

Nem malignus, nem infectiosus lymphoproliferatio: kihívások az autoimmun lymphoproliferatív szindróma diagnosztikájában és kezelésében

Molnár Emese dr.^{1, 2} ■ Kovács Gábor dr.^{2, 3} ■ Varga Livia^{1, 2}
 Tasnády Szabolcs dr.⁴ ■ Bors András dr.⁵ ■ Tankó Lenke dr.⁵
 Csabán Dóra⁵ ■ Kapócs Katalin⁵
 Nemes-Nagy Zsuzsanna dr.¹ ■ Andrikovics Hajnalka dr.⁵

¹Országos Vérellátó Szolgálat, Közép-magyarországi Regionális Vérellátó Központ, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzfuziológiai Tanszék, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Élettani Intézet, Budapest

⁴Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Központi Laboratórium, Budapest

⁵Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet,

Molekuláris Genetikai Laboratórium, Budapest

Az autoimmun lymphoproliferatív szindróma egy ritka, immundeficienciával járó genetikai betegség. Hátterében az extrinszik apoptotikus útvonal génjeinek örökletes vagy szerzett mutációi és a következményesen kialakuló, aktivált lymphocyták negatív szelekciójának a defektusa áll. Az autoimmun lymphoproliferatív szindróma klinikai megjelenésére jellemző a jóindulatú lymphocytaburjánzás következtében kialakuló lymphadenopathia és lépmegnagyobbodás. Gyakran társul olyan autoimmun kórképekkel, mint az autoimmun haemolyticus anaemia vagy az autoimmun thrombocytopenia. A betegségben jellemző laboratóriumi eltérések a következők: az $\alpha\beta^+$ CD4⁻/CD8⁻ kettős negatív T-sejtek szaporulata, a szolúbilis Fas-ligand, az interleukin-10 és interleukin-18, valamint a B₁₂-vitamin szérumszintjének emelkedése. A kórkép diagnosztikához hozzátartozik az *in vitro* Fas-mediált apoptózis funkciójának vizsgálata, valamint a genetikai vizsgálat. Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos elkülöníteni a lymphomáktól, valamint az autoimmun lymphoproliferatív szindrómaszerű betegségektől. A kezelés alapja a társuló autoimmun kórképek tüneteinek csökkentése immunszuppresszív terápiával.

Orv Hetil. 2022; 163(4): 123–131.

Kulcsszavak: autoimmun lymphoproliferatív szindróma, örökletes immundeficiencia, lymphadenopathia, *FAS*

Non-malignant, non-infectious lymphoproliferation: challenges in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome

The autoimmune lymphoproliferative syndrome is a rare genetic disorder causing immunodeficiency. In the background of the disease, germline or somatic mutations of genes participating in the extrinsic apoptotic pathway and the consequential defect in the negative selection of activated lymphocytes were discovered. The clinical appearance of autoimmune lymphoproliferative syndrome consists of non-malignant lymphoproliferation, lymphadenopathy and splenomegaly, it is frequently accompanied by autoimmune disorders such as autoimmune haemolytic anaemia or autoimmune thrombocytopenia. The main diagnostic laboratory findings of this disease are the following: an elevation in $\alpha\beta^+$, CD4⁻/CD8⁻ double-negative T cell count, elevated serum levels of soluble Fas-ligand, interleukin-10, interleukin-18 and vitamin B₁₂. Other useful laboratory tests are the *in vitro* Fas-mediated apoptotic functional assay and the genetic screening for gene mutations. Differential diagnosis should exclude malignant lymphoproliferation in lymphomas and non-malignant autoimmune lymphoproliferative syndrome-like diseases. The main aim of the treatment is the amelioration of the accompanying autoimmune disease with immunosuppressive therapy.

Keywords: autoimmune lymphoproliferative syndrome, inherited immunodeficiency, lymphadenopathy, *FAS*

Molnár E, Kovács G, Varga L, Tasnády Sz, Bors A, Tankó L, Csabán D, Kapócs K, Nemes-Nagy Zs, Andrikovics H. [Non-malignant, non-infectious lymphoproliferation: challenges in the diagnosis and treatment of autoimmune lymphoproliferative syndrome.] *Orv Hetil.* 2022; 163(4): 123–131.

(Beérkezett: 2021. július 13.; elfogadva: 2021. július 29.)

Rövidítések

ALPS = autoimmun lymphoproliferatív szindróma; ALPS-U = (ALPS – unknown) ismeretlen genetikai okú ALPS; CARD11 = (caspase recruitment domain family member 11) kaszpáz-torborzó doméncsalád-11; CASP10 = a kaszpáz-10 fehérjét kódoló gén; CD = (cluster of differentiation) differenciációs klaszter; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocytá asszociálta proteín-4; CVID = (common variable immunodeficiency) közönséges változó immunhiány; DISC = (death-inducing signaling complex) sejthalált indukáló molekuláris komplex; DNT = (double-negative T-cells) kettős negatív T-sejtek; EBV = Epstein-Barr-vírus; EFOP = Emberi Erőforrás Fejlesztési Operatív Program; ELISA = (enzyme-linked immunosorbent assay) enzimhez kapcsolt immunosorbeneszt; ESID = (European Society for Immunodeficiencies) Európai Immunhiány Társaság; FADD = (Fas-associated death domain) a Fas-oligomerhez kötődő haláldomén; FAS = a Fas-receptort kódoló gén; FASL = Fas-ligand; FASLG = a Fas-ligandot kódoló gén; FDG-PET = fluoro-dezoxi-glükózzal végzett pozitronemissziós tomográfia; GCSF = (granulocyte colony-stimulating factor) granulocytakolónia-stimuláló faktor; Ig = immunglobulin; IL = interleukin; KRAS = (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) a Kirsten-patkány-sarcoma virális onkogénje; LRBA = (lipopolysaccharide-responsive beige-like anchor protein) lipopoliszacharid-érzékeny bézszerű horgonyfehérje; MMF = mikofenolát-mofetil; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősökben; NGS = (next-generation sequencing) újgenerációs szekvenálás; NIH = (National Institutes of Health) az Egyesült Államok Nemzeti Egészségügyi Intézete; NRAS = neuroblastoma RAS-onkogénje; PBMC = (peripheral blood mononuclear cells) a perifériás vér mononukleáris sejtjei; RALD = (RAS associate autoimmune leukoproliferative disorder) RAS-asszociált autoimmun leukoproliferatív betegség; RAS = (rat sarcoma viral oncogene) patkánysarcoma virális onkogénje; sFAS = a Fas-receptort kódoló gén szomatikus mutációja; STAT3 = (signal transducer and activator of transcription 3) jelátviteli és transzkripció aktivátor-3; TCR = (T-cell receptor) T-sejt-receptor; VEKOP = Versenyképes Közép-Magyarország Operatív Program

A ritka autoimmun lymphoproliferatív szindróma (ALPS) kialakulásának hátterében a T-sejtek működésének rendellenessége áll, melyet a sejthalál extrinszik útvonalának genetikai defektusai okoznak. A normális immunválasz lecsengése során az aktivált T-lymphocyták Fas-sejthalálreceptor- és Fas-ligand-fehérje-expressziója megnövekszik, ami a T-lymphocyták apoptózisához vezet [1]. A Fas-jelátviteli útvonal defektusánál a krónikus lymphoproliferatio és a különböző T-sejt-populációk el-

toolt aránya figyelhető meg [2]. Bár az ALPS-t igen ritka örökletes betegségnek tartják, a szindróma megjelenése az átlagpopulációban valószínűsíthetően sokkal gyakoribb, mint eredetileg gondolták. Az összefoglaló célja az ALPS klinikai tünetegyüttesének, laboratóriumi paramétereinek leírása a genetikai mutációk tükrében.

Az autoimmun lymphoproliferatív szindróma tünettana, megjelenése

Az ALPS legáltalánosabb tünete a lymphoproliferatio, mely megjelenhet lymphadenopathia, hepatomegalia, valamint splenomegalia formájában. A diagnózis felállításához fontos a tünetek krónikus, több mint 3–6 hónapos fennállása; kizárólagos lymphadenopathia esetén legalább két független nyirokcsomó-régió érintettsége szükséges [3, 4]. ALPS-betegek esetén a lymphadenopathia 80%, a splenomegalia 85%, a hepatomegalia 45% gyakoriságú [3, 5]. A gyermekkori formában a betegek nagy részénél tapasztalhatunk lymphoproliferatiót, számos esetben azonban akár késő serdülő, esetleg felnőttkorig sem jelentkeznek tünetek [2, 5].

Az ALPS további fontos klinikai jellemzői az autoimmun körképek. A vér sejtjeinek autoantitest-mediált destrukciója (autoimmun haemolyticus anaemia, thrombocytopenia, illetve neutropenia) a betegek 70%-át érinti [6]. A cytopeniák számos esetben kizárólag laboratóriumi eltérésekben realizálódnak, és nem okoznak klinikai tüneteket. A lymphadenopathiához hasonlóan az immuncytopeniák is javulhatnak az életkor előrehaladtával [2]. Az ALPS-ban szenvedő betegnél megfigyelhetünk egyéb szervekhez kapcsolódó, például bőrt, vesét, májat, ízületeket, tüdőt, szemet, idegrendszert, emésztőrendszert érintő autoimmun körképeket is, ezek előfordulási gyakorisága azonban alacsonyabb, és később jelentkeznek, mint az immunmediált cytopeniák [3, 7, 8].

Az ALPS-betegek kiemelt rizikó csoportba tartoznak a malignitás potenciális jövőbeli kialakulásának szempontjából. Náluk (valószínűsíthetően 10–20%-nál) a leggyakrabban lymphomát diagnosztizálnak [9]. A Hodgkin-kór kialakulásának rizikója 150-szeres, míg a non-Hodgkin-lymphomáé 14-szeres. Számos esetben leukaemiáról vagy szolid szerv malignus elváltozásáról (például pajzsmirigy-, emlő- vagy májérintettség) is beszámoltak [3, 8]. A daganatok kialakulásának valószínű-

sége a tünetmentes, mutációt hordozó családtagoknál is emelkedett.

Az ALPS-ban szenvedő betegeknél immundeficiencia, súlyos infekciók nem figyelhetők meg, de a cytopeniák kezelésére elvégzett splenectomia esetén a megfelelő vakcináció és antibiotikumprofilaxis ellenére is pneumococcussepsis alakulhat ki [7, 8]. Az autoimmun neutropenia általában nem jelent fokozott rizikót az invazív fertőzések kialakulására, míg az alkalmazott immun-suppresszív kezelés kedvezőtlenül befolyásolja az infekciókat [10].

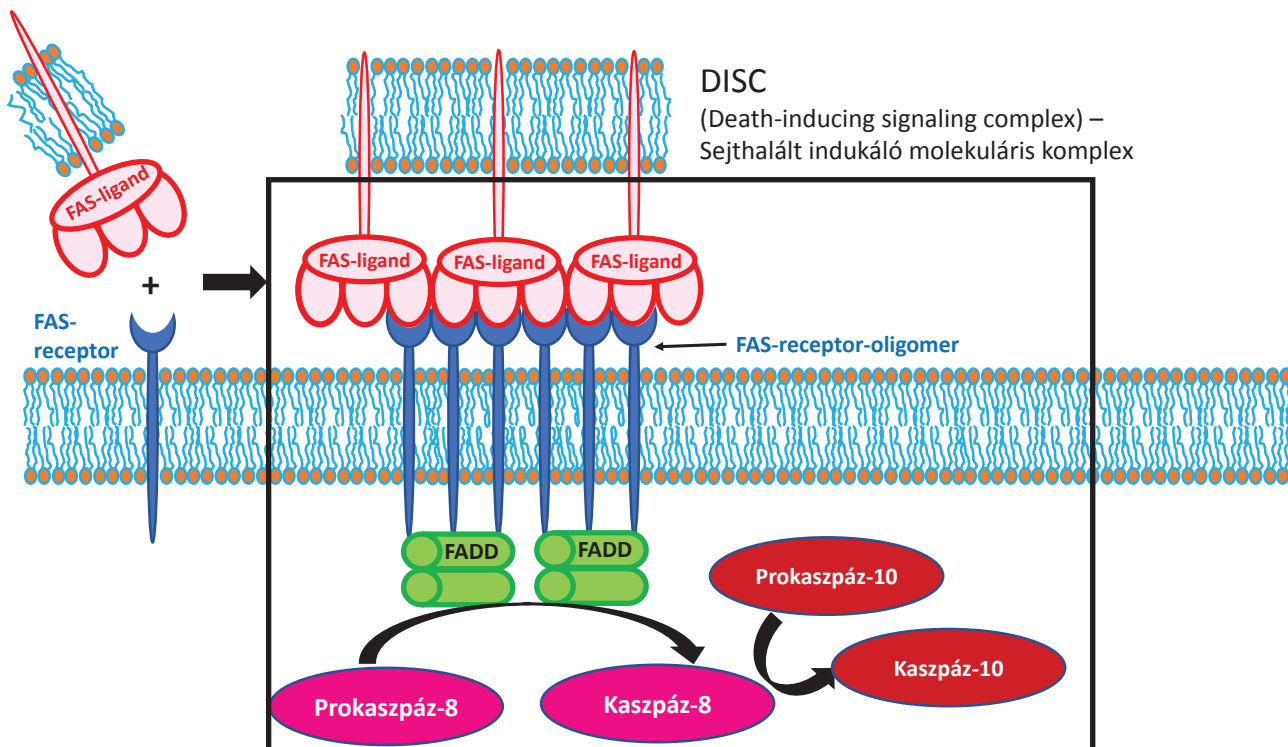
Molekuláris mechanizmusok

Az ALPS hátterében az extrinszik apoptotikus út, azon belül is a Fas-ligand és Fas-receptor mediálta jelátviteli út vonal öröklött vagy szerzett károsodása áll [3, 8]. A Fas-receptor egy transzmembrán fehérje, mely emberben számos sejttípuson kifejeződik, köztük a T-sejteken [11]. A receptor természetes ligandja a Fas-ligand, mely a szervezetben membránhoz kötött formában jelenik meg, és jellemzően a CD8⁺ cytotoxicus T-sejtek fejezik ki [12]. A szolúbilis Fas-ligand a membránhoz kötött forma hasításaként keletkezik [12, 13]. Normálesenben a T-sejt-aktiváció a Fas-ligand (FASL) expressziójának fokozódásához vezet, amely ugyanazon vagy a közeli T-sejtek Fas-receptoraihoz kötődik. A Fas-receptor fehérje az aktiválódása során oligomerizálódik [12]. Ezt

követően az ehhez a Fas-oligomerhez kötődő haláldomén (Fas-associated death domain: FADD), valamint a prokaspáz-8 fehérjék kapcsolódnak [12]. Az így létrejött, sejthalált indukáló molekuláris komplex (death-inducing signaling complex: DISC) aktiválja az apoptózis intracelluláris jelátviteli út vonalát, többek között a kaszpáz-10 proapoptotikus fehérjét [14] (1. ábra). A kaszkád végeredménye a programozott sejthalál, amely a sejtek gyulladással nem járó lebontásáért felelős [15]. Ez a jelátviteli út vonal felelős az autoantigének által aktivált T-sejtek negatív szelekciójáért [16], károsodásakor auto-reaktív lymphocytapopuláció-burjánzás alakul ki. Az említett fehérjék közül a FADD [17], valamint a kaszpáz-8 [18] aktivációja más jelátviteli út vonal részét is képezi, így ezek érintettsége esetén az ALPS-ra jellemző tüneteken túl egyéb tünetek (például hajlam herpeszvírus mucocutan infekcióra) is megjelennek, ezért ezen fehérjék károsodását külön betegségként tartják számon.

A kór hátterében álló mutációk

Az ALPS a Fas-receptor, Fas-ligand mediálta jelpályában részt vevő fehérjék károsodása következtében alakul ki. A jelenleg elfogadott osztályozás szerint az ALPS hátterében a Fas-receptort kódoló *FAS* (ALPS-FAS), a Fas-ligandot kódoló *FASLG* (ALPS-FASL), valamint a kaszpáz-10 fehérjét kódoló *CASP10* (ALPS-CASP10) gének mutációi állnak (1. táblázat) [19]. Az említett



1. ábra

A Fas-ligand és a Fas-receptor alkotta komplex szerepe az apoptózis molekuláris mechanizmusában. A Fas-receptor a Fas-liganddal történő kötődését követően oligomerizálódik, és sejthalált indukáló molekuláris komplexet képez a FADD fehérjével. Ez a komplex a prokaspáz-8-at kaszpáz-8-cá alakítja, mely maga is effektor fehérje az apoptózis folyamatában, illetve felelős a prokaspáz-10 kaszpáz-10-zé alakításáért is

FADD = a Fas-oligomerhez kötődő haláldomén

1. táblázat | Az ALPS-diagnózisokhoz tartozó nomenklatúra, a háttérben álló mutációk az ALPS 2010-ben kiadott diagnosztikai kritériumrendszer alapján [19]

ALPS-FAS	Az ALPS-diagnózishoz szükséges kritériumok teljesülése esetén, amennyiben a betegnél csírvonalbeli <i>FAS</i> -mutáció mutatható ki.
ALPS-sFAS	Az ALPS-diagnózishoz szükséges kritériumok teljesülése esetén, amennyiben a betegnél szerzett <i>FAS</i> -mutáció mutatható ki.
ALPS-FASL	Az ALPS-diagnózishoz szükséges kritériumok teljesülése esetén, amennyiben a betegnél csírvonalbeli <i>FASLG</i> -mutáció mutatható ki.
ALPS-CASP10	Az ALPS-diagnózishoz szükséges kritériumok teljesülése esetén, amennyiben a betegnél csírvonalbeli <i>CASP10</i> -mutáció mutatható ki.
ALPS-U	Amennyiben a betegnél teljesülnek az ALPS-diagnózis kritériumai, azonban a betegség háttérben álló mutáció nem mutatható ki.

ALPS = autoimmun lymphoproliferatív szindróma; CASP10 = a kaszpáz-10 fehérjét kódoló gén; FAS = a Fas-receptort kódoló gén; FASL = Fas-ligand; FASLG = a Fas-ligandot kódoló gén; sFAS = a Fas-receptort kódoló gén szomatikus mutációja

gének mutációi az ALPS-betegek mintegy 60–70%-ában mutathatók ki, míg az esetek 20–30%-ában a háttérben álló genetikai okok nem kerülnek felismerésre (ALPS-U) [19, 20].

Az ALPS-hoz vezető *FAS*-mutációk között leírtak missense, nonsense, splice pontmutációkat, deletiókat és insertiókat [21]. A *FAS*-gén mutációi típusosan autoszomális domináns módon öröklődnek változó, mintegy 60%-os penetranciával [22, 23]. Az öröklésment megállapítását nehezítheti, hogy a kóroki *FAS*-mutáció jelen lehet csírvonal-mutációként, de kialakulhat szomatikus mutációként is, és egy beteg esetében is kombinálódhatnak (ALPS-FAS/ALPS-sFAS) [24, 25]. Ez a megfigyelés vezetett az ALPS patogenezisének kettőstálat-elméletéhez, amely feltételezi egy további szomatikus mutáció kialakulását vagy egyéb környezeti faktor hatását a klinikai manifesztációhoz. A szomatikus mutációk a haematopoieticus progenitorsejtekben alakulnak ki; az ALPS valamennyi tünete kialakulhat akár a progenitorok 1%-os és a T-sejtek 10–20%-os érintettsége esetén.

Természetesen a *FAS*-mutáció különböző típusai is felelőssé tehetőek az eltérő penetranciáért. A domináns negatív hatású missense mutációk – amelyeknél a mutáns fehérje a normálfehérje oligomerizációját vagy funkcióját is gátolja – magasabb penetranciájú autoszomális domináns formát eredményezhetnek [26, 27]. Haploinsufficienciát okozó deletiók, frameshift és nonsense *FAS*-mutációk esetében autoszomális recesszív öröklődést is igazoltak [22, 28, 29]. A *FAS*-gén mutációja teszi ki az ALPS-esetek megközelítőleg 65%-át [5, 30].

A *FASLG*-gén mutációja igen ritka, vérrokon családokban azonosított, az ALPS-betegek kevesebb mint 1%-ában leírt elváltozás (ALPS-FASL) [31]. A *CASP10*-gént károsító mutációk jellemzően autoszomális domináns módon öröklődnek (ALPS-CASP10) [19].

A diagnózis felállításához szükséges laboratóriumi vizsgálatok, biomarkerek

Morfológiai, illetve sejtpopulációkat érintő eltérések

Az ALPS legfontosabb jellemzője az úgynevezett kettős negatív T-sejtek (double-negative T-cells: DNT) arányának emelkedése. Ezen sejtek jellemzője, hogy a T-sejt-receptor (TCR) α - és β -izoformáját is kifejezik, sejtfelszínükön azonban nem jelenik meg sem a CD4-es, sem a CD8-as fehérje (DNT: TCR- $\alpha\beta^+$, CD3⁺, CD4⁻/CD8⁻) [32]. Az $\alpha\beta^+$ DNT-sejtek eredete az effektor memória CD4⁺ vagy CD8⁺, CD45RA⁺ fenotípusú T-sejtekre vezethető vissza, ami egy terminálisan differenciált T-sejtpopulációt és ennek apoptózisképtelenségét jelzi [33]. Ez a sejtpopuláció egészséges egyéneknél a perifériás vérben és a nyirokszövetekben található T-sejtek megközelítőleg 1%-át teszi ki, az ALPS-ban szenvedőknél azonban jelentős DNT-emelkedés figyelhető meg. Az egyik kritériumrendszer szerint az összes lymphocita 1,5%-ánál vagy a T-sejtek 2,5%-ánál magasabb $\alpha\beta^+$ DNT [19], míg más diagnosztikus kritériumok szerint a DNT>6% arány kórjelző [4]. Megjegyzendő, hogy az $\alpha\beta^+$ DNT szintjének emelkedése más, autoimmun kórképekben is megjelenhet, azonban az $\alpha\beta^+$ DNT kifejezett, jellemzően 5% vagy a feletti szintje az ALPS ismérve [8]. A $\alpha\beta^+$ DNT meghatározása áramlási citometriával történik. A vizsgálat a legtöbb hematológiai és immunológiai áramlási citometriás vizsgálatot végző laboratóriumban hazánkban is elérhető, normálértéke azonban függ a laboratórium mérési protokolljától. ALPS esetében az egyéb lymphocita-szubpopulációk arányai is eltolódnak, de ezek értéke nem diagnosztikus jelentőségű.

A szövettani vizsgálat legfontosabb célja az ALPS és a malignus lymphomák elkülönítése. ALPS esetén az $\alpha\beta^+$ DNT-sejtek enyhén éretlen kromatinszerkezetet mutatnak, amely tévesen T-sejtes lymphoma irányába tolhatja a patológiai véleményt, különösen, ha a beteg vagy esetleg családja esetében az ALPS fennállását nem ismerték fel korábban (az esetek túlnyomó többségében). A nyirokcsomókban follicularis hyperplasia, kis lymphocyták, immunblastok és plazmasejtek paracorticalis expanziója látszik. A nyirokcsomók szerkezete, valamint a pán-T-sejtes markerek (CD2, CD5, CD7) megtartottak, ami megkülönbözteti a T-sejtes lymphomáktól. A csontvelő általában normocelluláris. Jellemző a lymphocytosis és az enyhe eozinofil infiltráció az esetek közel felében; displasiás elváltozások, haemophagocytosis nem jelenik meg. Az érintett szervek biopsziás mintáiban jellemzően nondestruktív lymphocytás infiltrátum látszik. A hepatomegalia háttérben periportalis fibrosist, extramedullaris haematopoesist és krónikus aktív hepatitiszt írtak le [34].

Az extrinszik apoptózis-útvonal in vitro vizsgálata

Az *in vitro* Fas-mediált apoptózis funkciójának vizsgálata során először a perifériás vér mononukleáris sejtjeinek izolálása (PBMC) szükséges. A PBMC-t először anti-CD3-at és interleukin (IL)-2-t tartalmazó sejttenyésztő oldatban inkubálják, mely a T-sejt-expanziót segíti elő a mintában. Ezt követően a mintákhoz anti-Fas-antitestet adnak, mely aktiválja a Fas-mediált apoptotikus útvonalat. A mintát az apoptózisra jellemző sejt felszíni markerekkel (például annexin V) jelölik, illetve a mintán a kettős szálú DNS festését végzik, mely jel az apoptotikus sejtekben nem detektálható. A vizsgálat eredménye megmutatja, hogy *in vitro* körülmények között a Fas-receptor-aktiválás hatására az apoptózisráta milyen arányban tér el a stimulált és a nem stimulált mintában. ALPS esetében az anti-Fas-szal kezelt minták apoptózisa elmarad. Megjegyzendő, hogy azon betegeknél, akiknél a Fas-ligand károsul, ez a vizsgálat negatív eredményt ad [8]. A vizsgálat hosszadalmas, anyag- és munkaigényes. A beteg anti-FAS-szal kezelt és kontrollmintáján kívül párhuzamosan egészséges egyénektől származó minták vizsgálata is szükséges. A vizsgálat a világon csak néhány specializált laboratóriumban érhető el. Az *in vitro* Fas-mediált apoptózis funkciója vizsgálatának további hátránya, hogy csak a veleszületett FAS-mutációk esetén körjelző, szomatikus FAS-mutációk és értelemszerűen a veleszületett FASLG-gén-mutáció esetében nem. Sclerosis multiplex, 1-es típusú diabetes és szisztémás lupus erythematosus esetén is megfigyelték a T-sejtes apoptózis enyhe defektusát.

Egyéb laboratóriumi paraméterek

Az ALPS diagnózisában fontos szerepet kap a γ -immunoglobulin (IgG)-szint vizsgálata, valamint az IL10, IL18 szintjének meghatározása [8, 19]. A hypergammaglobulinaemia (az esetek 90%-a), valamint az IL10-, IL18-citokinszint emelkedésének [8, 19] mértéke függ a túlbujánczott lymphocytapopulációk megoszlásától is, így a jelenleg elérhető diagnosztikus protokollok minor kritériumként tartják számon ezeket az elváltozásokat [8, 19]. Az ALPS-ra jellemző laboratóriumi elváltozások között megjelenik még a B₁₂-vitamin szérumszintjének emelkedése. Elérhető irodalmi adatok alapján a B₁₂-vitamin emelkedésének oka a lymphocytákban a B₁₂-vitamin kötő haptokorrin fehérje szintjének megemelkedése [35]. Ezen paramétereket rutinszerűen immunreakción alapuló módszerek (például ELISA) segítségével lehet monitorozni.

Genetikai vizsgálatok

Az ALPS-diagnózis felállításának lényeges faktora a háttérben álló genetikai ok feltárása. Az elmúlt években az újgenerációs szekvenálás (next-generation sequencing;

NGS) megjelenésével és elterjedésével a molekuláris genetikai vizsgálatok egyre szélesebb körben érhetőek el, valamint fajlagos költségük is csökkent. ALPS-gyanú esetén az ALPS háttérben álló gének (FAS, FASLG, CASP10) vizsgálata mellett a pontos diagnózis felállítása érdekében érdemes a panelt kiterjeszteni az egyéb, ALPS-szerű tünetekkel járó kórképek háttérben álló gének vizsgálatára is. Jelenleg a primer immundeficiencia széles körű genetikai vizsgálata hazánkban is elérhető.

Az autoimmun lymphoproliferatív szindróma diagnosztikus kritériumrendszerei

A National Institutes of Health (NIH) ALPS-csoportja által megfogalmazott klasszifikáció szerint három alapvető kritériumnak kell teljesülnie egy adott betegnél az ALPS-diagnózis felállításához: 1) nem malignus, krónikus lymphoproliferatio, 2) az $\alpha\beta^+$ DNT-sejtek emelkedett száma; 3) a Fas-mediált apoptotikus útvonal igazolt defektusa [2]. Ezen kritériumrendszer nem diagnosztikus, ám támogató kritériumként fogalmazza meg a Fas-mediált sejtihalál útvonalát kódoló gének (FAS, FASLG, CASP10) esetleges defektusát, valamint egyéb, szisztémás idiopathiás autoimmun manifesztációk jelenlétét [20]. Bár ez a klasszifikáció rendkívül hasznosnak és körülíróan bizonyult, számos beteg, akinél az *in vitro* Fas-mediált apoptotikus útvonal defektusa igazolódott, mégsem teljesítette mindhárom elvárt diagnosztikai kritériumot [24].

Az ALPS tényleges diagnózisának felállítása jelenleg a 2010-ben újragondolt, eredetileg a NIH-ALPS szakmai munkacsoport által megfogalmazott klasszifikációs rendszer szerint történik, mely négy fő, valamint hat kiegészítő kritériumot tartalmaz. A korábbi kritériumokat részletebben definiálva négy fő kritériumot fogalmaztak meg: 1) krónikus, több mint hat hónapja fennálló, nem malignus, nem fertőzőes eredetű lymphoproliferatio, (lymphadenopathiával legalább két régióban és/vagy splenomegaliával), 2) az $\alpha\beta^+$ DNT-sejt-populáció emelkedett aránya ($\geq 5\%$, a teljes T-sejt-populációhoz viszonyítva), 3) a lymphocytaszubpopulációban detektált kóros *in vitro* Fas-mediált apoptózis, valamint 4) a FAS-, FASLG- vagy CASP10-géneken talált mutáció. A kiegészítő kritériumok közé tartoznak az autoimmun cytopeniák, a Fas-ligand protein, az IgG, a B₁₂-vitamin, az IL10, valamint az IL18 emelkedett plazmaszintjei. Ezen kritériumrendszer szerint három fő, avagy két fő és két kiegészítő kritérium együttes jelenléte szükséges az ALPS diagnózisának felállításához [8, 36]. A diagnosztikai rendszer kísérő kritériumai még egy ponttal bővültek, miszerint a családi anamnézisben megjelenő nem malignus, nem fertőzőes eredetű lymphoproliferatio autoimmunitás kíséretében vagy a nélkül is iránymutatónak számít a végleges diagnózis felállításához [19].

A European Society for Immunodeficiencies (ESID) által 2019-ben egyszerűsített kritériumrendszer csupán egy fő és egy kísérő kritérium együttes manifesztációját

fogalmazza meg elvárásaként az ALPS diagnosztizálásához. Major kritériumként a splenomegalia, a lymphadenopathia, a több sejtvonalat érintő cytopenia, az anamnézisben megjelenő lymphoma diagnózis, valamint a családi anamnézisben előforduló, ALPS-kórképet hordozó családtag szerepel. Társított kritérium az $\alpha\beta^+$ DNT-sejt-populáció emelkedett aránya, a lymphocytaszubpopulációban detektált kóros *in vitro* apoptózis, a Fas-ligand protein, az IgG, a B₁₂-vitamin, valamint az IL10 emelkedett plazmaszintje [4].

Differenciáldiagnózis

Az ALPS rendkívül ritkán diagnosztizált tünetegyüttes, előfordulásának tényleges gyakorisága ismeretlen. Ebből fakadóan jelentős körültekintő látásmód szükséges az egyéb, már potenciális alternatív diagnózisokat illetően, mielőtt az ALPS feltételezésre kerül. Mérlegelni kell az egyéb kórképek, infekciók, autoimmun betegségek, örökletes immundeficienciák, valamint a lymphoma esetleges jelenlétének lehetőségét [8]. Gyermekkori kórfolyamatoknál különösen az akut Epstein-Barr-vírus (EBV)-infekciót kell kizárni, mely szintén okozhat lymphadenopathiát, splenomegaliát, általános fáradtságot és a DNT-sejtek számának átmeneti emelkedését. Habár ez a klinikai kép jelentős hasonlóságot mutat az ALPS tünetegyüttesével, az EBV-infekció esetén az észlelt DNT-sejtek $\gamma\delta^+$ TCR-t fejeznek ki, míg az ALPS-ban $\alpha\beta^+$ TCR-t [15].

Az ALPS elkülönítése a T-sejtes lymphomáktól különösen nehéz lehet, mivel az ALPS-ra jellemző nyirokcsomó paracorticalis DNT-expanzió tévesen interpretálható, a lép és csontvelői $\alpha\beta^+$ DNT felszaporodása tévesen perifériás T-sejtes lymphomaként diagnosztizálható. Tovább nehezíti az elkülönítést, hogy a fluoro-dezoxiglükózzal végzett pozitronemissziós tomográfia (FDG-PET) nem a legmegfelelőbb vizsgálat a lymphoma és az ALPS-hoz társuló lymphadenopathia differenciáldiagnosztikája szempontjából, mivel mindkét elváltozás FDG-t halmoz [15]. A lymphoma igazolására a morfológiai fejezetben említett szerkezeti eltérések és pán-T-sejt-markerek elvesztése mellett a TCR-gén-átrendeződség kimutatása segíthet a klonális T-sejt-szaporulat igazolásában.

Az ALPS differenciáldiagnosztikájában szükséges megemlíteni az immunthrombocytopeniát, az autoimmun haemolyticus anaemiát, valamint az autoimmun eredetű neutropeniát mint egyéb, cytopeniákat okozó kórképeket. A több sejtvonalat érintő, antitestmediált cytopeniákat, melyek főként a vörösvérsejtek és a vérlemezék destrukcióját okozzák, gyűjtőnéven Evanszindrómának nevezik. Az Evanszindróma is járhat az $\alpha\beta^+$ DNT emelkedett szintjével, ezért gyakran az Evanszindróma és az ALPS együttesen megjelenő, „overlap” (átfedő) kórképének diagnózisa mérlegelendő. Ebben az „overlap” formában a lymphadenopathia hiányzik [15]. Az ALPS-ban a szisztémás lupus erythematosushoz és a

kevert kötőszöveti betegséghez hasonlóan számos szerv érintettsége fordulhat elő. Ebből fakadóan e két betegséggel is számolni kell differenciáldiagnosztikai szempontból.

A betegség gyermekkori formájában szükséges mérlegelni az egyéb, öröklődő immundeficienciákat, melyek tünetegyüttese hasonlatos az ALPS kritériumaihoz. Ezek közül a leginkább figyelemre méltó a közönséges változó immunhiány (CVID), mely az immunrendszer kóros működéséhez vezet; gyakorisága 1 : 25 000–50 000 a normálpopulációban [15]. A betegség hátterében felmerülő oki tényező az esetek 90%-ában ismeretlen. A CVID-ben szenvedő gyermek betegek jelentős részénél a keringő antitestek alacsony szintje miatt gyakran visszatérő fertőzések alakulnak ki. Mindemellett a CVID-betegek 25%-ánál diagnosztizáltak a haematopoeticus rendszert érintő autoimmun kórképet. A CVID-diagnózissal rendelkező betegek keringésében megtalálhatók ugyan az érett B-sejtek, de a memória-B-sejtek limitált számban vannak jelen. A CVID-ben a klinikai manifesztációt tekintve az ALPS-hoz hasonlóan megtalálható a lymphadenopathia és a splenomegalia.

A differenciáldiagnózis szempontjából megemlítenők még az egyéb, örökletes primer immundeficienciák is: az X-hez kötött lymphoproliferatív szindróma, a hyperimmunglobulin-M-szindróma, illetve a Wiskott-Aldrich-szindróma.

Az előzményekben felsorolt géneken túlmenően egyéb, az apoptózis extrinszik útvonalához tartozó gének érintettsége is okozhat ALPS-szerű tüneteket, az ezekhez társuló kórképek egy részét azonban külön betegségként tartják nyilván (mivel a B- és T-sejt-receptor-jelátvitelben is részt vesznek, és az extrinszik apoptotikus útvonal zavara mellé változó mértékű immundeficienciák is társulnak). Ilyen kórképek lehetnek a FADD-hiány [17], a kaspáz-8-deficiencia [18] mint monogénes betegségek.

Az NGS elterjedésével a korábban az ALPS-U kategóriájába sorolt betegek esetében többször immunellenőrzőpont-defektus azonosítható. Az „LPS-responsive beige-like anchor” protein (LRBA) defektusa autoszomális recesszív módon öröklődő primer immundeficiencia, amelyet az extralymphoid lymphocytás infiltráció mellett többféle autoimmun manifesztáció (cytopeniák, enteropathia, interszticiális tüdőbetegség) és visszatérő fertőzések jellemeznek. Bár a kórképben az $\alpha\beta^+$ DNT emelkedett lehet, az IgG- és az IgA-szint, valamint a B-sejtek és a CD4⁺ T-sejtek száma csökkenhet [37, 38]. A cytotoxicus T-lymphocytákkal asszociált protein-4 (CTLA4) haploinsufficienciával járó mutációi szintén autoszomális domináns módon öröklődő, ALPS-szerű kórképeket idéznek elő, de az $\alpha\beta^+$ DNT arányának emelkedése nem jellemző paraméter, és az apoptózis funkciója sem mutat károsodást. Jellemző lelet a cytopenia, a lymphocytainfiltráció a tüdőben, az agyban, a gastrointestinalis rendszerben, rekuráló fertőzések az ALPS-tünetek mellett [38–40]. A jelátvitelben részt vevő gének aktivációját eredményező mutációi is társulhatnak

lymphoproliferációval és autoimmunitással. A „signal transducer and activator of transcription 3” (STAT3) funkciónyeréssel járó mutációi autoszomális domináns módon öröklődő, lymphoproliferációval, szolidiszerv-érintettséggel, autoimmun betegségekkel és fertőzésekkel járnak. A kórkép esetében az $\alpha\beta^+$ DNT arányának emelkedése megfigyelhető lehet [38, 41]. A CARD11 funkciónyeréssel járó mutációi szintén járhatnak splenomegaliával és lymphadenopathiával [42].

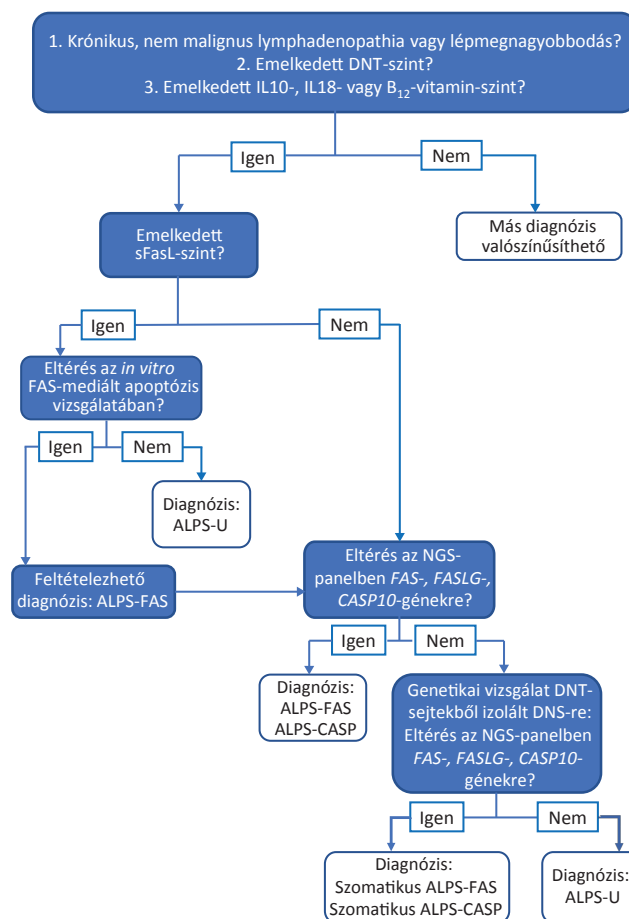
Az intrinszik apoptotikus útvonal károsodásával jár a szomatikus *KRAS*- és *NRAS*-mutáció jelenléte, amelyek az ún. RAS-asszociált autoimmun leukoproliferatív betegség (RALD) kialakulásáért felelősek [43–46]. A betegségre jellemző, hogy a lymphoproliferatio és az autoimmun cytopeniák monocytosissal társulnak; az ALPS-tól a DNT-szaporulat hiánya különíti el. Ugyanezen *KRAS*- és *NRAS*-mutáció jellemzi a juvenilis myelomonocytaer leukaemiát. RALD esetén leírták a betegség leukaemiás transzformációra való hajlamát [46].

Az ALPS gyanúja esetén segítséget nyújthat a megfelelő laboratóriumi diagnosztikai paraméterek megválasztása. ALPS-gyanú esetén a diagnózis első lépéseként javasolt lehet az $\alpha\beta^+$ DNT szintjének és az *in vitro* Fas-mediált apoptózis funkciójának vizsgálata, mivel egy retrospektív vizsgálat alapján ezen markerkombinációk mutatják a legnagyobb szenzitivitást ALPS-ra [21], míg a betegség kizárásában az *in vitro* Fas-mediált apoptózis funkciójának és a szolúbilis Fas-ligand szintjének vizsgálata segíthet [21]. Amennyiben az NGS-panelek elérése nem megoldott, a célzott genetikai vizsgálatokban is segítséget nyújthat a biomarker-kombinációk vizsgálata. *FAS*-mutációval rendelkező betegeknél az $\alpha\beta^+$ DNT szintjének és az *in vitro* Fas-mediált apoptózis funkciójának vizsgálata mutatta a legnagyobb szenzitivitást [21]. Ezek alapján a diagnosztikus protokollban az egyes biomarkerek vizsgálatát a 2. ábrán feltüntetett sorrendben javasolt végezni.

Elérhető terápiás megközelítések, prognosztikai jellemzők

A terápiás ellátást tekintve az ALPS-betegek nagyságrendileg 50%-a igényel immunszuppresszív beavatkozást az autoimmun manifesztációk miatt. A terápia fő célja az életet veszélyeztető cytopeniák megfelelő kezelése. Első vonalbeli, rövid távú terápiaként a nagy dózisú kortikoszteroid választandó, mely rendkívül hatékony az akut tünetek kezelésében, és lassú csökkentésével, szükség esetén egyéb immunszuppresszív terápiára való átvetéssel megelőzhető a hosszú távú szteroidterápia nem kívánt hatásai. Megemlítendő, hogy az intravénás immunoglobulin alkalmazása ALPS-ban szenvedő betegek esetében nem mutatott jelentős hatékonyságot, míg más immuncytopeniák esetében hatékonysága igazolt [8].

Cytotoxicus vagy cytostaticus gyógyszerek (például metotrexát, 6-merkaptopurin és deriváltjai, MMF) hatékonyak bizonyultak az ALPS-ban, de hosszú távú alkal-



2. ábra

Az autoimmun lymphoproliferatív szindróma diagnosztikájának lépései. A kórképre utaló tünetek, valamint az emelkedett IL10-, IL18- és B₁₂-vitamin-szint megléte esetén érdemes a szolúbilis Fas-ligand szintjét vizsgálni. Amennyiben ennek értéke is emelkedett, az *in vitro* Fas-mediált apoptózis funkciójának vizsgálata javasolt, melynek kóros értéke az ALPS-FAS formát valószínűsíti. Molekuláris genetikai vizsgálatot megerősíthető a háttérben húzódó genetikai kórok. Amennyiben a PBMC-ből izolált DNS-ben a mutáció nem mutatható ki egyértelműen, a szomatikus mutáció kizárására érdemes a vizsgálatot leválogatott DNT-populációból izolált DNS-en is elvégezni

ALPS = autoimmun lymphoproliferatív szindróma; CASP = a kaspáz fehérjét kódoló gén; FAS = a Fas-receptort kódoló gén; ALPS-U = ismeretlen genetikai okú ALPS; DNT = kettős negatív T-sejtek; DNS = deoxiribonukleinsav; IL = interleukin; NGS = újgenerációs szekvenálás; PBMC = a perifériás vér mononukleáris sejtei

mazásukat toxicitásuk korlátozza [47, 48]. Az MMF az inozin-monofoszfát-dehidrogenáznak, a purinszintézis fő enzimének gátlásával megakadályozza a T- és B-lymphocyták proliferációját. A rituximab terápiás használata is felmerülhet ezeknél a betegeknél, de az elhúzódó hypogammaglobulinaemia elkerülése érdekében alkalmazása megfontolandó. A kóros neutropenia terápiás kezelésében az alkalmazott granulocytakolónia-stimuláló faktor (GCSF) sikeresnek bizonyult. A lymphoma kizárása rendkívül fontos hirtelen, megmagyarázhatatlan állapotromlás esetén.

A lépeltávolítás kerülendő, mivel a tünetek fellángolásához vezethet [49]. A gyermekkori terápia refrakter cytopeniák kezelési protokollja miatt a lép megtartása gyakran nehézségekbe ütközik. Számos esetben azonban az immunszuppresszív terápia sikeresnek bizonyulnak, így elkerülhető a lépeltávolítás.

A szilolimusz mint mTOR-inhibitor megalapozott hatékonyságot mutatott az ALPS tünetegyüttesét kísérő terápia refrakter cytopeniák kezelésében. A homozigóta *FAS*-defektus, valamint ritkábban egyes heterozigóta mutánsok kezelése komplikált lehet. Ezeknél az eseteknél a haemopoeticus őssejtek transzplantációja nevezhető az egyetlen kuratív terápiának [47]. Az ALPS-betegek nagy részénél a hosszú távú terápia alkalmazásával akár éveken keresztül teljes remisszióban tartható a betegség. Az ALPS kórfolyamatához tartozó fő morbiditási és mortalitási tényező a lépeltávolítást követő sepsis esetleges kialakulása, valamint a lymphomaképződés [49]. Az ALPS hátterében meghúzódó genetikai mutációk meghatározásával, a jelenleg rendelkezésre álló tudományos adatok alapján, egyelőre igen nehéz előre megjósolni a betegség biztos lefolyásának minőségét. Mindemellett a *FAS*-gén intracelluláris doménjében keletkezett kóros elváltozások valószínűsíthetően rosszabb prognózist engednek predesztinálni, mint az extracelluláris doménben található, melyek vélhetően enyhébb kórfolyamatot okoznak [23].

Jelen összefoglalónkban bemutattuk egy korábban igen ritka, veleszületett kórképnek gondolt betegség, az ALPS kialakulásának mechanizmusát, tüneteit, diagnosztikáját és kezelését. Bár a kórképre jellemző szomatikus *FAS*-gén-mutációk előfordulási gyakoriságáról a lymphoproliferatív és autoimmun kórképekkel jellemzett átlag-betegpopulációban nincsenek adataink, a fel nem ismert örökletes, illetve szomatikus mutációk előfordulása valószínűsíthetően sokkal gyakoribb. Az ALPS modellként szolgálhat más betegségek patomechanizmusának feltérképezéséhez, mivel ez az első olyan kórkép, amelynél szomatikus mutációkat azonosítottak egy nem malignus tünetegyüttesben, valamint ez az első, autoimmunitásra hajlamosító monogénes örökletes betegség.

Anyagi támogatás: A közlemény elkészítését, Molnár Emese és Kovács Gábor munkáját támogatta Magyarország Kormánya és az Európai Unió „Az orvos-, egészségügyi- és gyógyszerészképzés tudományos műhelyeinek fejlesztése” megnevezésű, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009. számú pályázati keretből. A közlemény létrejöttében Molnár Emesét, Andrikovics Hajnalkát és Nemes-Nagy Zsuzsát a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal a „Kooperatív Doktori Program” megnevezésű, KDP-2020. számú pályázat keretein belül támogatta. Bors Andrást a Magyar Tudományos Akadémia (BO/00809/18/8. számú) Bolyai János Kutatási Ösztöndíja támogatta.

Szerzői munkamegosztás: M. E., K. G. és A. H. végezte az irodalomkutatást és a kézirat szövegezését. V. L. és N.-N. Zs. (transzfuziológiai vonatkozások), T. Sz. (áramlási citometriai vonatkozások), B. A., Cs. D. és K. K. (molekuláris genetikai diagnosztikai vonatkozások), T. L. (klinikai genetika) ellenőrizték a kézirat szakmai integritását különböző szakmai területeken és egészítették ki a kéziratot az elérhető szakirodalomnak megfelelően. A. H. felügyelte és vezette a kézirat elkészülését. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995; 267: 1449–1456.
- [2] Blessing JJ. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: a genetic disorder of abnormal lymphocyte apoptosis. *Immunol Allergy Clin.* 2002; 22: 339–355.
- [3] Jackson CE, Puck JM. Autoimmune lymphoproliferative syndrome, a disorder of apoptosis. *Curr Opin Pediatr.* 1999; 11: 521–527.
- [4] European Society for Immunodeficiencies. Working party. Registry working party. Diagnosis criteria. Geneva, 2020. Available from: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria> [accessed: Jun 17, 2021].
- [5] Blessing JJ, Janik JE, Fleisher TA. Common expression of an unusual CD45 isoform on T cells from patients with large granular lymphocyte leukaemia and autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol.* 2003; 120: 93–96.
- [6] Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, et al. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 130: 591–601.
- [7] Sneller MC, Wang J, Dale JK, et al. Clinical, immunologic, and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 1997; 89: 1341–1348.
- [8] Teachey DT, Seif AE, Grupp SA. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Br J Haematol.* 2010; 148: 205–216.
- [9] Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98: 194–200.
- [10] Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7: 208–214.
- [11] Volpe E, Sambucci M, Battistini L, et al. Fas-fas ligand: checkpoint of T cell functions in multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2016; 7: 382.
- [12] Tanaka M, Suda T, Takahashi T, et al. Expression of the functional soluble form of human Fas ligand in activated lymphocytes. *EMBO J.* 1995; 14: 1129–1135.
- [13] Kayagaki N, Kawasaki A, Ebata T, et al. Metalloproteinase-mediated release of human Fas ligand. *J Exp Med.* 1995; 182: 1777–1783.
- [14] Wachmann K, Pop C, van Raam BJ, et al. Activation and specificity of human caspase-10. *Biochemistry* 2010; 49: 8307–8315.
- [15] Matson DR, Yang DT. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an overview. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144: 245–251.
- [16] Castro JE, Listman JA, Jacobson BA, et al. Fas modulation of apoptosis during negative selection of thymocytes. *Immunity* 1996; 5: 617–627.

- [17] Kohn LA, Long JD, Trope EC, et al. Novel compound heterozygote variations in FADD identified to cause FAS-associated protein with death domain deficiency. *J Clin Immunol.* 2020; 40: 658–661.
- [18] Salmena L, Hakem R. Caspase-8 deficiency in T cells leads to a lethal lymphoinfiltrative immune disorder. *J Exp Med.* 2005; 202: 727–732.
- [19] Oliveira JB, Blessing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood* 2010; 116: e35–e40.
- [20] Rieux-Laucat F, Le Deist F, Fischer A. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. *Cell Death Differ.* 2003; 10: 124–133.
- [21] Molnár E, Radwan N, Kovács G, et al. Key diagnostic markers for autoimmune lymphoproliferative syndrome with molecular genetic diagnosis. *Blood* 2020; 136: 1933–1945.
- [22] Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz C, et al. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 1995; 268: 1347–1349.
- [23] Jackson CE, Fischer RE, Hsu AP, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas: genotype influences penetrance. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1002–1014.
- [24] Holzelova E, Vonarbourg C, Stolzenberg MC, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic Fas mutations. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1409–1418.
- [25] Dowdell KC, Niemela JE, Price S, et al. Somatic FAS mutations are common in patients with genetically undefined autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood* 2010; 115: 5164–5169.
- [26] van der Burg M, de Groot R, Comans-Bitter WM, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in a child from consanguineous parents: a dominant or recessive disease? *Pediatr Res.* 2000; 47: 336–343.
- [27] Takagi M, Hoshino A, Yoshida K, et al. Genetic heterogeneity of uncharacterized childhood autoimmune diseases with lymphoproliferation. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65: e26831.
- [28] Le Deist F, Emile JF, Rieux-Laucat F, et al. Clinical, immunological, and pathological consequences of Fas-deficient conditions. *Lancet* 1996; 348: 719–723.
- [29] Bettinardi A, Brugnani D, Quirós-Roldán E, et al. Missense mutations in the Fas gene resulting in autoimmune lymphoproliferative syndrome: a molecular and immunological analysis. *Blood* 1997; 89: 902–909.
- [30] Kasahara Y, Wada T, Niida Y, et al. Novel Fas (CD95/APO-1) mutations in infants with a lymphoproliferative disorder. *Int Immunol.* 1998; 10: 195–202.
- [31] Magerus-Chatinet A, Stolzenberg MC, Lanzarotti N, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a homozygous null FAS ligand (FASLG) mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 486–490.
- [32] Sneller MC, Straus SE, Jaffe ES, et al. A novel lymphoproliferative/autoimmune syndrome resembling murine lpr/gld disease. *J Clin Investig.* 1992; 90: 334–341.
- [33] Rensing-Ehl A, Völkl S, Speckmann C, et al. Abnormally differentiated CD4+ or CD8+ T cells with phenotypic and genetic features of double negative T cells in human Fas deficiency. *Blood* 2014; 124: 851–860.
- [34] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th edition. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2017.
- [35] Bowen RA, Dowdell KC, Dale JK, et al. Elevated vitamin B₁₂ levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome attributable to elevated haptocorrin in lymphocytes. *Clin Biochem.* 2012; 45: 490–492.
- [36] Seif A, Manno C, Grupp S, et al. Testing patients with Evans syndrome for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): results of a large multi-institutional clinical trial (ASPHO supplement). *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: S22–S23.
- [37] Charbonnier LM, Janssen E, Chou J, et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 217–227.
- [38] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2018; 38: 129–143.
- [39] Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med.* 2014; 20: 1410–1416.
- [40] Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014; 345: 1623–1627.
- [41] Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. *Blood* 2015; 125: 591–599.
- [42] Snow AL, Xiao W, Stinson JR, et al. Congenital B cell lymphocytosis explained by novel germline CARD11 mutations. *J Exp Med.* 2012; 209: 2247–2261.
- [43] Calvo KR, Price S, Braylan RC, et al. JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities. *Blood* 2015; 125: 2753–2758.
- [44] Niemela JE, Lu L, Fleisher TA, et al. Somatic KRAS mutations associated with a human nonmalignant syndrome of autoimmunity and abnormal leukocyte homeostasis. *Blood* 2011; 117: 2883–2886.
- [45] Takagi M, Shinoda K, Piao J, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood* 2011; 117: 2887–2890.
- [46] Lanzarotti N, Bruneau J, Trinquand A, et al. RAS-associated lymphoproliferative disease evolves into severe juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood* 2014; 123: 1960–1963.
- [47] Rieux-Laucat F. What's up in the ALPS. *Curr Opin Immunol.* 2017; 49: 79–86.
- [48] Kossiva L, Theodoridou M, Mostrou G, et al. Mycophenolate mofetil as an alternate immunosuppressor for autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28: 824–826.
- [49] Price S, Shaw PA, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014; 123: 1989–1999.

(Molnár Emese dr.,
Budapest, Karolina út 19–21., 1113
e-mail: meisterwerke@gmail.com)