

Review

I disordini linfoproliferativi come espressione di immunodeficit primitivi: dalla diagnosi alla terapia mirata

Lymphoproliferative disorders as presenting feature or expression of inborn errors of immunity: from the diagnosis to target therapy

Beatrice Rivalta^{1,2}, Mattia Moratti³, Francesca Conti⁴

¹ Dipartimento Pediatrico Universitario (DPUO), Immunoinfettivologia, Unità di ricerca sulle Immunodeficienze Primitive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia;

² Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; ³ Specialty School of Pediatrics, University of Bologna; ⁴ Pediatric Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

CORRISPONDENZA

Francesca Conti

francescac.ageop@aosp.bo.it

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Rivalta B, Moratti M, Conti F. I disordini linfoproliferativi come espressione di immunodeficit primitivi: dalla diagnosi alla terapia mirata. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;36(01):9-16. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-2>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

RIASSUNTO

Oramai nota è l'associazione tra immunodeficienze primitive (IDP) e manifestazioni di immunodisregolazione quali linfoproliferazione e autoimmunità. Queste sono espressione di un'alterazione dei meccanismi di omeostasi e dei check-point che regolano il ciclo cellulare delle cellule linfoide. La linfoproliferazione impatta in modo negativo sulla qualità di vita dei pazienti, rendendo spesso necessarie numerose biopsie e interventi chirurgici e trattamenti prolungati con steroidi o immunosoppressori. Nondimeno, elevato è il rischio di evoluzione verso forme neoplastiche. Questi quadri sono spesso di difficile interpretazione sia per il clinico che per l'anatomopatologo. Il quadro istologico può mostrare alterazioni difficilmente ascrivibili a categorie specifiche di malattia in cui l'architettura del linfonodo risulta alterata dalla sottostante IDP. In alcuni casi le nuove tecniche di biologia molecolare (*next generation sequencing*) mediante analisi dell'esoma o dell'intero genoma, permettono di identificare l'immunodeficienza sottostante. Per alcune IDP associate a linfoproliferazione sono disponibili farmaci specifici efficaci nel ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita e probabilmente ridurre il rischio di complicanze e degenerazione maligna. Si consideri, ad esempio, il caso della rapamicina per il trattamento della sindrome da fosfoinositide 3-chinasi attivata (APDS) e dell'abatacept nel trattamento del deficit della proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA4).

PAROLE CHIAVE: linfoproliferazione, immunodeficienza primitiva, immunodisregolazione, terapia mirata

ABSTRACT

Nowadays is known the association between Inborn errors of immunity (IEI) and immune dysregulation manifestations, as lymphoproliferation (LPDs) and autoimmunity, resulting from the impairment of homeostatic mechanisms and cellular check-points which regulate lymphoid cell cycle.

Lymphoproliferation negatively impacts patients' quality of life, requiring multiple surgery interventions and biopsy, chronic steroidal or immunosuppressive treatments and may lead to malignant degenerations. Frequently these lesions are tricky to define, may show characteristics of malignancy and it is hard to identify the underlying IEI. In some patients next generation sequencing techniques [target-next generation sequencing (NGS), whole exome sequencing (WES) or whole genome sequencing (WGS)] have allowed to diagnose the underlying disorder. For some diagnosed IEI with LPDs [i.e. Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS) or Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; (CLTA4)], specific target therapies are now available to reduce symptoms, improve quality of life, and hopefully prevent the risk of degeneration.

KEY WORDS: lymphoproliferation, inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, immune dysregulation, target therapy

INTRODUZIONE

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono disordini congeniti che si esprimono con un ampio spettro di manifestazioni cliniche, di cui la suscettibilità alle infezioni è stata originariamente considerata la principale. Negli ultimi anni si è evidenziato come l'alterazione dei meccanismi di omeostasi e *check-point* delle cellule del sistema immunitario possa essere responsabile contemporaneamente, sia dell'incapacità di controllare le infezioni, sia dell'insorgenza di fenomeni di immunodisregolazione. Questa si manifesta con autoimmunità (citopenie, malattie infiammatorie intestinali, artriti ecc.) e linfoproliferazione che possono rappresentare il quadro principale o d'esordio¹⁻⁴. In queste condizioni il mancato controllo delle infezioni, in particolare quelle virali croniche come EBV (virus Epstein-Barr) o CMV (citomegalovirus), possono rappresentare un *trigger* e sostenere l'immunodisregolazione. Questi disordini necessitano di terapie protratte con immunosoppressori (steroidi, micofenolato, rapamicina ecc.), a cui sono spesso refrattari, impattando sulla qualità di vita dei pazienti. Studi di popolazione hanno evidenziato come tra i pazienti con IDP quelli con manifestazioni di immunodisregolazione presentino una sopravvivenza inferiore⁵. Le IDP, in particolare quelle che si esprimono con immunodisregolazione, sono associate a un aumentato rischio di neoplasia, soprattutto linfomi. Anche per questa ragione la linfoproliferazione cronica rende necessarie numerose biopsie per escludere la degenerazione maligna. L'anatomopatologo può trovarsi frequentemente di fronte a quadri di linfoproliferazione monomorfa con architettura sovvertita che può essere di difficile interpretazione, sebbene la presenza di caratteristiche peculiari sia spesso suggestiva di una IDP sottostante. Alla base dello sviluppo della linfoproliferazione sono presenti difetti intrinseci di sviluppo dei linfociti o dei meccanismi/molecole necessari per la loro (interazione) *collaborazione*. L'introduzione di nuove tecniche di sequenziamento genico [target-next generation sequencing (NGS), whole exome sequencing (WES), whole genome sequencing (WGS)] ha permesso di identificare nuovi geni e meccanismi patogenetici responsabili di queste forme. Queste tecniche di biologia molecolare sono di supporto alla clinica nella fase diagnostica e permettono di identificare bersagli terapeutici⁶. La recente introduzione di terapie specifiche per alcune immunodeficienze capaci di regolare e agire sul meccanismo patogenetico sottostante, rende fondamentale riconoscere questi disordini; si consideri ad esempio la rapamicina o gli inibitori specifici della PI3K δ per il trattamento della sindrome da fosfoinositide 3-chinasi attivata (APDS)

e abatacept nel trattamento del deficit della proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA4). Queste terapie, gravate da minori effetti collaterali rispetto agli immunosoppressori tradizionali, quali gli steroidi, si sono dimostrate efficaci nel controllare i sintomi e potrebbero rivelarsi capaci di ridurre il rischio di degenerazione maligna⁷. Nelle forme di immunodeficienza combinata dove l'indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è spesso legato alla clinica oltre che al fenotipo immunologico, si è evidenziato come un'indicazione trapiantologica precoce, prima dello sviluppo delle complicanze, sia fondamentale per garantire un buon *outcome*, in particolare nei casi in cui sia disponibile un donatore compatibile⁸.

È quindi fondamentale la collaborazione tra immunologo, patologo ed ematologo al fine di porre una corretta diagnosi e assicurare la gestione clinica e terapeutica migliore. Conoscere le caratteristiche istologiche delle differenti forme di IDP (Tab. I) può essere utile sia per orientarsi di fronte a quadri noti di IDP, sia a indirizzare il sospetto diagnostico nei pazienti con linfoproliferazione atipica o persistente, suggestiva di IDP, in cui ancora non è stata posta una diagnosi specifica⁹.

RAG: SINDROME DI OMENN E CID

La mutazione dei geni *RAG1/2* è responsabile di quadri clinici assai variabili, che vanno da forme di immunodeficienza severa combinata (SCID), quali *leaky/atypical* SCID e sindrome di Omenn, a forme più lievi, quali CID (immunodeficienze combinate) e deficit anticorpali isolati.

La sindrome di Omenn è una SCID caratterizzata dalla proliferazione di cloni autoreattivi e dalla presenza di immunodisregolazione che si esprime con importante dermatite (eritrodermia), alopecia, diarrea cronica, epatosplenomegalia e linfoproliferazione in associazione a infezioni gravi o sostenute da germi particolari. Nelle forme di CID determinate da mutazioni ipomorfe (che mantengono un'attività residua del gene) il quadro clinico è più lieve e l'esordio dei sintomi è più tardivo (nei primi anni di vita)¹⁰⁻¹². L'analisi istologica dei linfonodi dei pazienti affetti da sindrome di Omenn mostra un'assenza di follicoli con espansione della paracorticale, un'infiltrazione di eosinofili, cellule dendritiche e linfociti T attivati insieme a una riduzione di linfociti B e plasmacellule¹³⁻¹⁵. Per i casi di SCID e sindrome di Omenn la terapia d'elezione è il TCSE.

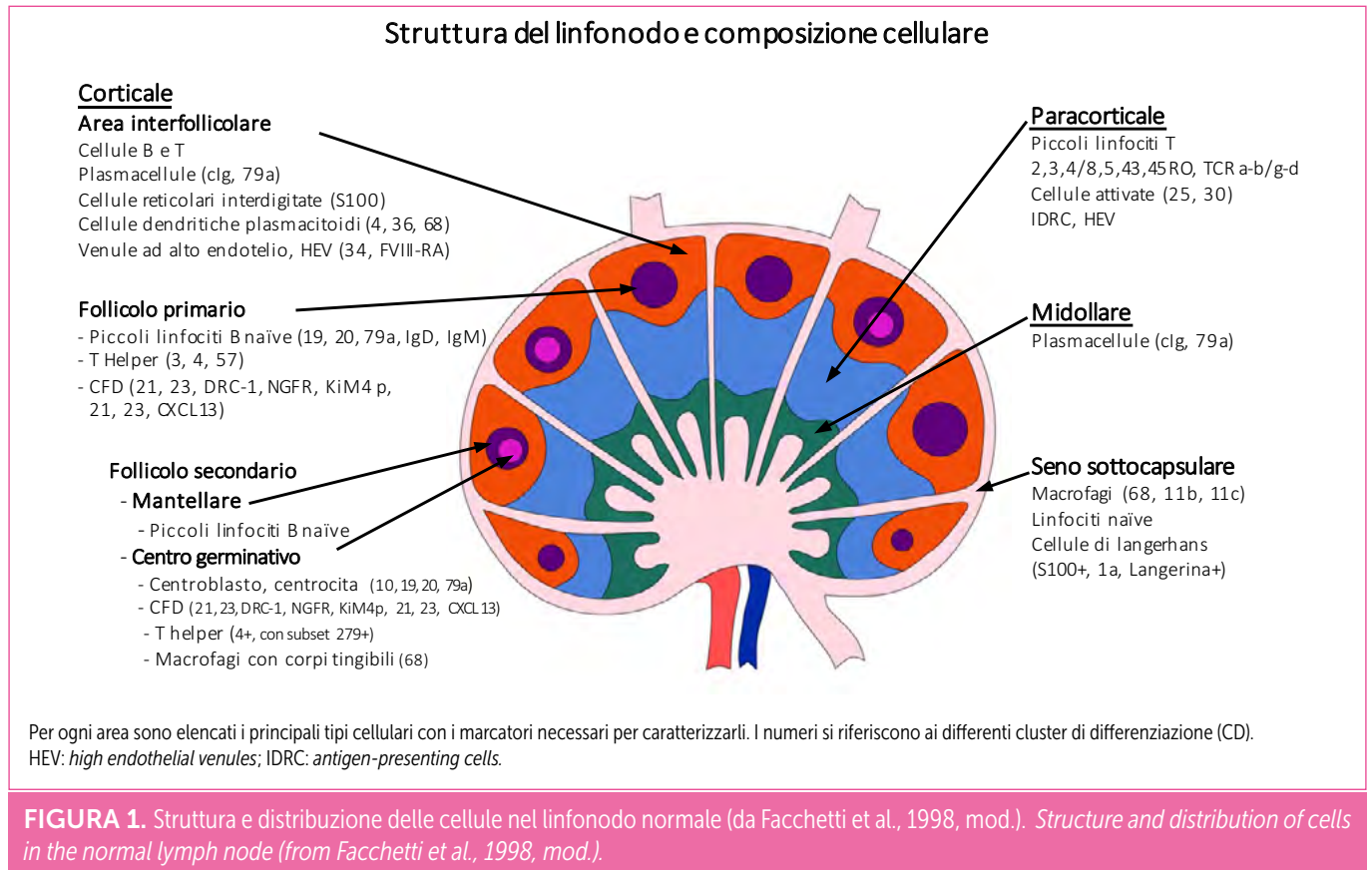
TABELLA I. Immunodeficienze primitive e disordini linfoproliferativi non clonali: aspetti molecolari, clinici e istopatologici.

Genetica (trasmissione)	IDP	Principali manifestazioni	Caratteristiche linfonodi	Terapia
CD40L (XL)	IperIgM	Aumentati livelli di IgM, ipogammaglobulinemia, neutropenia, infezioni (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Pneumocystis</i>), autoimmunità	Paracorticale normale/prominente con solo follicoli primari nella corticale	(TCSE)
BTK (XL)	Agammaglobulinemia di Bruton	Agammaglobulinemia	Linfociti B assenti, paracorticale normale	Infusione Ig
RAG1/2 Ipomorfiche (AR)	Sindrome di Omenn	Eritrodermia, alopecia, epatosplenomegalia, diarrea cronica, linfoproliferazione, infezioni	Riduzione linfociti B e plasmacellule, assenza dei follicoli, espansione paracorticale, infiltrazione T attivati/eosinofili/cellule dendritiche	TCSE
WAS (XL)	Sindrome di Wiskott-Aldrich	Trombocitopenia, dermatite, autoimmunità, dermatite, infezioni, linfoproliferazione e linfomi	Follicoli iperplastici o esausti con infiltrazione di eosinofili	Terapia genica/TCSE
	Immunodeficienza comune variabile (CVID)	Autoimmunità, linfoproliferazione, infezioni	Iperplasia linfoide (architettura conservata), iperplasia atipica (follicoli con margini mal definiti con mantellare ridotta), presenza di granulomi	Infusione Ig
ATM (AR)	Atassia teleangectasia	Atassia, disgammaglobulinemia, infezioni, linfomi		Infusione Ig
Pathway FAS-FASL (AD/AR)	ALPS	Autoimmunità, linfoproliferazione	Iperplasia paracorticale, abbondanti cellule dendritiche, follicoli B secondari distanziati, alcuni iperplastici altri regrediti, plasmocitosi nella corda midollare	Rapamicina
nRAS-KRAS (AD o somatica)	RALD	Autoimmunità, linfoproliferazione, monocitosi, mielodisplasia		
LRBA, CTLA4	ALPS-like, CVID	Autoimmunità, neoplasie	Struttura conservata con iperplasia dei follicoli	Abatacept, (TCSE)
PI3KCD, PIK3R1	APDS (ALPS like)	Autoimmunità, linfoproliferazione, infezioni	Follicoli iperplastici con prominenza dei centri germinativi, ridotta o assente zona mantellare con contorno mal definito, aggregati di cellule B monocitoidi	Inibitori della PI3Kdelta Rapamicina (TCSE)
SAP/XIAP2	XIAP1/XIAP2	HLH, linfoproliferazione		TCSE
MAGT1	XMEN	Citopenie, linfoproliferazione, ipertransaminasemia, CPKemia, anomalie neurologiche, infezioni		(TCSE)

SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH

La sindrome di Wiskott-Aldrich si configura come una IDP caratterizzata da importanti fenomeni di immunodisregolazione, dove la mutazione del gene *WAS*, codificante la proteina WASP, implicata nel corretto funzionamento del citoscheletro, porta a piastrinopenia, immunodeficienza combinata e immunodisregolazione con gravità variabile. In questi pazienti è descritto un aumentato rischio di neo-

plasie, in particolare linfomi non Hodgkin extranodali spesso correlati a EBV¹⁶. La valutazione istologica linfonodale mostra follicoli iperplastici con infiltrazione degli eosinofili¹⁵. Per questa condizione, oltre al TCSE, è oggi disponibile la terapia genica che si è dimostrata efficace e rappresenta una valida alternativa in particolare per i pazienti in cui non è disponibile un donatore compatibile¹⁷. Le forme ipomorfiche con CID o fenotipo più lieve beneficiano di differenti schemi profilat-



tici (antibiotici, antifungine, antivirali, immunoglobuline) a seconda delle manifestazioni cliniche e dell'assetto immunologico.

SINDROME DA IperIgM (CD40L)

La sindrome da IperIgM è dovuta a mutazione del gene *CD40L*, necessario per la cooperazione B e T e per lo *switch* isotipico che determina un aumento delle immunoglobuline M (IgM) e una riduzione delle immunoglobuline G (IgG) e delle immunoglobuline A (IgA). Si associano neutropenia, una particolare suscettibilità nei confronti di alcune infezioni quali *Cryptosporidium* e *Pneumocystis*, associate a un'aumentata incidenza di autoimmunità¹¹ e neoplasie (soprattutto epato-biliari e linfomi). I linfonodi di questi pazienti alla valutazione istologica si caratterizzano per la presenza di una paracorticale normale/prominente e di una corticale con follicoli primari senza follicoli secondari^{15,18}.

AGAMMAGLOBULINEMIA DI BRUTON

L'agammaglobulinemia di Bruton è un deficit dell'immunità umorale dovuto a un'alterata attività della chinasi BTK (tirosina chinasi di Bruton) associata al recettore del linfocita B (BCR), che ne impedisce la

maturazione. Di conseguenza, nei pazienti affetti da questo disordine risultano assenti a livello del sangue periferico sia le immunoglobuline sia i linfociti B. Questi ultimi risultano assenti anche all'analisi istologica dei linfonodi, che si presentano con follicoli vuoti e con una paracorticale indenne^{15,19}. Inibitori specifici della chinasi BTK si sono dimostrati efficaci per il trattamento di alcune forme di linfomi non Hodgkin.

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

L'immunodeficienza comune variabile è un disordine eterogeneo dell'immunità umorale caratterizzato da ipogammaglobulinemia, ridotta risposta ai vaccini, assenza di isoemoagglutinine e alterazione della maturazione dei linfociti B (riduzione dei *subset* B di memoria, in particolare a carico della classe B di memoria *switched*). Si ritiene che il meccanismo patogenetico possa risiedere in un difetto intrinseco di maturazione del linfocita B o in un'alterazione dei meccanismi di cooperazione con il linfocita T. In circa la metà dei pazienti affetti si associano fenomeni di immunodisregolazione tra cui la linfoproliferazione. Questa si può manifestare come semplice iperplasia linfoide caratterizzata da un'architettura conservata con espansione dei folli-

coli e della zona parafollicolare oppure come iperplasia atipica con follicoli a margini mal definiti contornati da una ridotta zona mantellare. In alcuni casi l'architettura è sovvertita dalla presenza di granulomi non secondari a infezione, ma espressione di immunodisregolazione²⁰⁻²². La presenza di manifestazioni immunodisregolatorie si associa a un peggioramento della prognosi. Nel 2-8% dei casi questi pazienti sviluppano un linfoma^{19,23,24}.

SINDROME AUTOIMMUNE LINFOPROLIFERATIVA

L'alterazione dei meccanismi di apoptosi cellulare necessaria per la modulazione della risposta immunitaria, in particolare del *pathway* FAS-FASL, determina l'insorgenza della sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS). Numerose mutazioni dei geni codificanti per diverse proteine implicate in questo *pathway* possono essere alla base dello sviluppo di questa condizione caratterizzata da un'importante linfoproliferazione associata ad autoimmunità (in particolare citopenie). Da un punto di vista immunologico questo disordine si associa a un'espansione dei linfociti CD3+ doppi negativi (CD4-CD8-) e a ipergammaglobulinemia. Altri marker di malattia sono l'importante incremento dei livelli plasmatici di vitamina B12 e di IL10. Da un punto di vista istologico i linfonodi presentano un'architettura rispettata con iperplasia della paracorticale, abbondanti cellule dendritiche, follicoli B secondari distanziati, alcuni iperplastici e altri regrediti, associati a plasmocitosi nella corda midollare. Caratteristica è inoltre la presenza di linfociti T DNT (T a/b CD3+CD-CD8-) riconoscibili all'analisi immunocitochimica, sebbene la citofluorimetria su sangue sia più sensibile^{19,25,26}. Altri disordini, come le forme legate alla mutazione somatica di *n-RAS* e *k-RAS*, possono presentare un fenotipo analogo e vengono definite RALD (*RAS associated leukoproliferative disorder*). In queste condizioni la presenza dei CD3 doppi negativi è variabile e associata a una monocitosi con un aumentato rischio di sviluppare mielodisplasie. Le manifestazioni di immunodisregolazione (in particolare le citopenie) dei pazienti affetti da ALPS normalmente presentano una buona risposta alla terapia con rapamicina (inibitore del *pathway* di mTOR). Altre terapie si sono dimostrate inefficaci e/o gravate da importanti effetti collaterali: si prenda ad esempio il rituximab, il cui utilizzo in questi pazienti si associa allo sviluppo di ipogammaglobulinemia persistente²⁷.

ATASSIA TELEANGECTASIA

L'atassia teleangectasia è una condizione caratterizzata dall'associazione di atassia cerebellare progressiva, CID, teleangectasie e aumentato rischio di sviluppare neoplasie, in particolare linfomi. Il quadro clinico, a espressività assai variabile, è determinato da una mutazione a carico del gene *ATM*, codificante una chinasi implicata nel controllo della riparazione delle rotture a doppio filamento (DSB) del DNA.

L'immunodeficienza è responsabile dell'aumentata incidenza di infe-

zioni, in particolare quelle sostenute da EBV²⁸, che fungono da potenziale *trigger* per lo sviluppo di linfoproliferazione che può degenerare a linfoma. Il trattamento di questi linfomi è di particolare complessità in questi pazienti soggetti intrinsecamente a un'aumentata radiosensibilità – legata al deficit dei meccanismi di riparazione del DNA – e pertanto a una scarsa tolleranza alla chemioterapia²⁹.

DIFETTO DI LRBA E CTLA4

I difetti di LRBA e CTLA4 sono entità nosologiche distinte caratterizzate da manifestazioni di immunodisregolazione alla cui base vi è un'alterazione dei meccanismi soppressori, fondamentali per una risposta immunitaria efficace ma nel contempo auto-limitantesi. Un ruolo essenziale per il mantenimento di questo equilibrio è svolto da CTLA4, proteina espressa dai linfociti CD4+ e CD8+ attivati, ma soprattutto dai linfociti T CD4+ regolatori. CTLA4 compete con CD28 – molecola costimolatoria necessaria per l'attivazione dei linfociti – legandosi alle cellule presentanti l'antigene (APC) trasmette un segnale inibitorio di spegnimento della risposta immunitaria. L'attività di CTLA4 è modulata da LRBA, una proteina che ne previene la degradazione da parte del lisosoma e ne favorisce l'espressione sulla membrana plasmatica. I pazienti con deficit di CTLA4 e LRBA vengono spesso diagnosticati come CVID vista la frequente associazione con ipogammaglobulinemia, deficit della risposta anticorpale e riduzione progressiva dei linfociti B.

Nei pazienti affetti da queste condizioni sono frequenti le manifestazioni di immunodisregolazione, in forma di autoimmunità – in particolare citopenie – malattie infiammatorie intestinali, linfoproliferazione e infiltrazione linfoide tissutale, soprattutto a livello del sistema nervoso centrale e del polmone^{25,30,31}. L'istologia dei linfonodi è variabile, normalmente con struttura conservata con iperplasia dei follicoli e persistenza delle plasmacellule anche in casi associati ad agammaglobulinemia³³. Si associa inoltre un aumentato rischio per lo sviluppo di tumori³². I pazienti affetti ricevono terapie immunosoppressive e nei casi più gravi, sono candidati a TCSE, che si configura come unica terapia risolutiva. Recentemente è stato introdotto un farmaco specifico (abatacept), che agendo come analogo di CTLA4 ne ripristina la funzione inibitoria^{34,35}.

APDS

La sindrome APDS (sindrome da attivazione PI3K-delta) è un'immunodeficienza primitiva legata alla mutazione *gain-of-function* di *PI3KCD*, nella APDS di tipo 1, o *loss-of-function* del suo regolatore *PIK3R1*, nella APDS2 di tipo 2. Queste mutazioni portano a un'iperattivazione della chinasi PI3Kδ, coinvolta nella trasduzione di molti segnali dalla superficie cellulare culminanti nell'attivazione del *pathway* AKT-mTOR. In questi pazienti è descritta un'aumentata suscettibilità a episodi infettivi a carico delle alte e basse vie respiratorie e a infezioni croniche da CMV e EBV, associate a un'aumentata incidenza di linfoproliferazione e autoimmunità (in particolare citopenie, artriti e malattie infiammatorie

intestinali). Da un punto di vista immunologico in questi pazienti è presente una riduzione dei linfociti CD4+ e CD8+ naïve e un'espansione dei linfociti T CD8+ maturi e senescenti. Il fenotipo B è caratterizzato da un'espansione delle cellule B immature (transizionali) e delle cellule CD21^{low}. Può essere presente inoltre ipogammaglobulinemia con o senza incremento delle IgM^{40,41}. Da un punto di vista istologico, le frequenti linfomegalie sono caratterizzate dalla presenza di follicoli con prominenza dei centri germinativi iperplastici, riduzione o assenza della zona mantellare con contorno spesso mal definito, iperplasia di cellule T senescenti PD1+CD57+ in zone T ed extrafollicolari e, infine, aggregati di cellule B monocitoidi, con contestuale riduzione di plasmacellule IgG+ ed espansione di plasmacellule IgM^{19,37,40,42}. Questi quadri sono spesso di difficile interpretazione, vista la marcata espansione dei follicoli con cellule B monomorfe. Lo studio del riarrangiamento Ig/TCR *receptor* che normalmente evidenzia un'oligo/policlonalità può aiutare nel discernere le forme maligne⁴³. Numerosi studi sono stati effettuati nel tentativo di sviluppare strategie terapeutiche utilizzando il *pathway* PI3Kδ-Akt-mTOR come bersaglio. Ad esempio, la teofillina, un vecchio farmaco utilizzato nella gestione dell'asma, grazie alla sua capacità stabilizzante la membrana, in un caso si è dimostrata efficace nel controllare la linfoproliferazione⁴⁴. Recentemente uno studio sulla coorte europea ha evidenziato come la terapia con rapamicina (un inibitore di mTOR) sia efficace nel controllare la linfoproliferazione, mentre è risultata meno efficace sulle altre manifestazioni di immunodisregolazione, come citopenie e malattie infiammatorie intestinali⁴⁵. Il farmaco, sebbene non riesca a normalizzare il profilo immunologico, pare ripristinare la funzionalità delle NK⁴⁶. Altre terapie, quali gli inibitori specifici della PI3Kδ, si stanno dimostrando ben tollerabili ed efficaci sia sul profilo immunologico sia sul controllo delle manifestazioni cliniche^{47,48}.

PID CON UNA SPECIFICA SUSCETTIBILITÀ ALL'EBV: SINDROME LINFOPROLIFERATIVA LEGATA AL CROMOSOMA X (XIAP1/2)

In questi disordini la mutazione di *SAP (XIAP1)* o di *XIAP2* (inibitore della proteina dell'apoptosi legata al cromosoma X) determinano un'alterazione dell'attività dei linfociti T e delle cellule NK responsabile di una particolare suscettibilità all'EBV e di un'incapacità a regolare l'attività del sistema immunitario a seguito di questa infezione. In questi pazienti l'infezione da EBV si associa a sviluppo di linfoproliferazione, sindrome emofagocitica (HLH), linfoma ed epatopatia fulminante⁴⁹.

SINDROME XMEN

La sindrome XMEN, dovuta alla mutazione del gene che codifica per la proteina MAGT1 (un canale del magnesio) è caratterizzata da suscettibilità all'infezione da EBV, responsabile dell'insorgenza di quadri di linfoproliferazione grave che possono potenzialmente evolvere a

linfomi. Studi recenti hanno dimostrato come in questa condizione siano alterati i meccanismi di glicosilazione delle proteine, a dimostrazione del fatto che questo disordine si configura come un disturbo metabolico. L'alterata glicosilazione del recettore NKG2D, espresso dai linfociti T CD8+ e NK, non permette loro di svolgere una corretta azione citotossica. In questi pazienti è descritta un'aumentata suscettibilità a infezioni come molluschi e verruche, una frequente comparsa di citopenie, un aumento fluttuante degli enzimi epatici e delle CPK e alterazioni anatomiche neurologiche. I trial che hanno tentato la supplementazione del magnesio nel tentativo di correggere il difetto non hanno purtroppo evidenziato un particolare beneficio nei pazienti trattati. Alcuni soggetti affetti sono stati trattati con TCSE⁵⁰⁻⁵².

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La linfoproliferazione e l'autoimmunità sono manifestazioni di immunodisregolazione che possono configurare il quadro d'esordio o associarsi tra le manifestazioni cliniche delle PID. Conoscere queste forme e quindi sospettarle nel percorso diagnostico di pazienti affetti da linfoproliferazione, in particolare quando è associata ad altre manifestazioni autoimmuni o infezioni atipiche, è fondamentale al fine di ottenere una diagnosi precoce. Formulare una diagnosi corretta è fondamentale per impostare il follow-up e un'appropriate gestione terapeutica, basata su strategie mirate al ripristino dello specifico *pathway* alterato. Queste terapie si stanno mostrando più efficaci e gravate da minori effetti collaterali rispetto agli immunosoppressori tradizionali, migliorando l'outcome e la qualità di vita dei pazienti anche grazie alla prevenzione di eventuali complicanze IDP-relate.

Si auspica che lo studio delle caratteristiche istologiche e dei meccanismi patogenetici alla base di queste condizioni permetterà di ampliare le conoscenze identificando nuovi geni malattia o meccanismi patogenetici che potranno essere bersaglio di nuove terapie mirate.

TAKE HOME MESSAGES

Quando sospettare un'immunodeficienza in associazione a linfoproliferazione.

- La linfoproliferazione e l'autoimmunità sono manifestazioni di immunodisregolazione che possono essere correlate e rappresentare il sintomo d'esordio delle IDP.
- L'associazione di più manifestazioni di immunodisregolazione in presenza o meno di infezioni atipiche (decorso o germe responsabile) è molto suggestiva di una IDP sottostante.
- È fondamentale la collaborazione tra più specialisti (immunologo, biologo, anatomopatologo) per garantire il corretto inquadramento diagnostico.
- Sono disponibili nuove terapie mirate che consentono di controllare meglio i sintomi correlati a questi disordini.
- Identificare la IDP sottostante è fondamentale per garantire la corretta gestione clinica e terapeutica.

Contribuito degli Autori

BR e FC hanno partecipato all'ideazione e alla stesura dell'articolo, dell'immagine e della tabella.

MM ha contribuito alla revisione dell'articolo.

Dichiarazione etica

L'articolo è inedito, non sottoposto contemporaneamente ad altra rivista e conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Fonti di finanziamento

Nessuna.

Bibliografia

- 1 Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:851-862. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000833>
- 2 Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:7-18. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.198>
- 3 Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol* 2017;137:3-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.004>
- 4 Costagliola G, Consolini R. Lymphadenopathy at the crossroad between immunodeficiency and autoinflammation: an intriguing challenge. *Clin Exp Immunol* 2021;205:288-305. <https://doi.org/10.1111/cei.13620>
- 5 Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1388-1393.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.978>
- 6 Forbes LR, Eckstein OS, Gulati N, Peckhamet al. Genetic errors of immunity distinguish pediatric nonmalignant lymphoproliferative disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:758-766. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.015>
- 7 Delmonte OM. Immunodeficiency and disorders of immune dysregulation. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:8-10. <https://doi.org/10.1111/pai.13163>
- 8 Speckmann C, Doerken S, Aiuti A, et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1302-1310.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.040>
- 9 López-Navado M, González-Granado LI, Ruiz-García R, et al. Primary immune regulatory disorders with an autoimmune lymphoproliferative syndrome-like phenotype: immunologic evaluation, early diagnosis and management. *Front Immunol* 2021;12:671755. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671755>
- 10 Delmonte OM, Schuetz C, Notarangelo LD. RAG Deficiency: Two Genes, Many Diseases. *J Clin Immunol* 2018;38:646-655. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0537-4>
- 11 Delmonte OM, Villa A, Notarangelo LD. Immune dysregulation in patients with RAG deficiency and other forms of combined immune deficiency. *Blood* 2020;135:610-619. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000923>
- 12 Villa A, Notarangelo LD. RAG gene defects at the verge of immunodeficiency and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2019;287:73-90. <https://doi.org/10.1111/imr.12713>
- 13 Martin JV, Willoughby PB, Giusti V, et al. The lymph node pathology of Omenn's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1082-1087. <https://doi.org/10.1097/00000478-199509000-00013>
- 14 Chilosi M, Pizzolo G, Facchetti F, et al. The pathology of Omenn's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1996;20:773-774. <https://doi.org/10.1097/00000478-199606000-00017>
- 15 Facchetti F, Blanzuoli L, Ungari M, et al. Lymph node pathology in primary combined immunodeficiency diseases. *Springer Semin Immunopathol* 1998;19:459-478. <https://doi.org/10.1007/BF00792602>
- 16 Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Clin Immunol* 2018;38:13-27. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0453-z>
- 17 Ferrua F, Cicalese MP, Galimberti S, et al. Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study. *Lancet Haematol* 2019;6:e239-e253. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30021-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30021-3)
- 18 Facchetti F, Appiani C, Salvi L, et al. Immunohistologic analysis of ineffective CD40-CD40 ligand interaction in lymphoid tissues from patients with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. Abortive germinal center cell reaction and severe depletion of follicular dendritic cells. *J Immunol* 1995;154:6624-6633.
- 19 Jaffe E, Arber D, Campo E, et al. *Hematopathology*. Elsevier 2016.
- 20 da Silva SP, Resnick E, Lucas M, et al. Lymphoid proliferations of indeterminate malignant potential arising in adults with common variable immunodeficiency disorders: unusual case studies and immunohistological review in the light of possible causative events. *J Clin Immunol* 2011;31:784-791. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9565-z>
- 21 Unger S, Seidl M, Schmitt-Graeff A, et al. Ill-defined germinal centers and severely reduced plasma cells are histological hallmarks of lymphadenopathy in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2014;34:615-626. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0052-1>
- 22 Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, et al. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1170-1182. <https://doi.org/10.1097/00000478-199212000-00004>
- 23 Yakoboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, et al. Lymphoproliferative disease in CVID: a report of types and frequencies from a US Patient Registry. *J Clin Immunol* 2020;40:524-530. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00769-8>
- 24 Maglione PJ. Autoimmune and lymphoproliferative complications of common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:1-10. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0597-6>
- 25 Gámez-Díaz L, Grimbacher B. Immune checkpoint deficiencies and autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Biomed J* 2021;4:400-411. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.04.005>
- 26 Price S, Shaw PA, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014;123:1989-1999. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-535393>
- 27 Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Research* 2017;6:1928. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11545.1>
- 28 Tatfi M, Hermine O, Suarez F. Epstein-Barr virus (EBV)-related lymphoproliferative disorders in ataxia telangiectasia: Does ATM regulate EBV life cycle? *Front Immunol* 2019;10:1-9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03060>
- 29 Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:277-288. <https://doi.org/10.1111/pai.13020>

- 30 Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *J Allergy Clin Immunol* 2019;145:1452-1463. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.896>
- 31 Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1932-1946. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.055>
- 32 Egg D, Schwab C, Gabrysch A, et al. Increased risk for malignancies in 131 affected CTLA4 mutation carriers. *Front Immunol* 2018;9:2012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02012>
- 33 Al Sukaiti N, Abdelrahman K, Alshekaili J, et al. Agammaglobulinaemia despite terminal B-cell differentiation in a patient with a novel LRBA mutation. *Clin Transl Immunol* 2017;6:e144. <https://doi.org/10.1038/cti.2017.20>
- 34 Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2790-2800.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.011>
- 35 Egg D, Rump IC, Mitsui N, et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:P736-746. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.039>
- 36 Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 2013;342:866-871. <https://doi.org/10.1126/science.1243292>
- 37 Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15:88-97. <https://doi.org/10.1038/ni.2771>
- 38 Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* 2014;124:3923-3928. <https://doi.org/10.1172/JCI75746DS1>
- 39 Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med* 2014;211:2537-2547. <https://doi.org/10.1084/jem.20141759>
- 40 Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:597-606.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>
- 41 Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:210-218.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.022>
- 42 Rivalta B, Amodio D, Milito C, et al. case report: ebv chronic Infection and Lymphoproliferation in Four APDS patients: the challenge of proper characterization, therapy, and follow-up. *Front Pediatr* 2021;9:703853. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.703853>
- 43 Pham MN, Cunningham-Rundles C. Evaluation of lymphoproliferative disease and increased risk of lymphoma in activated phosphoinositide 3 Kinase delta syndrome: A case report with discussion. *Front Pediatr* 2018;6:1-7. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00402>
- 44 Valencic E, Grasso AG, Conversano E, et al. Theophylline as a precision therapy in a young girl with PIK3R1 immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:2165-2167. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.029>
- 45 Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: the European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Front Immunol* 2018;9:1-8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00543>
- 46 Ruiz-Garcia R, Vargas-Hernández A, Chinn IK, et al. Mutations in PI3K110 δ cause impaired natural killer cell function partially rescued by rapamycin treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:605-617.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.042>
- 47 Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Effective "activated PI3K δ syndrome" – targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood* 2017;130:2307-2316. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801191>
- 48 Diaz N, Juarez M, Cancrini C, et al. Seletalisib for activated PI3K δ syndromes: open-label phase 1b and extension studies. *J Immunol* 2020;205:2979-2987. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000326>
- 49 Carpiere JM, Lucas CL. Epstein-Barr virus susceptibility in Activated PI3K δ Syndrome (APDS) immunodeficiency. *Front Immunol* 2018;8:2005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02005>
- 50 Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: lessons from genetic diseases. *Immunol Rev* 2019;291:174-189. <https://doi.org/10.1111/imr.12791>
- 51 Ravell JC, Chauvin SD, He T, et al. An Update on XMEN Disease. *J Clin Immunol* 2020;2:671-681. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00790-x>
- 52 Ravell JC, Matsuda-Lennikov M, Chauvin SD, et al. Defective glycosylation and multisystem abnormalities characterize the primary immunodeficiency XMEN disease. *J Clin Invest* 2020;130:507-522. <https://doi.org/10.1172/JCI131116>