

ORIGINAL BREVE

## Esplenomegalia familiar como manifestación clínica del síndrome linfoproliferativo autoinmune

A. Bilbao Aburto<sup>a,\*</sup>, N. Arana Aguirre<sup>a</sup>, J.M. García Martínez<sup>a</sup>,  
I. Astigarraga Aguirre<sup>a,b</sup> y L.M. Allende<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría, Hospital de Cruces, Vizcaya, España

<sup>b</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, U.D. de Cruces, Universidad del País Vasco, Vizcaya, España

<sup>c</sup>Servicio de Inmunología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 4 de octubre de 2009; aceptado el 23 de noviembre de 2009

Disponible en Internet el 15 de marzo de 2010

### PALABRAS CLAVE

Síndrome  
linfoproliferativo  
autoimmune;  
Apoptosis;  
Esplenomegalia  
familiar;  
Esplenomegalia  
crónica

### Resumen

**Introducción:** El síndrome linfoproliferativo autoinmune es la consecuencia de un defecto genético que compromete la apoptosis de los linfocitos. La linfoproliferación se manifiesta por adenomegalias y/o esplenomegalia crónica. El diagnóstico requiere demostrar el defecto de la apoptosis linfocitaria y el aumento de linfocitos T dobles negativos (TDN) que carecen de CD4 y CD8. Existe riesgo de desarrollar linfomas y enfermedades autoinmunes, sobre todo citopenias.

**Métodos:** Estudiamos a un niño de 14 años con esplenomegalia de varios años de evolución con antecedentes familiares de esplenomegalia y adenomegalias. Se analiza el fenotipo de los linfocitos T y el defecto molecular del gen *TNFRSF6* en el niño, su hermana y el padre. Se estudia el defecto de la apoptosis en el niño y su padre.

**Resultados:** En el niño y su padre se confirman el defecto de la apoptosis de los linfocitos, el aumento de linfocitos dobles negativos (el 18 y 5%, respectivamente) y la misma mutación del gen *TNFRSF6*. La hermana presenta la misma mutación con un 16% de linfocitos doblemente negativos.

**Comentarios:** La esplenomegalia crónica familiar puede ser la única manifestación del síndrome linfoproliferativo autoinmune.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agurtzane.bilbaoaburto@osakidetza.net (A. Bilbao Aburto).

**KEYWORDS**

Autoimmune lymphoproliferative syndrome;  
Apoptosis;  
Familial splenomegaly;  
Chronic splenomegaly

## Familial splenomegaly as a first clinical sign of autoimmune lymphoproliferative syndrome

**Abstract**

**Background:** The autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) is caused by genetic defect in lymphocyte apoptosis. Chronic lymphadenopathy and splenomegaly are the consequence of lymphoproliferation. The diagnosis is based on the assessment of the defective lymphocyte apoptosis and the identification of lymphocyte T subset that are double negative (CD4-CD8-). The susceptibility to lymphoma and autoimmune diseases, mainly blood cytopenias is increased.

**Methods:** We studied a 14 year-old boy with chronic splenomegaly and familial history of splenomegaly and lymphadenopathy. T lymphocyte phenotypes, and molecular defect of TNFRSF6 gene were studied in the child, his sister and his father. Lymphocyte apoptosis was also analysed in the child and his father.

**Results:** The boy and his father showed *in vitro* apoptosis defects, an increased number of double negative T lymphocytes (18% and 5%, respectively) and the same mutation in the TNFRSF6 gene. His sister had 16% of double negative T lymphocytes and the mutation in the TNFRSF6 gene.

**Comments:** Chronic familial splenomegaly can be the only clinical sign of autoimmune lymphoproliferative syndrome.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El síndrome linfoproliferativo autoinmune (SALP) (OMIM 601859) es un proceso linfoproliferativo crónico causado por un defecto en la apoptosis de los linfocitos<sup>1</sup>. Fue descrito como síndrome de Canale-Smith en 1967 en dos niños con linfadenopatía, esplenomegalia, anemia y trombopenia<sup>2</sup>.

En 1995 se conoció el defecto molecular causado por una mutación del gen *TNFRSF6* que codifica para la proteína Fas (CD95/APO1/TNFRSF6) que se encuentra en la membrana plasmática de los linfocitos<sup>3</sup>. Esta proteína interviene en la apoptosis de los linfocitos después de que han sido activados y han proliferado en respuesta al antígeno. La mutación de dicho gen es el defecto génico más frecuente, aunque se han descrito mutaciones de otros genes que codifican otras proteínas que intervienen en la apoptosis<sup>4,5,12</sup> y casos sin mutación conocida en la actualidad.

El defecto en la apoptosis provoca un acúmulo de linfocitos en los órganos linfoides secundarios dando lugar a manifestaciones linfoproliferativas en forma de adenomegalias y esplenomegalia crónica<sup>6,7</sup>. Estos son los síntomas más frecuentes. Existe el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes especialmente citopenias: anemia hemolítica autoinmune, trombopenia o neutropenia autoinmune<sup>6,7</sup>. Con menos frecuencia se ha descrito asociada a manifestaciones autoinmunes órganoespecíficas como glomerulonefritis<sup>8</sup> y vasculitis cutáneas<sup>9</sup>. El pronóstico está en función del riesgo aumentado de desarrollo de linfomas, sobre todo del linfoma de Hodgkin<sup>10</sup>.

Es característica la acumulación tanto en sangre como en órganos linfoides secundarios de un subtipo de linfocitos T que no expresan la molécula CD4 ni CD8 (linfocitos T dobles negativos). La molécula que identifica a los linfocitos T es el receptor para el antígeno (TCR). Existen 2 tipos de TCR

según tengan cadenas  $\alpha\beta$  o cadenas  $\gamma\delta$ . Los linfocitos TCR  $\gamma\delta$  suelen ser dobles negativos y pueden encontrarse en sangre periférica en un pequeño porcentaje (menor del 5% de los linfocitos). Los linfocitos TCR  $\alpha\beta$  expresan o bien CD4 o bien CD8. Por tanto, es anómalo el hallazgo de linfocitos T TCR  $\alpha\beta$  que no expresen ni CD4 ni CD8. Esta subpoblación linfocitaria es la que está elevada en este síndrome. También es frecuente la hipergammaglobulinemia.

Para confirmar el diagnóstico es preciso demostrar *in vitro* un defecto de la apoptosis de los linfocitos<sup>11</sup>.

Los criterios diagnósticos son 3: 1. síntomas clínicos de linfoproliferación; 2. linfocitos T dobles negativos (CD3+  $\alpha\beta$ +CD4-CD8-) en número superior al 1% de los linfocitos totales; 3. demostración *in vitro* del defecto de la apoptosis de linfocitos. Apoyan el diagnóstico la existencia de una enfermedad autoinmune, antecedentes familiares de SALP, el hallazgo de linfocitos dobles negativos en la biopsia del ganglio linfático o del bazo, la hipergammaglobulinemia y la mutación del gen que codifica la proteína FAS (tabla 1).

**Caso clínico**

Niño de 14 años controlado por esplenomegalia desde los 4 años de edad.

Antecedentes familiares: hermana de 12 años, recientemente diagnosticada de esplenomegalia. Padre con esplenomegalia y antecedentes de adenomegalias que han precisado exéresis. Abuelo y tía paterna con antecedentes de adenomegalias. No se registran datos de enfermedades autoinmunes ni linfomas.

Antecedentes personales: presentó adenomegalias generalizadas a los 2 años de vida y varios episodios de urticaria aguda.

**Tabla 1** Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Criterios diagnósticos

1. Linfadenopatía crónica no maligna o esplenomegalia
2. Aumento (>1%) de linfocitos T dobles negativos en sangre periférica
3. Defecto de la apoptosis in vitro

Apoyan el diagnóstico

- Enfermedad autoinmune
- Historia familiar positiva
- Histología sugestiva de ganglio o bazo
- Mutación en el gen *TNFRSF6*

Exploraciones complementarias:

Hemograma: Hg 13,8 g/dl; Leucocitos 5.900/ $\mu$ l; linfocitos 1931/ $\mu$ l; Neutrófilos 2.800/ $\mu$ l; plaquetas 179.000/ $\mu$ l.

Bioquímica: proteínas totales 8,6 mg/dl.

Inmunoglobulinas: G 2440 mg/dl; Ig A 234 mg/dl; Ig M 221 mg/dl; Ig E 2290 KU/l.

ANA y autoanticuerpos (factor reumatoide, anticuerpos antitiroideos, anticardiolipina, antitransglutaminasa, antimitocondrial y antimúsculo liso) negativos.

Ecografía: gran esplenomegalia de 18 cm y adenopatías de hasta 8–9 mms de diámetro en FID.

Estudio inmunológico:

Estudio de poblaciones linfocitarias mediante citometría de flujo:

- Linfocitos T totales: 74% = 1.429/ $\mu$ l.
- Linfocitos T  $\alpha/\beta$ +: 61% = 1.178/ $\mu$ l.
  - Linfocitos T  $\alpha/\beta$ +CD3+CD4+: 31% = 599/ $\mu$ l.
  - Linfocitos T  $\alpha/\beta$ +CD3+ CD8+: 29% = 560/ $\mu$ l.
  - Linfocitos T dobles negativos ( $\alpha/\beta$ +CD4 –CD8 –): 18%.

Estudio funcional de la apoptosis: Defecto en la apoptosis en el niño y su padre.

Para el estudio funcional de la apoptosis se estimulan los linfocitos durante 8 días con PHA+IL2, posteriormente se induce la apoptosis linfocitaria utilizando el anticuerpo monoclonal anti-CD95 y se cuantifica por citometría de flujo mediante la tinción con anexina V/Ioduro de Propidio<sup>12,17</sup>.

Estudio genético del gen *TNFRSF6* que codifica para la proteína Fas<sup>12,17</sup>: Delección en heterocigosis de una guanina en el nucleótido 774 codón 178. Esta alteración provoca la aparición de un codon stop temprano en la posición 199. Esta delección no estaba previamente publicada en la literatura.

## Estudio familiar

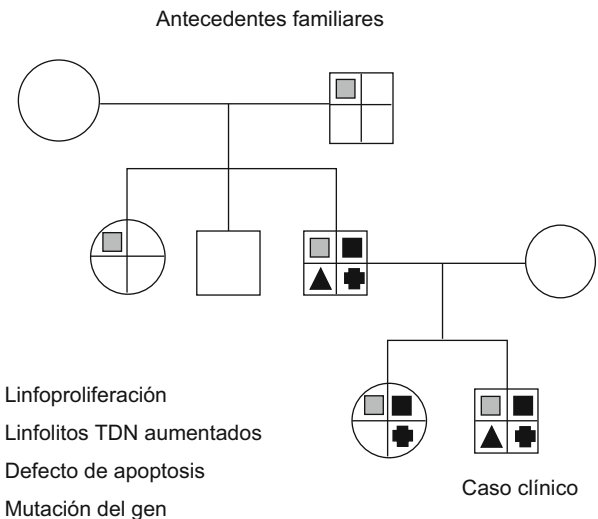
Hermana de 12 años:

Hemograma: Hg: 12,5 gr/dl; leucocitos 5.300/ $\mu$ l; neutrófilos: 2900/ $\mu$ l; plaquetas: 158.000/ $\mu$ l.

Bioquímica: proteínas totales: 7,2 mg/dl.

Inmunoglobulinas: Ig G: 1810 mg/dl; Ig A: 263 mg/dl; Ig M: 73,8 mg/dl.

ANA y autoanticuerpos negativos



**Figura 1** Tabla de antecedentes familiares.

Ecografía: esplenomegalia de 16 cm. Adenopatías en FID de hasta 8 mm de diámetro.

Estudio Inmunológico:

Linfocitos totales 1214 células/ $\mu$ l.

- Linfocitos T totales: 62% = 753/ $\mu$ l.
- Linfocitos T  $\alpha/\beta$ +: 49% = 595/ $\mu$ l.
  - Linfocitos T  $\alpha/\beta$ +CD3+CD4+: 33% = 401/ $\mu$ l.
  - Linfocitos T  $\alpha/\beta$ +CD3+CD8+: 18% = 219/ $\mu$ l.
- Linfocitos T dobles negativos ( $\alpha/\beta$ +CD4 –CD8 –): 16%.

Se confirma la misma mutación del gen *TNFRSF6*.

*Padre:* Se encuentra un aumento de linfocitos T dobles negativos con un valor del 5% del total de linfocitos y un defecto del estudio funcional de la apoptosis. Es portador de la mutación descrita anteriormente en el gen *TNFRSF6* (fig. 1).

## Discusión

El síndrome linfoproliferativo autoinmune es una entidad reconocida recientemente.

Se considera una inmunodeficiencia primaria por defecto en la regulación inmune<sup>13</sup>. En la última clasificación de las inmunodeficiencias primarias se incluyen 8 grupos de enfermedades que cursan con defectos de la inmunidad, siendo uno de ellos los que cursan con defectos en la regulación inmune (tabla 2).

El síndrome linfoproliferativo autoinmune junto con el IPEX (disregulación inmune asociada a poliendocrinopatía y enteropatía autoinmune) y poliendocrinopatía, candidiasis y distrofia ectodérmica (APECED) constituyen 3 síndromes incluidos en el grupo de defectos en la regulación inmune cuyos defectos genéticos se asocian al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Existen 8 casos registrados en el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias<sup>14</sup> (REIDP). En EE.UU. hay más de 250 casos registrados en el National Human Genome Research Institute<sup>15</sup> con datos clínicos y analíticos de 62 pacientes. La esplenomegalia es el hallazgo más constante, se encuentra en el 90% de los pacientes. Le sigue en frecuencia la

**Tabla 2** Inmunodeficiencias primarias. Clasificación

- Inmunodeficiencias combinadas de linfocitos T y B
- Defectos de Anticuerpos
- Defectos del complemento
- Defectos de fagocitosis
- Inmunodeficiencias bien definidas
  - S. de Wiskott-Aldrich
  - S. de DiGeorge
  - Hiper Ig E
  - Ataxia-telangiectasia
- Enfermedades autoinflamatorias
- Defectos de la inmunidad Innata
- Defectos de la regulación inmune
  - S. linfoproliferativo ligado a X
  - Linfocitosis hemofagocítica familiar
  - Disregulación inmune con autoinmunidad
    - Síndrome linfoproliferativo autoinmune
    - Ipx: Disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía autoinmune
    - APECED: Poliendocrinopatía, candidiasis y distrofia actodérmica

adenomegalia en el 87% de los casos. Dentro de las manifestaciones autoinmunes, el 53% presentaba anemia hemolítica autoinmune, el 13% neutropenia y otro 13% trombopenia. Dos de los 62 casos desarrollaron linfoma<sup>15</sup>.

En España se han publicado tres niños con el síndrome linfoproliferativo autoinmune con mutaciones en el gen *TNFRSF6*<sup>16,17</sup>. Un niño de 5 años con esplenomegalia desde los 15 meses y antecedentes familiares de anemia hemolítica autoinmune y una niña controlada por esplenomegalia y adenopatías desde los 4 años que desarrolló un linfoma a los 11 años. El tercer caso es un varón con los criterios típicos de síndrome linfoproliferativo autoinmune. Además, en 2006 se publicó el caso de una paciente con síndrome linfoproliferativo autoinmune con una mutación en homocigosis en el gen *TNFRSF6* que codifica para FasLigando<sup>12</sup> y que también cumplía los criterios típicos del síndrome linfoproliferativo autoinmune.

En nuestro caso, la sospecha clínica se planteó ante el hallazgo de esplenomegalia en la hermana junto con los antecedentes familiares.

Creemos justificado descartar este síndrome en los casos de esplenomegalia crónica no explicada, citopenias crónicas o linfomas sobre todo si existen antecedentes familiares.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Fleisher T. The autoimmune lymphoproliferative syndrome: an experiment of nature involving lymphocyte apoptosis. *Immunol Res.* 2008;40:87–92.
2. Canale VC, Smith CH. Chronic lymphadenopathy simulating malignant lymphoma. *J of Pediatrics.* 1967;70:891–9.
3. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Gerwinski E. Dominant Interfering Fas Gene Mutations Impair Apoptosis in a Human Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Cell.* 1995;81:935–46.
4. Wu J, Wilson J, He J, Xiang L, Schur PH, Mountz JD. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematosus and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest.* 1996;98:1107–1113.
5. Wang J, Zheng L, Lobito A, Chan FK, Dale J, Sneller M, et al. Inherited human caspase 10 mutations underlie defective lymphoproliferative syndrome tipe II. *Cell.* 1999;98:47–58.
6. Le Deist F, Emile JF, Rieux-Laucat R, Benkerrou M, Roberts I, Brousseau N, et al. Clinical, immunologic and pathological consequences of Fas-deficient conditions. *Lancet.* 1996;348:719–723.
7. Sneller MC, Wang J, Dale JK, Middleton LA, Choi Y, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood.* 1997;89:1341–8.
8. Wang Y, Futatani T, Matsukura H, Miyawaki T. Autoimmune lymphoproliferative syndrome presenting with glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology.* 2003;18:454–6.
9. Auricchio L, Vitiello L, Ferri P, Chiochetti A, Pettinato G, Racioppi L, et al. Cutaneous manifestations as presenting sign of autoimmune lymphoproliferative syndrome in childhood. *Dermatology.* 2005;210:240–336.
10. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rosen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood.* 2001;98:184–200.
11. Worth A, Thrasher A, Gaspar HB. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: molecular basis of disease and clinical phenotype. *Brit Haematol.* 2006;133:124–40.
12. Del-Rey M, Ruiz-Contreras J, Bosque A, Calleja S, Gomez-Rial J, Roldan E, et al. A homozygous Fas ligand gene mutation in a patient causes a new type of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood.* 2006;108:1306–12.
13. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:776–94.
14. Registro español de Inmunodeficiencias primarias. <http://web.hsd.es/redip/index.php?l=es&m=estadisticas>.
15. Jackson C, Puck J. Medical and Genetic Description of ALPS. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome: a Disorder of Apoptosis. [http://research.nhgri.nih.gov/ALPS/alps\\_review.shtml](http://research.nhgri.nih.gov/ALPS/alps_review.shtml).
16. Cambromero R, Cámara C, López granados E, Ferreira A, Fontan G, García Rodríguez MC. Síndrome linfoproliferativo autoinmune: diagnóstico molecular en dos familias. *Med Clin (Barc).* 2003;120:322–5.
17. Del-Rey MJ, Manzanares J, Bosque A, Aguiló JI, Gómez-Rial J, Roldan E, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in a patient with a new germline Fas gene mutation. *Immunobiology.* 2007;212:73–83.