



Azienda Ospedaliera Universitaria "O.O.R.R. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona"
Via San Leonardo – 84131 Salerno

DIPARTIMENTO STRUTTURALE DELLE SPECIALITÀ MEDICHE
U.O. DIAGNOSI E TERAPIA DELLE MALATTIE ALLERGICHE E DEL SISTEMA IMMUNITARIO
Prof. Massimo Triggiani

IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI PREDITTIVI DI SVILUPPO DI MALATTIA LINFOPROLIFERATIVA NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJOGREN

Background:

L'associazione tra sindrome di Sjogren primaria (pSS) e linfomi, più comunemente di tipo non-Hodgkin (NHL), o malattie proliferative in generale, è stata ben documentata negli ultimi 40 anni (Smedby).

I pazienti con pSS hanno un rischio stimato di sviluppare NHL fino a 40 volte superiore rispetto alla popolazione generale (Zintzaras) e tale rischio sembra aumentare con la durata della malattia (Solans-Laque).

La patogenesi di questo processo non è stata completamente chiarita.

La linfomagenesi può essere considerata un percorso multistep, in cui il primo evento è rappresentato dalla cronica stimolazione da parte di autoantigeni, con conseguente attivazione delle cellule B policlonali a livello della zona marginale dei centri germinativi delle ghiandole salivari.

Nei pazienti con pSS l'aumentata secrezione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule epiteliali delle ghiandole salivari, delle cellule T e delle cellule B promuove la proliferazione e l'attivazione dei linfociti B. Questo processo potrebbe determinare l'accumulo di mutazioni oncogene con conseguente trasformazione maligna dei linfociti stessi (Nocturne).

Le citochine maggiormente implicate nella crescita ed attivazione dei linfociti B e che sono state studiate singolarmente nei pazienti con pSS comprendono: BAFF, FLT3LG e l'IL14.

BAFF è una citochina fisiologicamente secreta in risposta a IFN ed infezioni virali.

E' stato recentemente dimostrato che i suoi livelli sono aumentati nei pazienti con pSS e linfoma rispetto ai pazienti con pSS e assenza di malattie linfoproliferative.

Inoltre BAFF correla con l'attività di malattia, e con i livelli di beta2microglobulina, Ab antissA, antissB e Fattore Reumatoide.

FLT3LG è una citochina coinvolta nella differenziazione e proliferazione dei progenitori B. I livelli di questa citochina risultano aumentati nei pazienti con pSS e sono associati allo stato

di attività di malattia livelli di attività di malattia.

L'IL-14 (TXLNA) promuove la proliferazione dei linfociti B, specialmente all'interno dei centri germinativi. I livelli di tale citochina sono aumentati nei pazienti con pSS rispetto ai controlli ma non ci sono attualmente dati sul suo ruolo nella trasformazione linfomatosa (Nocturne).

Dato il considerevole impatto delle malattie linfoproliferative sulla morbilità e mortalità dei pazienti con pSS, è essenziale riuscire a identificare potenziali markers di progressione maligna, in modo da prevedere un monitoraggio più stretto per i pazienti giudicati ad alto rischio.

Razionale dello studio:

In letteratura sono stati studiati e ben documentati alcuni parametri associati ad un maggiore rischio di sviluppare malattie linfoproliferative, sia clinici come la presenza di linfadenopatia, tumefazione delle parotidi e porpora palpabile, sia laboratoristici come il consumo di C4 e la presenza di crioglobuline.

Inoltre la presenza di più fattori contemporaneamente aumenta la probabilità di sviluppare il processo maligno.

Una delle caratteristiche di laboratorio, più frequentemente riscontrata nei pazienti con pSS è rappresentata dall'ipergammaglobulinemia policlonale; questa vigorosa espansione probabilmente rende i linfociti B più suscettibili ad eventi mutazionali.

Obiettivi:

Identificazione di parametri predittivi adeguati ed affidabili al fine di facilitare l'identificazione di pazienti ad elevato rischio di sviluppare malattie linfoproliferative.

Metodologia:

Verranno inclusi nel progetto pazienti con Sindrome di Sjogren primaria, con diagnosi basata sui criteri classificativi 2002 dell'American-European Consensus Group (Vitali).

-I pazienti saranno sottoposti a prelievo di sangue periferico al tempo 0 e successivamente annualmente.

Su tali campioni verranno isolati e analizzati con citofluorimetria i sottotipi di linfociti B, al fine di rilevare marcatori di superficie di attivazione e proliferazione: B naive (CD19+), B memoria switched (CD19+ e CD27+), B reg (CD19+, CD24+, CD38+) e plasmacellule

(CD38+,CD138+, CD162+), e di osservarne nel tempo eventuali modifiche, da correlare all'evoluzione clinica della pSS.

-I pazienti saranno sottoposti a biopsia delle ghiandole salivari minori al tempo 0 e successivamente ogni 5 anni.

Su tali campioni verranno effettuate indagini immunohistochimiche al fine di rilevare l'esistenza di strutture tipo centro germinativo e caratterizzarne i linfociti B e le plasmacellule e di osservarne nel tempo eventuali modifiche, da correlare all'evoluzione clinica della pSS.

-Verrà effettuato al tempo 0 e successivamente annualmente un prelievo di sangue periferico per il dosaggio delle citochine coinvolte nello sviluppo e attivazione dei linfociti B (BAFF, FLT3LG, IL-17), da correlare all'evoluzione clinica della pSS.

Tali livelli saranno inoltre correlati con i valori di gammaglobuline.

Proposta budget:

Per l'esecuzione degli esami citofluorimetrici e per il dosaggio delle citochine in circa 30 pazienti si prevede un budget di € 10.000 (euro diecimila/00).

A tal fine, si riportano, di seguito, le coordinate per l'accreditamento del finanziamento:

Università degli Studi di Salerno

DIPARTIMENTO DI MEDICINA, CHIRURGIA E ODONTOIATRIA

“Scuola Medica Salernitana”

Via S.Allende 1, 84081 Baronissi, Salerno

CODICE FISCALE: 80018670655

PARTITA IVA: IT 00851300657

C/C IBAN: IT 71 Q0200876210000102457798 (UNICREDIT BANCA S.P.A.

Agenzia di Fisciano- Università di Salerno)

Salerno, 16 Gennaio 2018

In fede,

Prof Massimo Triggiani

