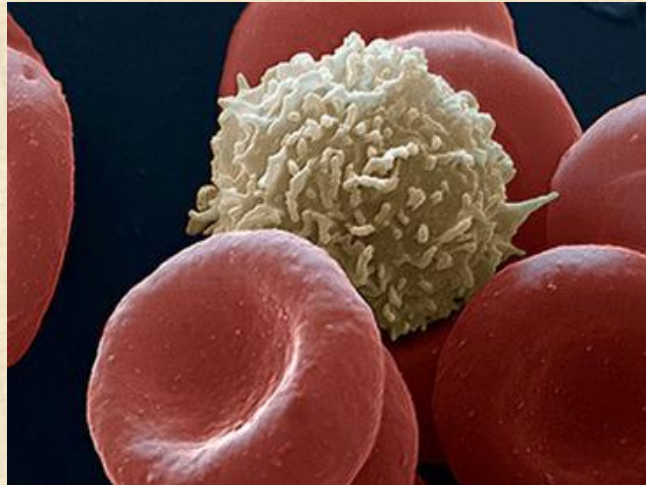


# ¿Por qué mi hijo está amarillo?



Gema Sabrido Bermúdez R3 Pediatría

11 Mayo 2017

# Caso clínico

Niño 13 años traslado a UCIP por anemia grave refractaria



# Caso clínico

- Antecedentes personales
  - Trombopenia crónica autoinmune
  - Déficit Ig A
- Antecedentes familiares
  - Madre: Hipotiroidismo y hepatitis autoinmune
  - Padre: Linfoma de Hodgkin
  - Antecedentes en otros familiares enfermedades autoinmune

# Caso clínico

- Exploración física

- Ictericia piel y conjuntivas
- Esplenomegalia
- Adenopatías cervicales

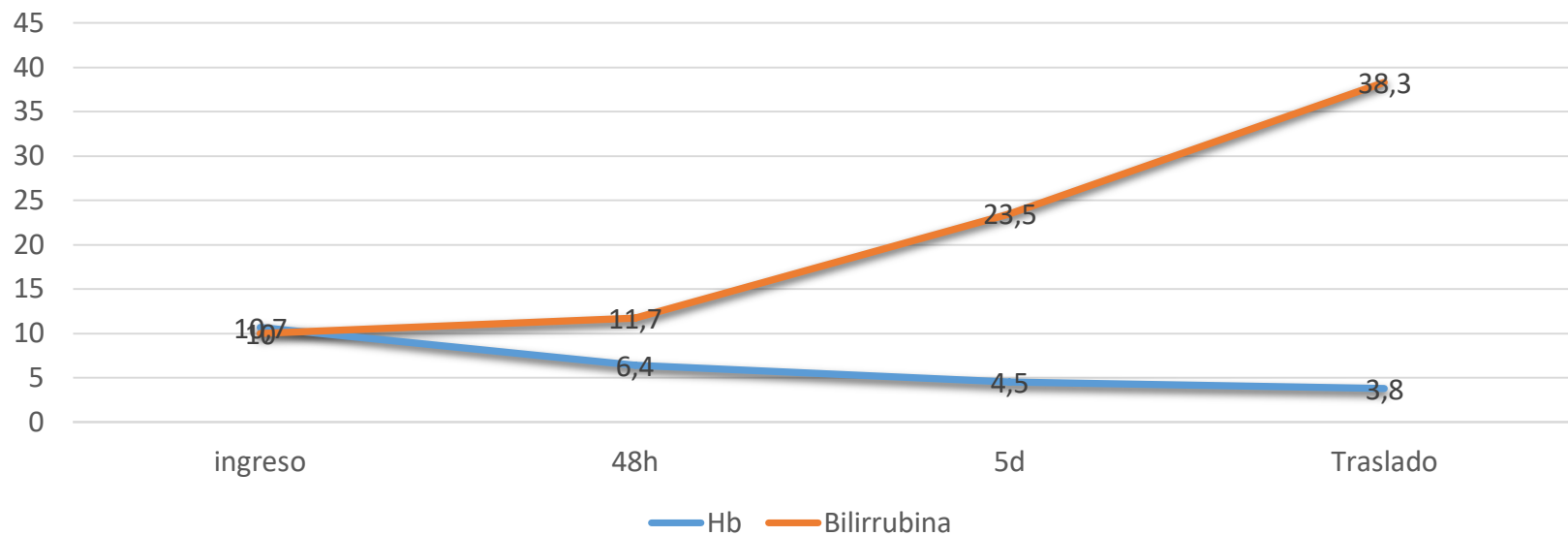
ANEMIA HEMOLITICA  
AUTOINMUNE

- Pruebas complementarias

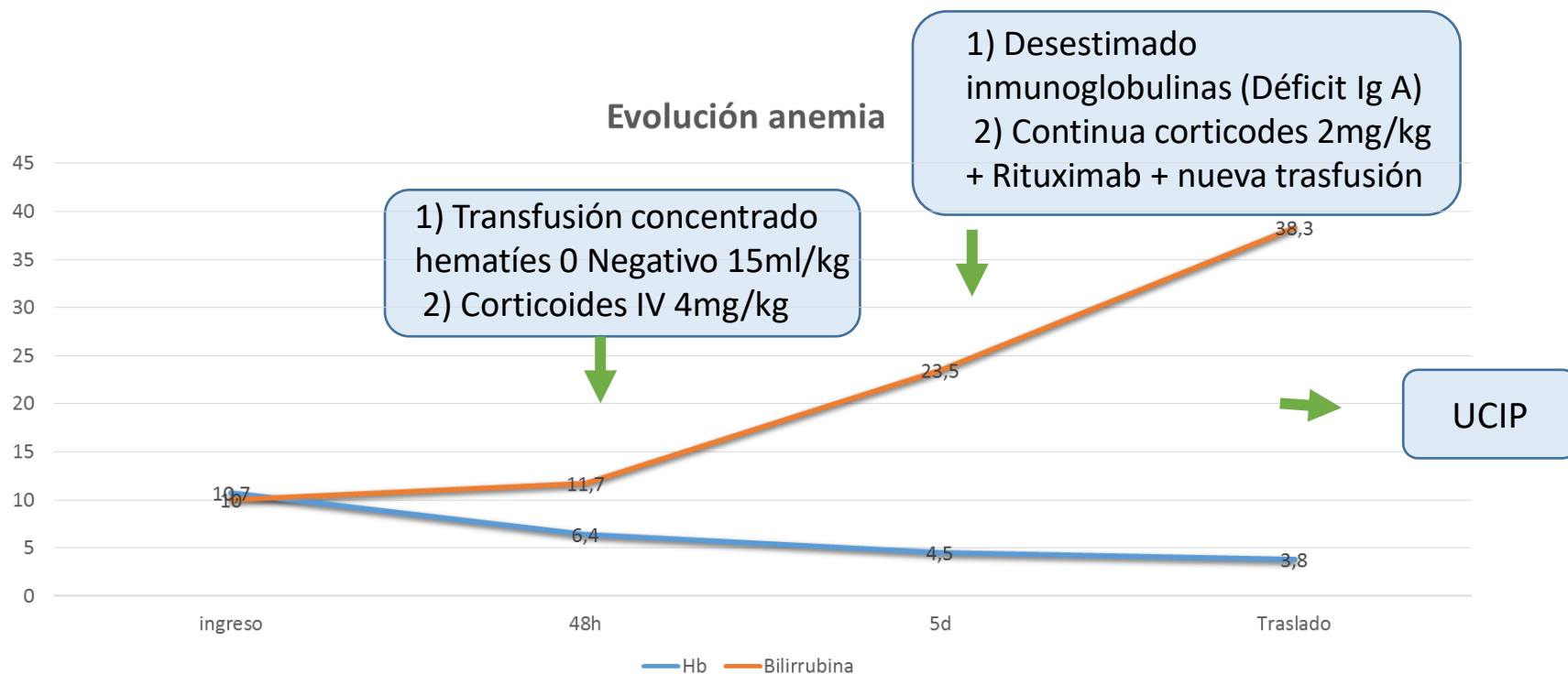
- Análisis: Hb 10,7 g/dl Hto 32%  
Bilirrubina Total 10mg/dl **Indirecta 9 mg/dl**  
**Coombs directo ++++ Ig G**
- Sangre periférica: Esquistocitos aislados. No blastos
- Rx Torác normal
- Ecografía abdominal: hepatomegalia leve y esplenomegalia moderada

# Caso clínico

## Evolución anemia



# Caso clínico



# Caso clínico

¿Anemia hemolítica autoinmune secundaria?

Posible etiología	
Infeccioso	Hemocultivo Negativo Serología Negativa
Inmunodeficiencia	Déficit Ig A Ig G ↑
Oncológico	Sangre periférica sin blastos Adenopatías y esplenomegalia
Hematológico	Anemia hemolítica
Farmacológico	No medicación previa
Autoinmune	Antecedentes familiares

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA)



# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

- Descrito por primera vez por Canale y Smith en 1967
- Infrecuente. Prevalencia desconocida
- Defectos genéticos en proteínas que median la apoptosis linfocitaria
- Linfoproliferación crónica no maligna
- Inicio manifestaciones clínicas en la infancia
- Riesgo incrementado para el desarrollo de neoplasias

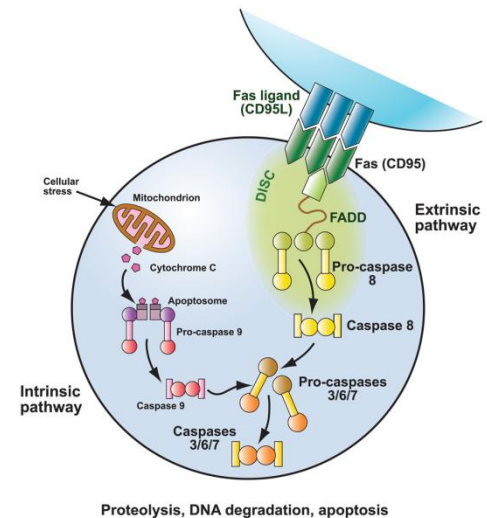
# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Genética

- SLPA tipo Ia: La mayoría. Presentan mutaciones en el gen *TNFRSF6* (ATP1), codifica para la proteína Fas
- SLPA tipo Ib: El gen alterado es el *TNFSF6*, que codifica para el FasL
- SLPA tipo II: Anomalías en el gen *CASP10*, que codifica para la caspasa 10.
- SLPA tipo III: Casos cuyo defecto genético todavía no ha sido identificado

## Nueva nomenclatura 2009

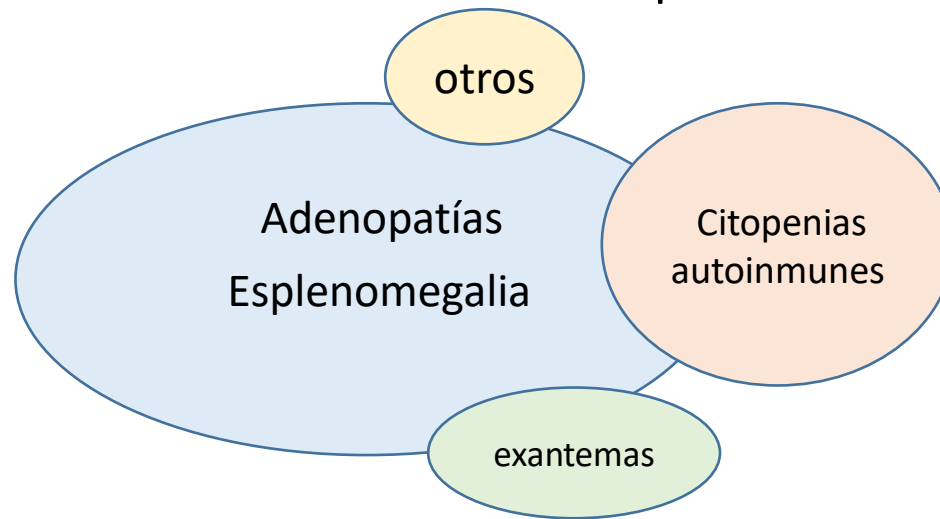
- **SLPA-FAS: mutaciones de FAS en la línea germinal**
- SLPA-sFAS: mutación somática del FAS
- SLPA-FASLG: mutación se encuentra en el FAS-Ligando
- SLPA- CASP10 mutación de caspasa 10
- SLPA-U: no se encuentra mutacion



# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Clínica

Penetrancia variable con fenotipo variable



# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Criterios diagnósticos

Antiguos criterios	Actuales
<i>Necesarios</i>	<b>Necesarios</b>
1. Linfoproliferación crónica no maligna	1. Linfoproliferación crónica > 6 meses
2. Aumento de dobles negativas T	2. Aumento de dobles negativas T
3. Defecto in vitro de la apoptosis	
	<b>Accesorios</b>
	■ Primarios
	1. Déficit de apoptosis in vitro (2 determinaciones)
	2. Mutaciones somáticas o germinales en los genes (FAS, FASL, CASP 10)
	■ Secundarios
	1. Alguno de los siguientes marcadores elevados
	a. sFAS-LG en plasma > 200 pg/ml
	b. IL-10 > 20 pg/ml
	c. Vitamina B <sub>12</sub> > 1.500 ng/l
	d. IL-18 > 500 pg/ml
	2. Biopsia con hallazgos histológicos compatibles con ALPS
	3. Hipergammaglobulinemia y citopenias inmunes
	4. Historia familiar de ALPS o linfoproliferación no maligna

### Diagnóstico definitivo

Dos criterios necesarios + un criterio accesorio primario

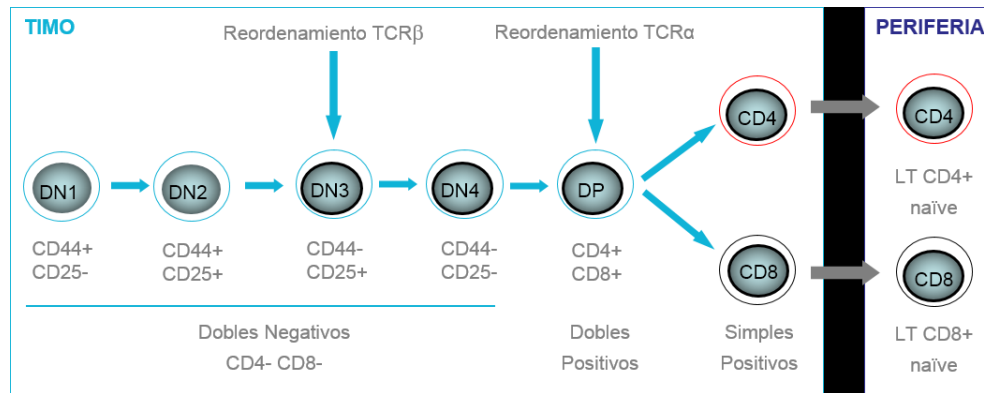
### Diagnóstico probable

Dos criterios necesarios + un criterio accesorio secundario

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Criterios diagnósticos

Linfocitos T doble negativo DNTs >1,5% en sangre periférica  
CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>, TCRαβ<sup>+</sup>



# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Diagnóstico diferencial

- Sd Evans
- Inmunofeciciencia común variable
- Rosai-Dorfman
- síndrome linfoproliferativo ligado al X
- Sd Castleman
- Pacientes con mutaciones de la caspasa 8
- RALD

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Tratamiento

- Corticoides
- Inmunosupresores

### Micofenolato mofetilo (MMF)

Inactiva una enzima necesaria para la síntesis de las purinas, clave para la linfoproliferación de linfocitos

Requiere controles analíticos

Efectos secundarios más comunes diarrea y neutropenia

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Tratamiento

### Rapamicina (también conocido como Sirolimus)

Inhibidor del mTOR, por lo que inhibe la proliferación de linfocitos T

Indicaciones actuales:

Citopenias refractarias a otros tratamientos

Esplenomegalia importante que plantea la esplenectomía

Linfoproliferación significativa

Necesita monitorización de la función hepática y renal. Produce inmunosupresión de células T, hipercolesterolemia y estomatitis.

La pauta de tratamiento:

dosis de carga de  $3\text{mg}/\text{m}^2$

posteriormente,  $2\text{mg}/\text{m}^2$  día (dosis máx. 4mg)

Los niveles deben monitorizarse 2 veces por semana, hasta niveles estables y, posteriormente, espaciar, realizando niveles mensuales

Los niveles deben mantenerse entre 5-15ng/ml.



# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Tratamiento

### Rituximab

Anticuerpo monoclonal anti-CD20, su uso debe evitarse o reservarse para aquellos pacientes en los que fallan el resto de las terapias, debido a que puede desarrollar inmunodeficiencia variable común y se ha descrito que el uso de anti-CD20 puede incrementar el riesgo

- Esplenectomía

Se recomienda evitarla debido al alto riesgo de sepsis en esta población, a pesar de una vacunación y una profilaxis con antibiótico correcta

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Tratamiento

### ALPS ASOCIADO A CITOPENIAS CRONICAS REFRACTARIAS.

**Tto inicial: prednisona oral**  
(1-2mg/Kg/día). Tras 1 semana, iniciar descenso lento durante 8-12 semanas  $\pm$  IGIV.

Respuesta inicial con reaparición citopenias tras descenso de corticoides.  
Aumentar corticoides: 1-2mg/kg/día + Micofenolato mofetil (600 mg/m<sup>2</sup>/12 h).  
Descender corticoides de nuevo en 8-12 semanas y dejar Micofenolato de forma prolongada.  
Respuesta parcial a Micofenolato con reaparición ocasional de citopenias.  
Valorar ciclos cortos de corticoides orales entre 1-5 mg/kg/ día (5 días) en función de la gravedad de las citopenias.  
No suspender Micofenolato.

**No respuesta a la pauta anterior:**  
Considerar Sirolimus.

**No respuesta:** valorar Rituximab o esplenectomía, si el hiperesplenismo contribuye de forma importante a las citopenias.

### ALPS CON LINFOPROLIFERACIÓN Y/O ENFERMEDAD GRAVE

**Tto de elección: Sirolimus**  
2mg/m<sup>2</sup>/día.  
Mantener niveles entre (5-15 ng/ml)

**No respuesta:**  
Vincristina: 1-5 mg/m<sup>2</sup>/sem o  
Metotrexate: 20mg/m<sup>2</sup>/sem o  
Mercaptopurina: 75mg/m<sup>2</sup>/ día o  
Pirimitamina Sufodiácina (12,5-25 mg/ 250-1000 mg semanal)

**No respuesta:**  
Valorar Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>/ semanal o esplenectomía.



Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune  
Advances in the knowledge and management of autoimmune lymphoproliferative syndrome

C. Garrido Colino 4.

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

Recibido 10 marzo 2013, Aceptado 06 junio 2013

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Tratamiento

- **Trasplante hematopoyético en pacientes con SLPA**

En general, la mayoría de los casos no requieren trasplante hematopoyético (TPH)

Se han descrito casos de curación tras TPH en pacientes con linfoma, poliarteritis nodosa o fenotipo grave (homocigotos para la mutación del FAS) con citopenias refractarias

# Síndrome linfoproliferativo autoinmune

## Seguimiento

- Riesgo aumentado de desarrollar procesos malignos. Se describe entre un 10 - 20%, siendo el linfoma no Hodgkin el más frecuente y los pacientes con mutación homocigota del gen FAS, los de mayor riesgo
- Debe realizarse seguimiento clínico estrecho y pruebas de imagen
- Debe considerarse la biopsia cuando existe sospecha clínica de linfoma (manifestaciones sistémicas) o exacerbación de la linfoproliferación

# Conclusiones

- En general, los pacientes con alteraciones autoinmunes y linfoproliferación deben incluir en su diagnóstico diferencial el SLPA. Igualmente en el caso de niños con citopenias autoinmunes no bien explicadas
- Tratamiento inicial de las citopenias autoinmunes con corticoides o sirolimus en los casos refractarios o con linfoproliferación. Descartado de inicio el tratamiento con rituximab y esplenectomía
- Requieren seguimiento por el riesgo aumentado de desarrollar neoplasias