

Células T $\alpha\beta$ duplo negativas para o diagnóstico de ALPS e ALPS-like – os valores do critério diagnóstico de ALPS de 2010 são adequados?

Arq Asma Alerg Imunol. 2022;6(1):144-5.
<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20220016>

Prezado Editor,

A Síndrome linfoproliferativa autoimune, conhecida como ALPS (*Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome*), faz parte do grupo de erros inatos da imunidade com desregulação imune, e é caracterizada por autoimunidade (especialmente citopenias), linfoproliferação crônica e risco aumentado para linfoma. Ocorre por mutações em genes (FAS, FASL e CASP10) que codificam moléculas da via de sinalização FAS-FAS-L, comprometendo a apoptose de linfócitos^{1,2}.

Mutações em 24 outros genes não relacionados à via de apoptose FAS-FASL foram identificadas em pacientes com quadro clínico semelhante ao de ALPS (ALPS-like)².

A haploinsuficiência de CTLA-4 (CHAI), a deficiência de LRBA (LATAIE), a doença linfoproliferativa autoimune associada ao RAS (RALD), as síndromes do p110 delta ativado 1 e 2 (APDS 1 e 2), a doença de BENTA (mutação de CARD11), defeitos com ganho de função de STAT1 e de STAT3, a deficiência de adenosina deaminase 2 (DADA2) e as síndromes linfoproliferativas ligadas ao X do tipo 1 e 2 são exemplos de doenças que fazem parte do grupo ALPS-like, sendo que mutações em CTLA4 e LRBA correspondem a aproximadamente 50% deste grupo^{1,2}.

Em comum, linfoproliferação não maligna (esplenomegalia e adenomegalias) e citopenias autoimunes ocorrem nos pacientes com ALPS, assim como naqueles com ALPS-like³. No entanto, as manifestações clínicas observadas são heterogêneas, e outros dados clínicos e laboratoriais podem direcionar a suspeita. Por exemplo,

ao contrário do que é descrito em ALPS, doenças autoimunes órgão-específicas, tais como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite, enteropatia e hepatite, são descritas em pacientes com doenças do grupo ALPS-like. Infecções de repetição, hipogamaglobulinemia e infiltrado linfocítico em alguns órgãos ocorrem na maioria dos pacientes com doenças ALPS-like^{2,3}. Dentre as infecções mais frequentes, destacam-se as do trato respiratório superior e inferior, tanto virais quanto bacterianas. Em algumas doenças do grupo ALPS-like, ocorrem outras infecções como candidíase mucocutânea, herpes zoster, micobacterioses ou doenças causadas por outros patógenos intracelulares^{2,3}.

Os critérios em uso para o diagnóstico de ALPS são aqueles propostos por Oliveira em 2010⁴. São considerados obrigatórios para o diagnóstico definitivo ou provável a presença de linfadenomegalia e/ou esplenomegalia com duração superior a 6 meses (excluídas causas infecciosas e malignidade), e níveis elevados de linfócitos T duplo negativos (TDN) ($\geq 1,5\%$ do total de linfócitos ou $\geq 2,5\%$ do total de linfócitos CD3⁺), sendo estas células definidas como CD3⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺ CD4⁻ CD8⁻, em um cenário de linfócitos em valores normais ou aumentados. A associação destes dois critérios necessários com um critério acessório primário (identificação de mutação patogênica em FAS, FASL ou CASP-10 ou identificação de defeito de apoptose de linfócitos em, pelo menos, dois ensaios funcionais) possibilita o diagnóstico definitivo de ALPS, enquanto a associação com um critério acessório secundário torna o diagnóstico provável. São listados como critérios acessórios secundários: citopenias autoimunes e hipergamaglobulinemia policlonal; achados imunohistoquímicos típicos em material de biópsia; aumento de níveis plasmáticos de FAS-ligante, ou IL-10 ou IL-18 ou aumento de níveis séricos/plasmáticos de vitamina B12⁴.

Critérios diagnósticos para as doenças ALPS-like, incluindo células TDN e outros biomarcadores, ainda não estão definidos.

Em pacientes com doenças ALPS-like com mutações nos genes PRKCD, MAGT1, RASGRP1 e TPP2 não foram observados níveis elevados de linfócitos TDN. No entanto, recentemente, vem sendo descrito que pacientes com doenças ALPS-like relacionadas a mutações nos genes PIK3CD, ITK, STK4, STAT3 GOF, CTLA4, LRBA,

IL2RA, TET2, IL12RB1, ADA2, TNFAIP3, NRAS/KRAS e CARD11 GOF também apresentam níveis de linfócitos TDN maiores do que 2,5% em relação ao valor total de células CD3⁺. Este estudo demonstrou que dentre pacientes com doenças ALPS-*like*, 14 também preenchem critérios em relação à vitamina B12, FASL solúvel e IL-10, o que os teria diagnosticado como ALPS². Por outro lado, níveis normais de TDN, especialmente diante de uma suspeita clínica importante, não descartam o diagnóstico de doenças do grupo ALPS-*like*.

Nem sempre temos disponibilidade imediata de exame genético, e muitos dos critérios acessórios secundários não se encontram disponíveis em nossa prática cotidiana. Deste modo, considerando que níveis de células TDN $\geq 6\%$ (em relação aos linfócitos CD3⁺) raramente são observados em pacientes com defeitos incluídos no grupo ALPS-*like*, este ponto de corte foi proposto pela *European Society for Immunodeficiencies* (ESID) em 2019 como critério a ser usado no registro de pacientes com ALPS sem diagnóstico genético^{5,6}.

Relevante salientar que é fundamental dosar as células TDN pela citometria de fluxo adequadamente, marcando receptores de células T (TCR) com cadeias alfa e beta. A população de células CD3⁺ inclui células com TCR compostos por cadeias alfa-beta e por cadeias gama-delta. As células com cadeias gama-delta são constitutivamente CD4⁻CD8⁻ (duplo negativas). Há variadas condições clínicas de natureza infecciosa, inflamatória ou maligna que promovem aumento de células CD3⁺TCR $\lambda\delta$ ⁷. Portanto, a estratégia de inferir o valor de células TDN $\alpha\beta$ por meio de subtração entre total de células CD3⁺ e células CD4⁺ e CD8⁺ é inadequada, pois pode, em muitos casos, superestimar o valor de TDN, orientando erradamente para um diagnóstico de ALPS ou ALPS-*like*.

Diante de quadro clínico sugestivo (linfoproliferação e citopenias, particularmente) com exame genético inconclusivo ou indisponível e/ou indisponibilidade de ensaios de citometria de fluxo e/ou funcionais que possibilitem o diagnóstico preciso, sugerimos que o diagnóstico de ALPS deve ser considerado diante dos critérios de Bosco de 2010, no entanto, utilizando-se valores $\geq 6\%$ de células TDN com TCR $\alpha\beta$ dentre linfócitos CD3⁺. Pacientes com células TDN TCR $\alpha\beta$ entre 2,5 e 6% dos linfócitos CD3⁺ podem apresentar um dos defeitos relacionados à ALPS-*like*, que podem requerer medidas terapêuticas específicas e diferentes dos pacientes com ALPS.

Referências

1. Oliveira JB. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. In: Sullivan K, Stiehm ER, eds. Stiehm's Immune deficiencies: inborn errors of immunity. 2ª ed. Elsevier Inc.; 2020.
2. Lopez-Nevaldo M, Gonzalez-Granado LI, Ruiz-Garcia R, Pleguezuelo D, Cabrera-Marante O, Salmon N, et al. Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management. *Front Immunol*. 2021;12:671755.
3. Hafezi N, Zaki-Dizaji M, Nirouei M, Asadi G, Sharifinejad N, Jamee M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 780 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and ALPS-like diseases: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(7):1519-32.
4. Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, Fleisher TA, Jaffe ES, Lenardo MJ, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*. 2010;116(14):e35-40.
5. European Society for Immunodeficiencies – ESID [site na Internet]. ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID2019. Disponível em: <https://www.esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>. Acessado em: 01/12/2021.
6. Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al.; ESID Registry Working Party and collaborators. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1763-70.
7. Liapis K, Tsagarakis NJ, Panitsas F, Taparkou A, Liapis I, Roubakis C, et al. Causes of double-negative T-cell lymphocytosis in children and adults. *J Clin Pathol*. 2020;73(7):431-8.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação desta carta.

Fernanda Pinto-Mariz

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatria (UFRJ). IPPMG-UFRJ, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Elaine Sobral da Costa

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatria (UFRJ). IPPMG-UFRJ, Hematologia - Laboratório Multiprofissional - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Ekaterini Simões Goudoris

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Pediatria (UFRJ). IPPMG-UFRJ, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro, RJ, Brasil.