

Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny – mało znana choroba o różnych obliczach

Autoimmune lymphoproliferative syndrome – a little known disease with different faces

KATARZYNA NAPIÓRKOWSKA-BARAN¹, SYLWIA KOŁTAN², PATRYCJA COBLEWSKA³, OLIVIA ABRAMCZYK³,
MARTA TYKWIŃSKA¹, EWA ALSKA¹, NATALIA BĄKOWSKA-KOCIK⁴, ALENA FADZINA-ABUKHOUSKA¹, ZBIGNIEW BARTUZI¹

¹ Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

² Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

³ Studenckie Koło Naukowe Immunologii Klinicznej, Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

⁴ Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Streszczenie

Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) to choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona autosomalnie dominująco, zaliczana do pierwotnych niedoborów odporności. Manifestacje kliniczne w ALPS są konsekwencją zaburzeń apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórek. Do głównych objawów klinicznych zalicza się przewlekłą limfoproliferację, objawiającą się limfadenopatią oraz splenomegalią, wstępowanie patologii o podłożu autoimmunologicznym, zwłaszcza cytopenii we krwi obwodowej oraz skłonności do transformacji nowotworowych, głównie rozwoju chłoniaków.

Charakterystyczną cechą ALPS jest brak korelacji genotyp-fenotyp, co powoduje, że u poszczególnych członków rodziny manifestacja kliniczna choroby może być zupełnie odmienna, a to powoduje, że bardzo długo lub wcale nie podejrzewa się schorzenia uwarunkowanego genetycznie.

ALPS jest nadal mało znanym zespołem, a rozpoznawalność jest istotnie zaniżona w stosunku do rzeczywistego występowania. Pacjenci są kierowani do wielu różnych specjalistów, którzy leczą jedynie aktualne objawy, często mało skutecznie, gdyż nie rozumieją podłoża choroby. Dlatego ważne jest propagowanie wiedzy na temat tego trudnego zespołu chorobowego.

Słowa kluczowe: autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny, ALPS, limfoproliferacja, cytopenia autoimmunizacyjna

Summary

Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is a genetic disease with autosomal dominant inheritance, qualified as a primary immunodeficiency. Clinical manifestations in ALPS are a consequence of inappropriate apoptosis, that is programmed cell death. The main clinical symptoms include chronic lymphoproliferation, manifested by lymphadenopathy and splenomegaly, the occurrence of autoimmune disorders, especially peripheral blood cytopenia and a tendency to cancerous transformation, mainly the development of lymphomas.

A characteristic feature of ALPS is the lack of genotype-phenotype correlation, which may cause completely different clinical manifestation of the disease in individual family members. Consequently, a genetically determined disease is not suspected for a long time or at all.

ALPS is still a little-known syndrome, and the diagnosis is significantly lower than its actual occurrence. Patients are referred to many different specialists who treat only the current symptoms, often not very effectively, because they do not understand the underlying disease. That is why it is important to spread the knowledge about this difficult syndrome.

Keywords: autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS, lymphoproliferation, autoimmune cytopenia

© *Alergia Astma Immunologia* 2019, 24 (2): 44-50

www.alergia-astma-immunologia.pl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Katarzyna Napiórkowska-Baran

Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych

Szpital Uniwersytecki Nr 2 im. dr. J. Bizuela

ul. Ujejskiego 75,85-168 Bydgoszcz

tel./fax: 52 365 55 55

e-mail: k_napiorko@poczta.fm

Wykaz skrótów:

AIHA (*Autoimmune Hemolytic Anemia*) – autoimmunologiczna anemia hemolityczna

AIN (*Autoimmune Neutropenia*) – neutropenia autoimmunologiczna

ALPS (*Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*) – autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny

CEDS (*Caspase 8 Deficiency State*) – niedobór kaspazy 8

DALD (*Dianzani Autoimmune Lymphoproliferative Disease*) – autoimmunologiczna choroba limfoproliferacyjna Dianzaniego

DISC (*Death-Inducing Signaling Complex*) – kompleks sygnału indukującego śmierć

DNT (*Double Negative T Cells*) – podwójnie negatywne komórki T

FADD (*Fas-Activating Death Domain*) – domena śmierci sprzężona z Fas

G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

HSCT (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

ITP (*Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*) – idiopatyczna plamica małopłytkowa

MMF – mykofenolan mofetylu

PNO – pierwotne niedobory odporności

RALD (*RAS-Associated Autoimmune Leukoproliferative Disease*) – związana z RAS autoimmunologiczna choroba leukoproliferacyjna

RZS – reumatoidalne zapalenie stawów

sFASL (*soluble Fas Ligand*) – rozpuszczalny ligand Fas

TNFR (*Tumor Necrosis Factor Receptor*) – receptor czynnika martwicy nowotworów

XLP (*X-linked Lymphoproliferative Syndrome*) – zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X

Wprowadzenie

Apoptoza ma kluczowe znaczenie dla homeostazy układu odpornościowego. Komórki immunokompetentne (w tym limfocyty), ulegają znacznej ekspansji podczas kontaktu z patogenem. Po wykonaniu funkcji efektorowych ich liczba musi powrócić do wartości wyjściowych, z pozostawieniem jedynie klonów komórek pamięci immunologicznej. Ta „samoeliminacja” zbędnych komórek jest konsekwencją wprowadzenia ich w proces programowej śmierci komórek, czyli apoptozy. Zjawisko to ma również zasadnicze znaczenie w utrzymaniu tolerancji immunologicznej, ponieważ większość autoreaktywnych klonów limfocytów T i B ulega eliminacji właśnie w drodze apoptozy podczas selekcji w grasicy lub szpiku kostnym [1].

Znaczenie prawidłowo funkcjonującej zaprogramowanej śmierci komórki dla organizmu można zrozumieć, analizując objawy kliniczne u chorych z zaburzoną apoptozą. Klasycznym przykładem zespołu chorobowego, będącego konsekwencją zaburzonej apoptozy jest autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS), zaliczany do pierwotnych niedoborów odporności (PNO).

Ze względu na fakt, że wielu chorych z ALPS pozostaje niezdiagnozowanych lub ma postawioną nieprawidłową diagnozę, rzeczywista częstość występowania ALPS pozostaje nieznana. Brak jest aktualnych danych populacyjnych, a ostatnie odnoszą się do roku 2011. Do tego czasu opisano prawie 500 chorych należących do 300 rodzin. Chorobę rozpoznano u obu płci z różnych grup rasowych i etnicznych. Nie ma różnic w nasileniu choroby ze względu na płeć chorego [2-4]. W związku z genetycznym podłożem schorzenia na chwilę obecną nie ma leczenia przyczynowego, a najważniejszymi celami terapeutycznymi jest kontrola cytopenii autoimmunologicznych i monitorowanie w kierunku wczesnego wykrycia chorób rozrostowych [1]. W najcięższych postaciach ALPS rozważa się przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek hematopoetycznych.

Patomechanizm

Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny (ALPS) to rzadka choroba zaliczana do PNO. Jest konsekwencją nieprawidłowości związanych z zaprogramowaną śmiercią komórkową, w której pośredniczy cząstka Fas [5-9]. Fas jest transbłonowym receptorem znajdującym się na powierzchni komórki, który zalicza się do receptorów czynnika martwicy nowotworów (TNFR). Jest odpowiedzialny za indukcję apoptozy, która jest uruchamiana po połączeniu z odpowiednim ligandem (FasL, Fas-ligand). W przypadku, kiedy gen Fas jest prawidłowy, receptor powstający na jego bazie bierze udział w ograniczaniu klonalnej ekspansji limfocytów, poprzez eliminację aktywowanych limfocytów efektorowych w mechanizmie zaprogramowanej ich śmierci. Zjawisku temu nie podlegają jedynie nieliczne komórki pamięci immunologicznej [5, 6, 8, 10]. Aktywacja programowanej śmierci komórki następuje w wyniku utworzenia kompleksu sygnału indukującego śmierć (*death-inducing signaling complex*, DISC). Kompleks ten składa się z Fas, cząsteczki adaptorowej FADD (*Fas-activating death domain*) oraz kaspazy 8. Kaspaza 8, poprzez utworzenie kompleksu indukującego śmierć, zostaje aktywowana i uruchamia kaskadę szlaku zewnątrzpo pochodnego apoptozy [5, 8]. W przypadku mutacji genu Fas dochodzi do defektów w zewnętrznym szlaku programowanej śmierci komórki. Klinicznie u pacjentów dochodzi do przewlekłej limfoproliferacji oraz zwiększonej liczby komórek T, które określane są jako „podwójnie negatywne komórki T” (*double negative T cells*, DNT) o fenotypie CD4⁻/CD8⁻, CD3⁺, TCRαβ⁺ [7, 8].

Autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący ze zmienną penetracją. W większości przypadków za ALPS odpowiedzialne są mutacje germinalne w genie FAS (TNFRSF6) i stanowią około 65% przypadków. Pozostałe przypadki stanowią mutacje somatyczne w genie FAS, ligandu Fas oraz kaspazy-10. U około 20% pacjentów nie udaje się ustalić wyzwalającej mutacji. Rodzaje mutacji u pacjentów z ALPS przedstawiono w tabeli I [3, 9, 11-13].

Tabela I. Rodzaje mutacji u pacjentów a ALPS [3, 9, 12-14]

MUTACJE GENETYCZNE U CHORYCH NA ALPS	
Rodzaj występującej mutacji	Udział procentowy
mutacje germinalne FAS (TNFRSF6)	65-70%
mutacje somatyczne FAS	15-20%
mutacje w FAS ligand	<1%
mutacja w kaspazie 10	3-6%
brak rozpoznanej mutacji	20%

ALPS jest złożoną chorobą. Może przejawiać się w odmienny sposób i z różną ciężkością. Wpływ na to ma rodzaj mutacji oraz jej umiejscowienie. Ujawnienie się choroby i jej cięższy przebieg jest bardziej prawdopodobny, gdy mamy do czynienia z mutacjami wewnątrzkomórkowymi FAS, niż z zewnątrzkomórkowymi. Przykładowo chłoniak rozwija się głównie u pacjentów z mutacjami w domenie śmierci Fas i z mutacjami wewnątrzkomórkowymi, ale nie w przypadku mutacji pozakomórkowych. Nie zawsze jednak ta korelacja jest widoczna, gdyż nawet u członków jednej rodziny, będących nosicielami tej samej mutacji receptora śmierci, może wystąpić pełnoobjawowa lub niepełna manifestacja choroby. Wynika to z faktu, że mutacje FAS mają różną penetrację [6, 9].

Chociaż początkowo do zespołu tego zaliczano tylko jedno schorzenie tj. autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny wywołany defektami genów szlaku apoptozy FAS (FAS, FASLG i CASP10), obecnie uznaje się, że jest to grupa zaburzeń tzw. autoimmunologicznych zespołów limfoproliferacyjnych, do których oprócz ALPS zalicza się również „zaburzenia ALPS-zależne” (*ALPS-related disorders*) [1, 14] tj.

- niedobór kaspazy 8 (*caspase 8 deficiency state*, CEDS) – kwalifikowany wcześniej jako ALPS typ IIb;
- związana z RAS autoimmunologiczna choroba leukoproliferacyjna (*RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease*, RALD) - kwalifikowana wcześniej jako ALPS typ IV;
- autoimmunologiczna choroba limfoproliferacyjna Dianzaniego (*Dianzani autoimmune lymphoproliferative disease*, DALD);
- zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (*X-linked lymphoproliferative syndrome*, XLP1);
- niedobór PKC δ ;
- niedobór FADD;
- niedobór PRKCD.

Manifestacja kliniczna

Choroba zwykle ujawnia się w okresie niemowlęcym lub we wczesnym dzieciństwie (mediana wieku 24 miesiące) najczęściej pod postacią limfadenopatii i / lub splenomegalii. U nieznacznej części pacjentów objawy występują

w wieku późniejszym (18 do 35 lat) [1, 6]. Symptomom tym często towarzyszy hepatomegalia (ok. 50% chorych) bez choroby wątroby i sporadycznie powiększenie grasicy uwidocznione w tomografii komputerowej [6, 15]. Pacjenci nie mają objawów, które sugerowałyby etiologię zakaźną lub nowotworową. Większość pacjentów ma zwiększoną liczbę limfocytów T i B, a także poliklonalną hipergammaglobulinemię. Należy jednak pamiętać, że w około 10% przypadków może występować hipogammaglobulinemia często nie związana ze zwiększoną podatnością na zakażenia. Może wystąpić również eozynofilia lub monocytopenia. U nawet 80% pacjentów wykrywane są autoprzeciwiactwa, najczęściej przeciwiactwa antykardiolipinowe lub bezpośrednie przeciwiactwa Coombsa, jednak tylko połowa z nich ma rzeczywiście chorobę autoimmunologiczną, zwykle autoimmunologiczną anemię hemolityczną (AIHA), idiopatyczną plamicę małopłytkową (ITP) lub neutropenię autoimmunologiczną (AIN). Mogą wystąpić choroby autoimmunologiczne ze strony innych układów niż krwiotwórczy (tab. II), są one jednak o wiele rzadsze [6].

Bez względu na czas jaki upłynął od ujawnienia się choroby, objawy takie jak limfadenopatia i / lub splenomegalia będą ostatecznie widoczne u 100% pacjentów z ALPS i są wymagane do jego rozpoznania. Obszary najczęściej dotknięte limfadenopatią to: szyja, śródpiersie, doły pachowe, pachwiny i miednica, chociaż praktycznie każdy węzeł chłonny może być powiększony. Limfoproliferacja ma tendencję do poprawy w miarę upływu czasu, a po ukończeniu 20 lat, aż 66% pacjentów osiąga całkowitą remisję tych objawów, pozostali pacjenci odczuwają znaczną poprawę [1].

Nawracające infekcje nie są częstym objawem, ale mogą również wystąpić z powodu neutropenii i / lub niedrożności dróg nosowo-gardłowych z powodu limfadenopatii [1].

Pacjenci z ALPS charakteryzują się zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów. Dokładne ryzyko nie jest znane, ale szacuje się, że wynosi ono 10-20% [9, 16]. Najczęściej występują chłoniak Hodgkina i chłoniaki nieziarnicze [9, 10, 17].

Szczegółową manifestację kliniczną ALPS przedstawiono w tabeli II.

Z uwagi na fakt, że ALPS manifestuje się różnymi objawami, a brak zależności genotyp-fenotyp skutkuje odmiernością kliniczną schorzenia u poszczególnych członków ro-

dziny, u części pacjentów ustalane jest błędne rozpoznanie. Do schorzeń, które klinicznie przypominają ALPS i z którymi należy go różnicować należą: choroby zakaźne (EBV, CMV, gruźlica, toksoplazmoza, wzw typu C, HIV), schorzenia reumatologiczne (toczeń rumieniowaty układowy, RZS), choroby rozrostowe i hematologiczne (zespół Evansa, dziedziczna sferocytoza, choroba Castlemana, choroba Rosai-Dorfmana, choroba Kikuchi-Fujimoto) [6]. Ze względu na podobieństwo kliniczne wyżej wymienionych chorób, u pacjentów z tymi zaburzeniami oraz u pacjentów z podejrzeniem ALPS powinno się wykonać biopsję tkanek takich jak szpik kostny czy węzeł chłonny [1, 4, 8, 9].

Diagnostyka

W 2009 r. uczestnicy międzynarodowego spotkania Narodowego Instytutu Zdrowia opracowali uaktualnione kryteria diagnostyczne ALPS, które opublikowano w 2010 r. [14]. Zaktualizowane kryteria różnicują pacjentów na tych, u których rozpoznanie jest pewne oraz na tych, u których rozpoznanie jest prawdopodobne. Z klinicznego punktu

widzenia, monitorowanie i leczenie pacjentów, zarówno w jednym jak i drugim przypadku, nie różni się od siebie. Powinno się jednak dążyć do potwierdzenia rozpoznania badaniami genetycznymi lub w miarę możliwości, badaniami opartymi na analizie apoptozy. Rozpoznanie pewne można ustalić, gdy u pacjenta występują oba kryteria wymagane oraz jedno pierwotne kryterium pomocnicze. W przypadku diagnozy prawdopodobnej, pacjent musi spełniać oba kryteria wymagane, a także jedno wtórne kryterium dodatkowe (tab. III) [4, 9, 14, 19].

Do wymaganych kryteriów należy przewlekła limfoproliferaacja utrzymująca się powyżej 6 miesięcy z wykluczeniem limfoproliferaacji o podłożu nowotworowym oraz zakaźnym. W przypadku izolowanej limfadenopatii musi obejmować dwa odrębne regiony węzłowe. Drugim z wymaganych kryteriów to podwyższone wartości DNT (*double negative T cells*) krwi obwodowej, które przekraczają 1,5% całkowitej liczby limfocytów lub 2,5% w przypadku limfocytów T. Wartość tą mierzy się poprzez wykonanie cytometrii przepływowej krwi obwodowej lub tkanki limfatycznej.

Tabela II. Manifestacja kliniczna ALPS [1, 6, 8, 9, 11, 18, 19, 12]

Limfoproliferaacja	Autoimmunizacja
<ul style="list-style-type: none"> limfadenopatia splenomegalia hepatomegalia hipersplenizm 	<ul style="list-style-type: none"> autoimmunizacyjna niedokrwistość hemolityczna autoimmunizacyjna neutropenia autoimmunizacyjna małopłytkowość autoimmunizacyjny zespół mózdzkowy autoimmunizacyjne zapalenie wątroby autoimmunologiczne zapalenie trzustki kłębuszkowe zapalenie nerek zapalenie nerwu wzrokowego zapalenie błony naczyniowej oka, tęczówki, ciała rzęskowego zespół Guillain-Barré pierwotna żółciowa marskość wątroby, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego linijna IgA dermataza pęcherzowa zapalenie gruczołów ślinowych obrzęk naczynioruchowy łysienie
Nowotwory	Inne
<ul style="list-style-type: none"> chłoniak Hodgkina chłoniaki nieziarnicze białaczki rak tarczycy, wątroby, piersi, skóry, języka inne 	<ul style="list-style-type: none"> zapalenie naczyń zapalenie stawów zapalenie okrężnicy pokrzywka i inne zmiany skórne zapalenie tkanki podskórnej zwłóknienie płuc i zapalenie pęcherzyków zapalenie żołądka koagulopatia z obecnością inhibitora czynnika VIII nawracające owrzodzenia jamy ustnej niedokrwistość plastyczna nacieki w płucach niewydolność jajników objawy ze strony OUN (zaburzenia rozwoju umysłowego, drgawki, bóle głowy)

W przypadku, gdy pacjenci poddani są leczeniu sirolimusem bądź dużymi dawkami sterydów lub też występuje u nich limfopenia, wyniki testu mogą być niediagnostyczne, dlatego też nie powinni być poddawani temu badaniu [3, 9].

Według nowych kryteriów diagnostyka ALPS obejmuje oprócz dwóch głównych wymienionych wyżej kryteriów, także inne kryteria dodatkowe, w skład których wchodzi testy genetyczne, badania biochemiczne (podwyższone stężenie witaminy B12/IL-10/IL-18/sFASL/FAS), badania histopatologiczne oraz/lub historia rodziny [3, 9].

Podwyższony poziom kobalaminy (witaminy B12) w surowicy może być stosowany jako dodatkowy test przesiewowy w celu rozpoznania ALPS. Chociaż jej stężenie wzrasta również w chorobach wątroby, chorobach mieloproliferacyjnych, zespole hiper-eozynofilowym i rakach z przerzutami, towarzyszące objawy przedmiotowe i podmiotowe mogą być pomocne w diagnostyce ALPS [6].

Kryteria diagnostyczne ALPS przedstawiono szczegółowo w tabeli III, natomiast klasyfikację ALPS w tabeli IV.

Biopsja węzła chłonnyego może być bardzo pomocna, szczególnie aby wykluczyć inne schorzenia, takie jak choroby rozrostowe oraz zdiagnozować ALPS. Typowy dla ALPS obraz histopatologiczny to rozrost pęcherzykowy, często z ogniskową progresywną transformacją ośrodków rozrodczych, rozrost części przykorowej z mieszanym naciekiem zawierającym komórki DNT i poliklonalną plazmocytozę [1, 12]. Ponadto do 41% pacjentów z mutacjami FAS może wykazywać proliferację histiocytoz, przypominającą

histiocytozę zatokową z masywną limfadenopatią (choroba Rosai-Dorfmana) [1].

Leczenie

Ze względu na fakt, że autoimmunologiczny zespół limfoproliferacyjny spowodowany jest mutacją genetyczną, obecnie nie ma możliwości leczenia przyczynowego choroby. Możliwe jest jednak leczenie objawów ALPS, zwłaszcza tych o podłożu autoimmunologicznym.

Autoimmunizacyjne cytopenie leczy się zazwyczaj poprzez podawanie leków immunosupresyjnych. Na początku leczenia pacjentom podaje się kortykosteroidy o wysokim stężeniu (dożylnie metyloprednizolon od 5-10 mg/kg do nawet 30 mg/kg) oraz immunoglobuliny podawane w dawce 1-2 g/kg. Po zakończeniu kuracji metyloprednizolonem podawany jest w małych dawkach prednizon (1-2 mg/kg) [2, 4]. Z uwagi na fakt, iż długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych, nie nadają się one do stałej substytucji i stosowane są jedynie na początku terapii bądź okresowych zaostrzeń choroby [9]. W przypadku braku skuteczności sterydów lub sterydozależności wdraża się inne leki immunosupresyjne. Przykładem jest mykofenolan mofetylu (MMF), który jest prolekiem kwasu mykofenolowego. Jego działanie polega na dezaktywacji monofosforanu inozyny, który jest kluczowym enzymem w biosyntezie guaniny, przez co proces proliferacji limfocytów B i T zostaje zahamowany [4, 8]. Mykofenolan mofetylu jest najlepiej przebadanym lekiem stosowanym u ludzi z ALPS,

Tabela III. Uaktualnione kryteria diagnostyczne ALPS [15]

KRYTERIA WYMAGANE
<ul style="list-style-type: none"> Przewlekła (>6 m-cy) niezłośliwa i nieinfekcyjna limfadenopatia i/lub splenomegalia Zwiększona liczba podwójnie negatywnych limfocytów T ($\geq 1,5\%$ całkowitej liczby limfocytów lub $\geq 2,5\%$ limfocytów CD3⁺) przy prawidłowej lub zwiększonej liczbie limfocytów
KRYTERIA DODATKOWE
PIERWOTNE
<ul style="list-style-type: none"> Defekt apoptozy limfocytów (udowodniony 2 metodami) Mutacja genów FAS, FASLG lub CASP10
WTÓRNE
<ul style="list-style-type: none"> Podwyższone stężenie rozpuszczalnego liganda Fas (>200 pg/ml) lub interleukiny 10 (>20 pg/ml) lub witaminy B12 (>1500 ng/l) lub interleukiny 18 (>500 pg/ml). Typowy obraz w badaniu immunohistologicznym ocenianym przez doświadczonego hematopatologa Autoimmunologiczne cytopenie (anemia hemolityczna i/lub trombocytopenia i/lub neutropenia) z podwyższonym stężeniem poliklonalnej immunoglobuliny G Niezłośliwa i nieinfekcyjna limfadenopatia z objawami/bez objawów autoimmunizacji u innych członków rodziny
<p>Rozpoznanie pewne: oba kryteria wymagane + jedno pierwotne kryterium dodatkowe Rozpoznanie prawdopodobne: oba kryteria wymagane + jedno wtórne kryterium dodatkowe</p>

którego skuteczność wynosi do 80% w zakresie towarzyszących chorób autoimmunologicznych. Nie wpływa jednak na poprawę w zakresie limfoproliferacji ani nie normalizuje odsetka komórek DNT. U wielu pacjentów odpowiedź na leczenie była tylko częściowa [8, 9]. Lek ten zazwyczaj włącza się jeszcze podczas podawania glikokortykosteroidów po to, aby po ich odstawieniu MMF osiągał już stężenie terapeutyczne we krwi [4]. Mykofenolan mofetylu jest dobrze tolerowany przez pacjentów, jednak jak każdy lek niesie za sobą ryzyko działań niepożądanych, do których należą neutropenie oraz biegunki. MMF podawany jest dwa razy dziennie doustnie 600 mg/m² na dawkę [2, 9].

Innym lekiem dobrze przebadanym u pacjentów chorych na ALPS jest sirolimus (rapamycyna). Rapamycyna należy do inhibitorów mTOR, które prowadzą do apoptozy nieprawidłowych limfocytów, przez co zainteresowanie nimi jako leku w leczeniu złośliwych oraz niezłośliwych chorób limfoproliferacyjnych wzrasta [8]. Ze względu na to, że w ALPS aktywacja przekazywania sygnału mTOR jest nieprawidłowa, leczenie tym lekiem stanowi swego rodzaju terapię celowaną [9]. Sirolimus ma dobrą skuteczność u pacjentów opornych na leczenie kortykosteroidami, immunoglobulinami oraz MMF [4, 8]. U pacjentów, u których zastosowano ten lek, odpowiedź na leczenie była pełna, a choroba autoimmunologiczna jak i limfoproliferacja zostały zahamowane. U części z nich ustąpiła limfadenopatia, a także splenomegalia. Odsetek komórek DNT u większości pacjentów podczas terapii rapamycyną obniża się do wartości prawidłowych, czego nie można osiągnąć stosując inne leki immunosupresyjne [4, 7-9]. Po początkowej dawce nasycającej 3 mg/m², pacjenci powinni przyjmować sirolimus doustnie raz na dobę w dawce 2,5 mg/m² (do maksymalnej dawki dobowej 4 mg), aby osiągnąć docelowe 24-godzinne stężenie leku 15 ng/ml. Stężenie leku należy oznaczać co najmniej dwa razy w tygodniu, aż do osiągnięcia stanu równowagi, a następnie co tydzień lub co miesiąc [2]. Skutki uboczne podczas stosowania sirolimusu to m.in. hipercholesterolemia, zapalenie błon śluzowych oraz nadciśnienie tętnicze [9].

W przypadku kiedy pacjent nie odpowiada na wcześniej omówione leczenie lub nie toleruje tych leków, można zastosować przeciwciało anti-CD20 (Rytuksymab) (375 mg/m²

4 razy w odstępach tygodniowych. Jego zastosowanie wiąże się jednak z wystąpieniem poważnych działań ubocznych. Najważniejszym z nich jest głęboka i długotrwała hipogammaglobulinemia, która niekiedy wymaga suplementacji immunoglobulin G (1-2g/kg). Dodatkowo możliwy jest całkowity brak odpowiedzi na antygeny polisacharydowe, który może utrzymywać się do 4 lat oraz przedłużające się neutropenie [2, 4, 6, 9, 20].

Niektórzy pacjenci z neutropenią autoimmunologiczną, którzy doświadczają związanej z tym infekcji, mogą być leczeni niskodawkowym czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów G-CSF podawanym podskórnie w dawce 1-2 ug/kg 2 lub 3 razy w tygodniu [1, 2].

W przeszłości, w celu leczenia opornych na leczenie cytopenii, u wielu pacjentów wykonywano zabieg splenektomii. Obecnie jednak odchodzi się od wykonywania tego zabiegu ze względu na brak trwałej poprawy klinicznej. U ok. 50% chorych z ALPS po splenektomii dochodzi do nawrotu cytopenii. Dodatkowo splenektomia wiąże się z poważnymi skutkami ubocznymi, takimi jak wystąpienie posocznicy pneumokokowej, nawet jeśli zastosowało się u nich profilaktykę w postaci szczepień i antybiotyków. Na dzień dzisiejszy splenektomia wykonywana jest tylko u tych pacjentów, u których występuje niekontrolowany hipersplenizm i nie można zastosować innych metod medycznych [2, 4, 9].

W związku z faktem, że zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe rokowanie u większości pacjentów z ALPS wydaje się dobre, nie ma potrzeby wykonywania allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) u zdecydowanej większości pacjentów z ALPS. W badaniu kohortowym przeprowadzonym przez Rao i Oliveira obejmującym 257 chorych z ALPS, zmarło tylko 13 pacjentów: 8 z powodu posocznicy po splenektomii, 1 z powodu ciężkiej niedokrwistości hemolitycznej i skutków ubocznych zastosowanych leków, 4 z powodu postępującej choroby nowotworowej. Przebieg przewlekłych cytopenii u większości osób poprawia się wraz z wiekiem, a wielu z nich nadal reaguje na konwencjonalne krótkotrwałe leczenie immunosupresyjne. Udowodniono jednak, że HSCT jest skuteczne u wybranych pacjentów

Tabela IV. Uaktualniona klasyfikacja ALPS [15]

Poprzednia nomenklatura	Aktualna nomenklatura	Gen	Definicja
ALPS typ 0	ALPS-FAS	FAS	Pacjenci spełniają kryteria diagnostyczne ALPS i mają germinalne mutacje homozygotyczne w FAS
ALPS typ Ia	ALPS-FAS	FAS	Pacjenci spełniają kryteria diagnostyczne ALPS i mają germinalne mutacje heterozygotyczne w FAS
ALPS typ Im	ALPS-sFAS	FAS	Pacjenci spełniają kryteria diagnostyczne ALPS i mają somatyczne mutacje w FAS
ALPS typ Ib	ALPS-FASLG	FASLG	Pacjenci spełniają kryteria diagnostyczne ALPS i mają germinalne mutacje w ligandzie FAS
ALPS typ IIa	ALPS-CASP10	CASP10	Pacjenci spełniają kryteria diagnostyczne ALPS i mają germinalne mutacje w kaspazie 10
ALPS typ III	ALPS-U	nieznany	Pacjenci spełniają kryteria diagnostyczne ALPS; jednak defekt genetyczny jest nieokreślony (brak defektu FAS, FASL lub CASP10)

z ALPS z towarzyszącym chłoniakiem, guzkowym zapaleniem tętnic lub bardzo ciężkim fenotypem z powodu homozygotycznej mutacji FAS, a także u chorych z opornymi na wszystkie linie terapii ciężkimi cytopeniami. Generalnie jednak śmiertelność wynikająca z HSCT od dawcy niespokrewnionego jest zbyt wysoka (~ 35%), aby usprawiedliwić tę procedurę u większości pacjentów z przewlekłą chorobą, taką jak ALPS, w której można oczekiwać w przybliżeniu normalnej długości życia przy zastosowaniu znacznie mniej obciążających terapii zachowawczych [2].

Podsumowanie

Choć ALPS występuje rzadko, należy o nim pamiętać, szczególnie, gdy występuje przewlekła limfoproliferacja, czy cytopenie o nieustalonej przyczynie. Charakterystyczną cechą tej choroby jest brak korelacji genotyp-fenotyp, co powoduje, że u poszczególnych członków rodziny manifestacja kliniczna choroby może być zupełnie odmienna. Powoduje to, że często nie podejrzewa się choroby genetycznej w rodzinie.

Schorzenie to nadal pozostaje mało znane, a rozpoznawalność jest zaniżona. Pacjenci są często kierowani do

różnych specjalistów, którzy leczą poszczególne objawy zespołu. Brak zrozumienia podłoża choroby powoduje, że leczenie bywa nieskuteczne lub podejmuje się nieprawidłowe decyzje (np. o przeprowadzeniu splenektomii).

Objawami, które powinny nasuwać podejrzenie ALPS jest występowanie limfoproliferacji i/lub cytopenii (często pod różną postacią) u innych członków rodziny oraz podwyższone stężenie witaminy B12 u większości chorych.

Szacuje się, że większość pacjentów z ALPS osiągnie przeciętną długość życia z niewielkimi powikłaniami klinicznymi. Pacjentów z mutacjami wpływającymi zarówno na wewnątrzkomórkową, jak i zewnątrzkomórkową domenę białka FAS, charakteryzuje cięższy przebieg choroby i są oni bardziej narażeni na rozwój chłoniaków (zarówno chłoniaka Hodgkina jak i chłoniaków nieziarnicznych) [1]. Chociaż chłoniak może wydawać się najbardziej niebezpiecznym powikłaniem w przebiegu ALPS, najwięcej zgonów odnotowano u pacjentów poddanych splenektomii, u których rozwinęła się posocznica. Dlatego splenektomia nie jest rekomendowana dla chorych z rozpoznaniem ALPS [1, 2].

Piśmiennictwo

- Oliveira JB. The expanding spectrum of the autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 722-9.
- Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2011; 118: 5741-51.
- Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Res* 2017; 6: 1928.
- Shah S, Wu E, Rao VK, Tarrant TK. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 462.
- 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.
- Su HC, Lenardo MJ. Genetic defects of apoptosis and primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008; 28: 329-51.
- Teachey DT, Greiner R, Seif A, et al. Treatment with sirolimus results in complete responses in patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2009; 145: 101-6.
- Teachey DT, Seif AE, Grupp SA. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol* 2010; 148: 205-16.
- Teachey DT. New advances in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 1-8.
- Pace R, Vinh DC. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome and Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoma: An Adjunctive Diagnostic Role for Monitoring EBV Viremia? *Case Reports Immunol* 2013; 2013: 245893.
- Arora S, Singh N, Chaudhary GK, John MJ. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: response to mycophenolate mofetil and pyrimethamine/sulfadoxine in a 5-year-old child. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2011; 27: 101-3.
- Kuehn HS, Caminha I, Niemela JE, et al. FAS haploinsufficiency is a common disease mechanism in the human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Immunol* 2011; 186: 6035-43.
- Spergel AR, Walkovich K, Price S, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome misdiagnosed as hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2013; 132: e1440-4.
- Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010; 116: e35-40.
- Sneller MC, Dale JK, Straus SE. Autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 417-21.
- Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98: 194-200.
- Wei A, Cowie T. Rituximab responsive immune thrombocytopenic purpura in an adult with underlying autoimmune lymphoproliferative syndrome due to a splice-site mutation (IVS7+2 T>C) affecting the Fas gene. *Eur J Haematol* 2007; 79: 363-6.
- Pac M, Bernatowska E, Piotrowska-Jastrzębska J. Autoimmunizacyjny zespół limfoproliferacyjny u chłopca z mutacją genu Fas/CD95. *Nowa Pediatría* 2003; 1: 20-3.
- Caminha I, Fleisher TA, Hornung RL, et al. Using biomarkers to predict the presence of FAS mutations in patients with features of the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 946-949.e6.
- Rao VK, Price S, Perkins K, et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 847-52.