y así enfrenar la evaluación conjunta.

Aún con el avance en el diagnóstico interdisciplinar de algunos casos de SLPA en el Instituto de Hematología e Inmunología, es importante que este enfoque y las acciones que de él deriven sean extendidos y socializados al resto del país.

Ante la variedad de síntomas clínicos que trascienden las competencias clásicamente identificadas de inmunólogos y hematólogos se requiere la interconsulta y hasta el análisis en colectivos multidisciplinarios en ocasiones, de manera que sean indicados los estudios necesarios antes del comienzo del tratamiento. Esta evaluación integral permitiría un diagnóstico oportuno, un manejo adecuado y la prevención de complicaciones en el síndrome linfoproliferativo autoinmune.

Referencias bibliográficas

1. Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F. Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016 Feb;50(1):55-63. DOI: <https://10.1007/s12016-015-8466-y>
2. Garrido Colino C. Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune. *An Pediatr (Barc)*. 2014 Feb;80(2):122.e1-7. Spanish. DOI: <https://10.1016/j.anpedi.2013.06.004>
3. Rieux-Laucat F, Magérus-Chatinet A, Neven B. The Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome with Defective FAS or FAS-Ligand Functions. *J Clin Immunol*. 2018 Jul;38(5):558-568. DOI: <https://10.1007/s10875-018-0523-x>
4. Rieux-Laucat F. What's up in the ALPS. *Curr Opin Immunol*. 2017 Dec;49:79-86. DOI: <https://10.1016/j.coi.2017.10.001>
5. Casado Hernández I. Inmunodeficiencias primarias y citopenias. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2019 [acceso 22/01/2020]; 35(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1070>
6. Lehman HK. Autoimmunity and Immune Dysregulation in Primary Immune Deficiency Disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015 Sep;15(9):53. DOI: <https://10.1007/s11882-015-0553-x>
7. Casado Hernández I, Marsán Suárez V, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C. Utilidad diagnóstica de la evaluación de linfocitos T CD4- CD8- tcr $\alpha\beta$ + en el síndrome linfoproliferativo autoinmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2017 [acceso 22/01/2020];Ene 22]; 33(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/536>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Marilyn Chaviano De León: seleccionó los artículos relevantes para la revisión. Realizó aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica del contenido científico y la aprobación final de la versión que va a publicarse.

Imilla Casado Hernández: realizó aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador, la revisión crítica del contenido científico y la aprobación final de la versión que va a publicarse.

Yamelis Babys Silva Cruz: seleccionó los artículos relevantes para la revisión. Hizo aportaciones importantes a la concepción del artículo, la redacción del borrador y la aprobación final de la versión que va a publicarse.