

ANALISI CITOFLUORIMETRICA: MARKERS PROGNOSTICI NELLA SINDROME DI SEZARY

E. Scala

UO di Allergologia Sperimentale - IDI - IRCCS

I linfomi cutanei a cellule T costituiscono un eterogeneo gruppo di malattie linfoproliferative che coinvolgono la cute. Le manifestazioni più frequenti sono la forma indolente, denominata micosi fungoide (MF), e la sua variante più aggressiva, la Sindrome di Sezary (SzS). Punto cardine per la diagnosi ed il monitoraggio di tali patologie, l'identificazione di marker attendibili che possano essere utilizzati per il follow-up dei pazienti. La diminuzione all'interno dei T linfociti CD4+ della popolazione CD7+, si può osservare nei pazienti con MF allo stadio III e IV di malattia e nei casi di SzS, associata ad una aumentata espressione di altri marcatori di superficie, quali il CD60, CD45R0, CD27 e CD15s e ad una down-regolazione di CD26, VLA4 (CD49d) e CD45RA⁽¹⁾. Lo studio del repertorio TCR-V β dei linfociti CD3+CD4+ circolanti tramite l'utilizzo di anticorpi monoclonali in grado di coprire circa il 70% di tutti i domains ha permesso di identificare il clone espanso nel 62% dei casi della nostra casistica⁽²⁾, rappresentando così un valido tool diagnostico. L'espansione clonale era a carico di solo 7 delle 24 famiglie studiabili con le metodiche correnti, e le più frequenti riguardavano le famiglie V β 2 e V β 5.1 (42.58% dei pazienti)⁽³⁾. Nei casi in cui non era possibile identificare un clone circolante, la presenza di una popolazione maggiore del 95% non reattiva verso nessun'altra famiglia costituente il pannello TCR-V β al momento disponibile in commercio, si è rivelata essere una prova indiretta di clonalità.

Una volta stabilita la clonalità abbiamo confermato, questa volta all'interno della popolazione clonale, l'espressione o la down-regolazione di tutta una serie di molecole di superficie. Abbiamo così potuto dimostrare che il clone neoplastico esprime alti livelli di CD60, ma al contempo è negativo per CD26 e CD49d. Lo stesso fenotipo era osservabile nei pazienti leucemici non reattivi per il pannello TCR-V β in commercio. Abbiamo inoltre dimostrato in tutti i pazienti l'espressione contemporanea di CD45R0 e CD62L. Abbiamo inoltre studiato l'espressione di una vasta serie di recettori per le chemochine, dimostrando che CCR4, CCR7 e CXCR4 sono espressi in maniera consistente all'interno della popolazione clonale⁽⁴⁾ e che CXCL13 viene prodotta dal clone neoplastico dei pazienti con SS⁽⁵⁾. La contemporanea presenza di CCR7, CD45R0 e CD62L permette così di definire le cellule di Szary come a fenotipo central memory⁽⁵⁾.

Quando abbiamo valutato in 92 pazienti se la sopravvivenza a 5 anni era correlata con l'espressione fenotipica dei succitati marcatori osservati all'esordio di malattia, abbiamo dimostrato che l'espressione di CD60 e la scomparsa di CD49d sono markers prognostici infausti nei pazienti affetti da SS (hazard ratio= 12.303)⁽³⁾. Abbiamo inoltre osservato che i pazienti con IgE specifiche nei confronti di allergeni ambientali o alimentari avevano un tasso di sopravvivenza significativamente inferiore (2.9 vs 8.9 anni, p <0.001)⁽⁶⁾ rispetto ai controlli "non allergici". Infine abbiamo dimostrato come la presenza di un fenotipo CD4+CD60-CD49d+ associato all'assenza di produzione di IgE specifiche permette di identificare un ristretto gruppo di pazienti long servivo, a prognosi favorevole.

References

- (1) Scala E, Russo G, Cadoni S, Narducci MG, Girardelli CR, De PO et al. Skewed expression of activation, differentiation and homing-related antigens in circulating cells from patients with cutaneous T cell lymphoma associated with CD7- T helper lymphocytes expansion. *J Invest Dermatol* 1999; 113(4):622-7.
- (2) Scala E, Narducci MG, Amerio P, Baliva G, Simoni R, Giovannetti A et al. T cell receptor-Vbeta analysis identifies a dominant CD60+ CD26± CD49d± T Cell Clone in the Peripheral Blood of Sezary Syndrome Patients. *J Invest Dermatol* 2002; 119(1):193-6.
- (3) Scala E, Abeni D, Pomponi D, Narducci MG, Lombardo GA, Mari A et al. Predictive role of 9-O-acetylated ganglioside D3 (CD60) and α ₄ β ₁ (CD49d) expression in the survival of patients with Sezary Syndrome. *Haematologica* 2010.
- (4) Narducci MG, Scala E, Bresin A, Caprini E, Picchio MC, Remotti D et al. Skin homing of Sezary cells involves SDF-1-CXCR4 signaling and down-regulation of CD26/dipeptidylpeptidase IV. *Blood* 2006; 107(3):1108-15.
- (5) Picchio MC, Scala E, Pomponi D, Caprini E, Frontani M, Angelucci I et al. CXCL13 is highly produced by Sezary cells and enhances their migratory ability via a synergistic mechanism involving CCL19 and CCL21 chemokines. *Cancer Res* 2008; 68(17):7137-46.
- (6) Scala E, Abeni D, Palazzo P, Liso M, Pomponi D, Lombardo G et al. Specific IgE toward allergenic molecules is a new prognostic marker in patients with Sezary syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157(2):159-67.