

Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο

Κ. Στεφανάκη, C. Van-Vliet-Κωνσταντινίδου, Χ. Κολυμπύρης¹, Δ. Ροντογιάννη¹,
Μ. Θεοδωρίδου¹, Μ. Κανάρη², Ο. Καρέντζου

Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)

Stefanaki K, Van-Vliet-Constadinidou C, Kolibiris Ch, Rondogianni D, Theodoridou M,
Kanariou M, Karentzou O

Dept of Pathology, Dept of Immunology and Pediatric Clinics of Athens Medical
School, Aghia Sophia Children's Hospital Dept of Pathology, "Evangelismos" General
Hospital, Athens.

The Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS) is generally caused by defective Fas mediated apoptosis and is characterized by lymphoproliferations and autoimmune features. Although pronounced lymphadenopathy is one of the cardinal symptoms, only a few descriptions of lymph node histopathology in patients with ALPS have been reported. Moreover, the differential diagnosis between ALPS lymphadenopathy and other autoimmune lymphadenopathies or malignant lymphomas may be difficult.

In the present study, the histological and immunophenotypic features of the lymph node of a 5yr old boy with ALPS Ia are reported.

Key words: Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome, ALPS Ia, Lymph node, Histology, Fas mutation.

Το Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (ALPS) οφείλεται σε διαταραχή του αποπτωτικού θανάτου που επιτελείται μέσω του συστήματος Fas/FasL με αποτέλεσμα λεμφοϋπερπλαστικές αλλοιώσεις και αυτοανοσία.

Αν και η λεμφαδενοπάθεια αποτελεί συχνή εκδήλωση του ALPS, οι δημοσιευμένες περιγραφές αυτής είναι περιορισμένες και η διάκρισή της από άλλους τύπους λεμφαδενοπάθειας αυτοάνοσης αιτιολογίας ή κακοήδη λεμφώματα είναι ενίοτε δυσχερές.

Στην παρούσα εργασία περιγράφονται τα ιστολογικά και ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα των λεμφαδένων ενός αγοριού 5 χρόνων με ALPS Ia.

¹Πανεπιστημιακή Κλινική Νοσ. Παίδων "Αγία Σοφία", ²Ανοσολογικό Τμήμα Νοσ. Παίδων "Αγ. Σοφία"

Υποβλήθηκε: 27.11.2000
Εγκρίθηκε: 6.3.2001

Λέξεις-κλειδιά: Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο, ALPS Ia, λεμφαδένες, ιστολογική εικόνα, μετάλλαξη, Fas.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Αυτοάνοσο Λεμφοϋπερπλαστικό Σύνδρομο (ALPS) χαρακτηρίζεται από γενικευμένη μη κακοήδη λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, λεμφοκυττάρωση, υπεργαμμασφαιριναιμία και φαινόμενα αυτοανοσίας, όπως αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και παραγωγή αυτοαντισωμάτων¹.

Το ALPS οφείλεται σε διαταραχή του αποπτωτικού θανάτου που επιτελείται μέσω του συστήματος Fas/Fas L²⁻⁶.

Σύμφωνα με πρόσφατη ταξινόμηση, το ALPS διακρίνεται σε τρεις τύπους Ia, Ib και II. Οι τύποι Ia και Ib χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τους Fas και FasL αντίστοιχα, ενώ ο τύπος II δεν φέρει μεταλλάξεις στα παραπάνω γονίδια. Ελαττωμένη λειτουργικότητα του Fas έχει περιγραφεί στο ALPS Ia και II με συνυπάρχουσες μεταλλάξεις του Fas μόνο στον τύπο Ia⁷.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της διαταραχής ενδεικτικό της παθογένειας στον τύπο Ia κυρίως, είναι η αύξηση των TcRαβ+, CD4-, Cd8-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και τα λεμφικά όργανα^{2,7}.

Τα χαρακτηριστικά του ALPS είναι παρόμοια με το φαινότυπο ποντικών με Ipr ή gld μεταλλάξεις στα γονίδια που κωδικοποιούν το Fas ή το FasL αντίστοιχα με αποτέλεσμα λεμφοϋπερπλαστικές αλλοιώσεις, αυτοανοσία, και συσσώρευση Cd4- CD8 T λεμφοκυττάρων^{3,4}.

Αν και η λεμφαδενοπάθεια αποτελεί συχνή εκδήλωση του ALPS, οι δημοσιευμένες περιγραφές των παθολογοανατομικών εκδηλώσεων στους λεμφαδένες είναι περιορισμένες^{6,8-11}.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Αγόρι, ηλικίας 5 χρονών, που ευρίσκετο υπό παρακολούθηση λόγω επανειλημμένων λοιμώξεων, υποτροπιάζουσας τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας και σπληνομεγαλίας για χρονικό διάστημα πέραν του έτους προσήλθε για εκσεσημασμένη γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια, πυρετό και κνιδωτικό εξάνθημα στα κάτω άκρα.

Ο εργαστηριακός έλεγχος έδειξε αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αυξημένη ΤΚΕ (110

mm/h). Ο λοιπός έλεγχος ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας ήταν φυσιολογικός.

Ο ιολογικός έλεγχος απέβη αρνητικός για μόλυνση από HIV αλλά ανέδειξε αντισώματα έναντι του ιού Epstein Barr VCA-I (1/320), anti-EBNA 1/20 EA-IgG > 1/20. Ο ανοσολογικός έλεγχος έδειξε αύξηση των IgG σφαιρινών, θετικότητα στα ANA αντισώματα (1/320) και θετική άμεση Coombs αντίδραση, ενώ ο λοιπός έλεγχος δεν ανέδειξε αξιοσημείωτα ευρήματα.

Περαιτέρω μελέτες με μεθόδους μοριακής βιολογίας (PCR) ανέδειξαν μετάλλαξη του γονιδίου FAS. Βάσει των ανωτέρω ευρημάτων τεκμηριώθηκε η διάγνωση ALPS συνδρόμου τύπου Ia σύμφωνα με τα δημοσιευμένα κριτήρια⁷.

Λόγω της κλινικής υπόνοιας λεμφώματος εξαιρέθηκαν δύο ευμεγέθεις μασχαλιαίοι λεμφαδένες και το παιδί υποβλήθηκε σε οστεομελική βιοψία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τομές των λεμφαδένων, μονιμοποιημένες σε 10% ουδέτερη φορμόλη και εγκλεισμένες σε παραφίνη εκρώσθηκαν με αιματοξυλίνη-ηωσίνη και Giemsa. Τομές της οστεομελικής βιοψίας μετά από μονιμοποίηση σε 10% ουδέτερη φορμόλη και αφαλάτωση σε διάλυμα Schaeffer's εκρώσθηκαν με A-H, Giemsa, Gomori και Perl's.

Η ανοσοϊστοχημική μέθοδος Streptavidin-Biotin (LSAB) με τη χρήση του Supersensitive Multilink HRP kit της Biogenex εφαρμόσθηκε σε τομές παραφίνης¹² για την ανίχνευση των παρακάτω δεικτών όπως αναγράφονται στον πίνακα 1.

Οι τομές επωάσθηκαν σε φούρνο μικροκυμάτων (MW) εντός διαλύματος 0,01 M κιτρικού οξέος/κιτρικού Na pH6 για την ανάδειξη των αντιγονικών επιτόπων (480 Watt, 3 x 5 min).

Η μέθοδος του RNA in situ υβριδισμού εφαρμόσθηκε σε τομές παραφίνης για την ανάδειξη των EBER 1-2 mRNAs του ιού Epstein Barr με τη χρήση FITC-ολιγονουκλεοτιδίων (DAKO YO17) όπως έχει περιγραφεί¹³.

Πίνακας 1. Αντισώματα χρησιμοποιηθέντα στην ανοσοϊστοχημική μελέτη.

	Προέλευση	Αραίωση	WM
mo Ab anti CD3	DAKO	1/200	+
mo Ab anti CD5	Novocastra	1/20	+
mo Ab anti CD8	DAKO	1/20	+
mo Ab anti CD45RO	DAKO	1/200	-
mo Ab anti CD43	Novocastra	1/20	-
mo Ab anti CD45RO/OPD-4	DAKO	1/100	+
mo Ab anti CD20/L26	Novocastra	1/200	+
mo Ab anti CD45RA	DAKO	1/20	-
mo Ab anti CD56	Monosan	1/10	+
mo Ab anti CD57/Leu-7	YLEM	1/50	+
mo Ab anti CD68/KP-1	Novocastra	1/200	-
mo Ab anti CD30	Novocastra	1/10	+
mo Ab anti CD15	Novocastra	1/10	+
mo Ab anti bcl2	Novocastra	1/50	+
rb anti Ki-67	DAKO	1/200	+
moAb anti κ, λ ελαφρών αλύσεων ανοσοσφαιρινών	Clonab	1/10	-
mo Ab anti TIA-1	Coulter	1/10	+
mo Ab anti Granzyme B	Monosan	1/20	+

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ιστολογική εξέταση των λεμφαδένων ανέδειξε τη διατήρηση της αρχιτεκτονικής αλλά ικανή επέκταση της παραφλοιώδους περιοχής με παρουσία λεμφοκυττάρων σε ποικίλα στάδια ανοσοβλαστικής διαφοροποίησης.

Ο πολύμορφος λεμφοκυτταρικός πληθυσμός στη διευρυσμένη παραφλοιώδη ζώνη αποτελείται από ανοσοβλάστες, πλασματοκύτταρα και ώριμα λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα στην παραφλοιώδη περιοχή ήταν μεσαίου ή μεγάλου μεγέδους με εμφανές διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και αυξημένη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα αντικατοπτριζόμενη από τις πολλαπλές μιτώσεις και την υψηλή έκφραση του Ki 67. Ο αριθμός των ιστοκυττάρων με φαγοκυττάρωση αποπτωτικών σωματίων στην παραφλοιώδη ζώνη ήταν περιορισμένος. Στη λοιπή λεμφαδενική έκταση οι λεμφαδενικές δομές εμφάνιζαν μέτρια λεμφοζιδιακή υπερπλασία χωρίς αναγνώριση προοδευτικώς μετατρεπομένων ή υποστρεφομένων λεμφοζιδίων. Ανοσοφαινοτυπικά, η πλειοψηφία των λεμφοκυττάρων στην παραφλοιώδη περιοχή ήταν CD3+ T λεμφοκύτταρα τα οποία εξέφραζαν κυρίως CD4 και εν μέρει CD8 (αναλογία CD4/CD8:2/1) με συνολική όμως περιορισμένη δεικνότητα στα δύο αντιγόνα. Η πλειοψηφία των CD4+ T λεμφοκυττάρων εντοπιζόταν εντός βλαστικών κέντρων και στην

παραφλοιώδη περιοχή. Τα T-λεμφοκύτταρα στην παραφλοιώδη περιοχή ήταν CD45RO/UCHL-1- και CD45RA+ στοιχεία που συνηγορούν για το χαρακτηρισμό τους ως ανενεργά.

Επιπλέον, η πλειοψηφία των παραφλοιωδών T λεμφοκυττάρων ήταν CD57+ και TIA-1+ σε μικρό δε ποσοστό εξέφραζαν Granzyme B. Τα μόρια TIA-1 και granzyme B είναι κοκκιδείς πρωτεάσες σερίνης σχετιζόμενες με T κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα. Αντίθετα το αντιγόνο CD56/NCAM που χαρακτηρίζει κύτταρα φυσικούς φονείς ήταν αρνητικό στον πληθυσμό των παραφλοιωδών λεμφοκυττάρων.

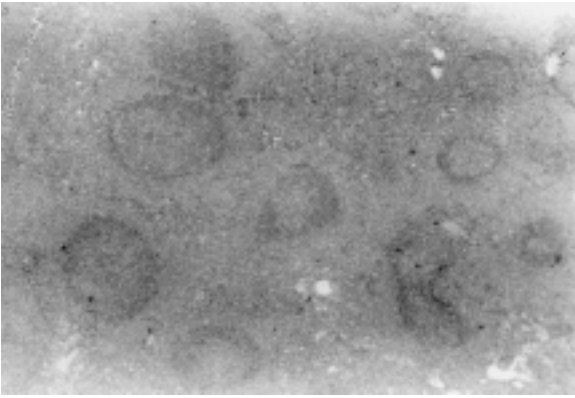
Ο RNA in situ υβριδισμός ανέδειξε έκφραση των EBER 1-2 mRNAs του ιού Epstein Barr σε μεμονωμένα μικρά λεμφοκύτταρα.

Είναι ενδιαφέρον ότι λεμφαδένας, ο οποίος, είχε εξαιρεθεί προ έτους, εμφάνιζε μόνο ικανή λεμφοζιδιακή υπερπλασία.

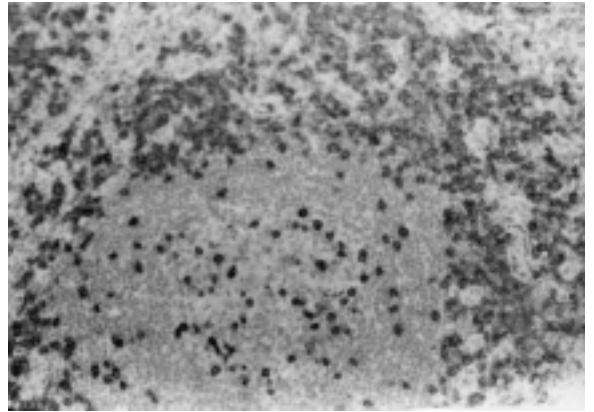
Η οστεομυελική βιοψία δεν εμφάνιζε παθολογικά ευρήματα εκτός από ήπια διαταραχή ωρίμανσης της ερυθράς σειράς.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

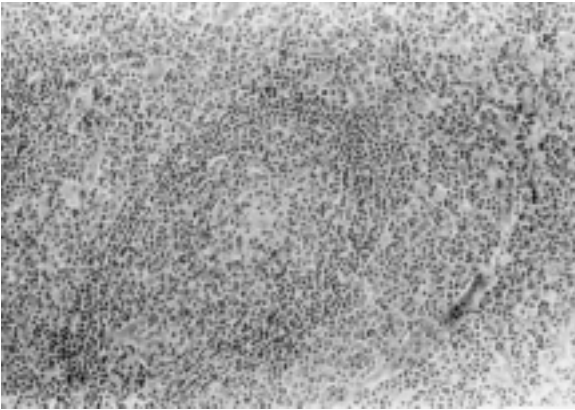
Οι FAS και FAS L (Fas ligand) είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες εντάσσονται στην οικογένεια του TNF-NGF-υποδοχέα και TNF/NGF αντίστοιχα^{14,15}. Η FAS εκφράζεται με τη μορφή τριμερούς σε ενεργοποιημένα B και T λεμφοκύτταρα, δένδριτικά κύτταρα και



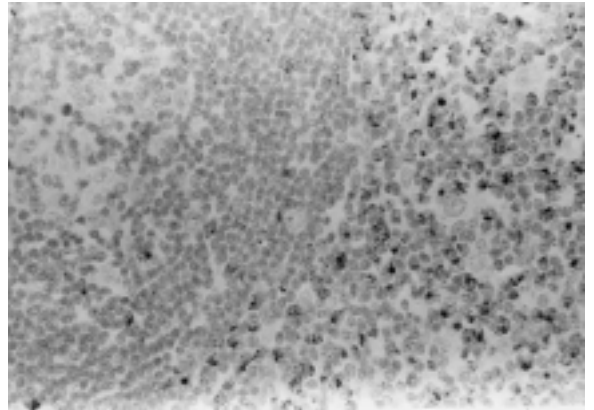
Εικόνα 1. Επέκταση της παραφλοιώδους ζώνης του λεμφαδένα. Εμφανή δευτερογενή λεμφοζίδια (Αιμ.-Ηωσ.).



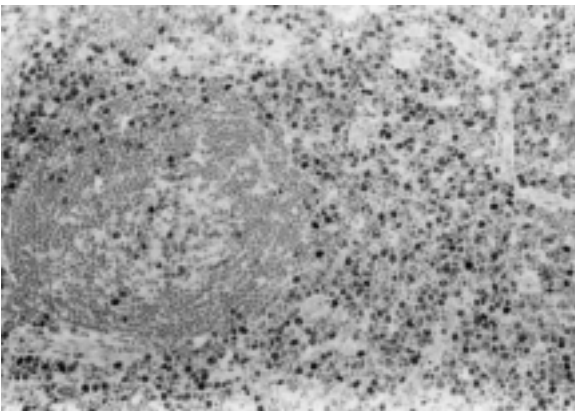
Εικόνα 4. Ανίχνευση του CD-57/Leu 7 στο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό της παραφλοιώδους ζώνης περίξ λεμφοζιδίου (Streptavidin-Biotin).



Εικόνα 2. Λεμφοκυτταρικός πληθυσμός αποτελούμενος από ανοσοβλάστες, ώριμα λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα γύρω από λεμφοζίδιο (Αιμ.-Ηωσ.).



Εικόνα 5. Ανίχνευση του TIA-1 στο λεμφοκυτταρικό πληθυσμό της παραφλοιώδους ζώνης (Streptavidin-Biotin).



Εικόνα 3. Ανίχνευση του Ki-67 σε υψηλό ποσοστό των πυρήνων του λεμφοκυτταρικού πληθυσμού της παραφλοιώδους ζώνης (Streptavidin-Biotin).

μακροφάγα, και σε ποικίλους ιστούς όπως τα θυμικά επιθηλιακά κύτταρα, ο πνεύμονας, η καρδιά, το ήπαρ και η ωοθήκη. Αντίθετα, η έκφραση του FAS L περιορίζεται σε ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, και σε λεμφικούς ιστούς όπως ο σπλην και ο δύμος, καθώς και σε περιορισμένο ιστικό φάσμα όπως ο σφδαλμός, ο όρχις και ο θυρεοειδής αδένας^{15,16}.

Η αλληλεπίδραση των FAS-FASL οδηγεί σε αποπτωτικό θάνατο μέσω του κυτταροπλασματικού επιτόπου θανάτου του FAS ενεργοποιώντας ένα πολύπλοκο σύστημα πρωτεασών κυστεΐνης των κασπασών¹⁷.

Το σύστημα FAS/FASL συμβάλλει α) στην εξάλειψη αυτοαντιδρώντων T λεμφοκυττάρων που διέφυγαν την αρνητική επιλογή στο δύμο αδέν, στον οποίο η συμμετοχή του FAS/FAS

L αμφισβητείται¹⁸, β) στην ομοιότητα των Β λεμφοκυττάρων και στον τερματισμό ανοσολογικών αντιδράσεων μετά την εξάλειψη του εκλυτικού αντιγόνου¹⁸⁻²⁰.

Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια με Ipr ή gld μεταλλάξεις αποδεικνύουν ότι διαταραχές στις αλληλεπιδράσεις FAS/FAS L παραβλάπτουν την απόπτωση φυσιολογικών και αυτοαντιδρώντων λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα λεμφοϋπερπλασίες και αυτοανοσία^{3,4}. In vitro μελέτες Β και Τ λεμφοκυττάρων ασθενών με ALPS και συγγενών τους πιστοποιούν τη διαταραχή στην απόπτωση λόγω μεταλλάξεως του συστήματος FAS/FAS L, αλλά ο ακριβής ρόλος του FAS στη λεμφοκυτταρική ομοιότητα αυτών των ατόμων δεν έχει διευκρινισθεί γεγονός που αποδεικνύεται από το ευρύ φάσμα των κλινικών και ανοσολογικών εκδηλώσεων²¹.

Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί, από ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες, τα κλινικά, ανοσολογικά και παθολογοανατομικά ευρήματα 25 τουλάχιστον ασθενών με ALPS^{6,9,10,22}.

Στην παρούσα μελέτη χαρακτηριστικό του λεμφαδένα του ασθενούς ήταν η επέκταση της παραφλοιώδους περιοχής από Τ λεμφοκυτταρικό πληθυσμό με ιδιάζοντα ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά CD3+, CD57+ με αναλογία CD4/CD8:2/1, ελαττωμένη σε σχέση με την αναλογία τους (3/1-4/1) σε φυσιολογικούς λεμφαδένες¹⁰. Τα ευρήματά μας είναι ανάλογα με τα περιγραφόμενα στις προηγούμενες μελέτες στις οποίες η επέκταση της παραφλοιώδους περιοχής με παρόμοια ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα του Τ λεμφοκυτταρικού πληθυσμού ήταν το κύριο εύρημα^{9,10}.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η πλειοψηφία των Τ λεμφοκυττάρων στην παραφλοιώδη περιοχή στην περίπτωση μας αλλά και στις προηγούμενες σειρές^{9,10}, ήταν δετική για το CD57/Leu7, το οποίο χαρακτηρίζει κύτταρα φυσικούς φονείς χωρίς όμως παράλληλη έκφραση άλλων αντιγόνων χαρακτηριστικών αυτής της ομάδας κυττάρων, όπως το CD56/NCAM. Η ανίχνευση κυρίως ΠΙΑ-1 και εν μέρει Granzyme B, πρωτεασών σερίνης χαρακτηριστικών των κυταροτοξικών κυττάρων, στον ίδιο Τ λεμφοκυτταρικό πληθυσμό είναι στοιχείο ενδεικτικό ότι η έκφραση του CD57 υποδηλώνει πληθυσμό Τ λεμφοκυττάρων σε στάδιο διπλής αρνητικότητας (CD4-, CD8-), αν και δεν χρησιμοποιήθηκε η τεχνική διπλής ανοσοχρώσης στην περίπτωση μας. Όμως, η άποψη ενισχύεται από τα ευρήματα προηγούμενων μελετών τα οποία

αποδεικνύουν έκφραση HLA DR στα CD4-CD8- και υποστηρίζουν ότι τα CD4 - CD8- Τ λεμφοκύτταρα είναι χρονίως ενεργοποιούμενα προερχόμενα από CD8+ Τ λεμφοκύτταρα¹⁰. Επιπλέον, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος στην περίπτωση μας έδειξε ελαττωμένη έκφραση CD45RO/UCHL-1, αλλά αξιοσημείωτη ανίχνευση CD45RA στα Τ λεμφοκύτταρα της παραφλοιώδους ζώνης, εύρημα συμβατό με τη δημοσιευθείσα αύξηση CD45RA+ έναντι CD45RO + Τ λεμφοκυττάρων CD4- CD8- σε Ipr/Ipr ποντίκια²³.

Είναι ενδιαφέρον ότι ιστολογικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου ALPS όπως η λεμφοζιδιακή υπερπλασία, η αυξημένη αγγειοβρίθεια της παραφλοιώδους περιοχής και ικανή πλασματοκυττάρωση, έχουν περιγραφεί και σε άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα¹⁰.

Επιπλέον, ποικίλες νοσολογικές οντότητες όπως το σύνδρομο Felty, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), η ρευματοειδής αρθρίτις καθώς και ο συνδυασμός αυτών, σχετίζονται με διαταραχές στην απόπτωση των Τ λεμφοκυττάρων με περιγραφείσες μεταλλάξεις του Fas σε ασθενείς με ΣΕΛ^{24,25}.

Πειραματικές μελέτες και ευρήματα σε ασθενείς με ALPS αποδεικνύουν ότι μεταλλάξεις του Fas οδηγούν σε λεμφοϋπερπλασίες, ενώ η εκδήλωση της αυτοανοσίας, καθορίζεται από το γενετικό υπόστρωμα²⁸, γεγονός που επιβεβαιώνεται από την ύπαρξη μεταλλάξεων Fas σε συγγενείς ασθενών με ALPS χωρίς όμως χαρακτηριστικές εκδηλώσεις²¹. Στην περίπτωση μας μεταλλάξεις του Fas ανευρέθησαν στο μικρό ασθενή και μόνο στον πατέρα, εύρημα που συνηγορεί για μετάδοση κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα.

Σύμφωνα με τις επικρατούσες απόψεις για τις γενετικές μεταβολές σε ασθενείς με ALPS, το σύνδρομο οφείλεται σε διαταραχή της αποπτωτικής οδού Fas/Fas L λόγω ετερόζυγης γενετικής ανωμαλίας του γονιδίου Fas σε συνδυασμό με επιπρόσθετο γενετικό συμβάν στο Fas L ή σε άλλα μόρια σχετιζόμενα με τον επίτοπο αποπτωτικού θανάτου του Fas (FADD, FLICE)²⁷.

Επιπλέον, τα ενδεχόμενα α) κληρονομικότητας μεταλλάξεων στο μόριο Fas κατά τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα ή β) ομόζυγης υπολειπόμενης μετάλλαξης του Fas θεωρούνται πιθανά^{27,28}. Το σύνδρομο ALPS είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς

μεταλλάξεις Fas ή Fas L με περιγραφείσες μεταλλάξεις κασπάσης-10²⁹.

Η βαρύτητα του κλινικού συνδρόμου όπως καθορίζεται από τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα και την ηλικία εμφάνισης εξαρτάται από τον τύπο της μετάλλαξης. Ελαττωμένα επίπεδα του Fas τριμερούς σχετίζονται με ήπια εκδήλωση του συνδρόμου, ενώ πλήρης έλλειψη του μορίου με ιδιαίτερη βαρύτητα κλινικών εκδηλώσεων.

Σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι ασθενείς με σύνδρομο ALPS χαρακτηρίζονται από αύξηση των επιπέδων IL-10 στον ορό³⁰. Οι αυξανόμενες Th2 κυτταροκίνες προφανώς συμβάλλουν στην πολυκλωνική ενεργοποίηση Β λεμφοκυττάρων και στην υπεργαμμασφαιριναιμία όπως η παρατηρούμενη στην περίπτωση μας.

Εφ' όσον η αποπτωτική οδός του Fas παίζει σημαντικό ρόλο στην εξάλειψη φυσιολογικά επεκτεινόμενων κλώνων ως ανταπόκριση σε αντιγονικό ερεθισμό, ή διαταραγμένη "απόσυρση" λεμφοκυττάρων λόγω της λειτουργικής ανεπάρκειας του Fas πιθανότατα ευνοεί τη δημιουργία και επιμονή μονοκλωνικών πληθυσμών όπως στην περίπτωση ALPS τύπου Ιβ των Strobel et al¹¹.

Αν και η διαφορική διάγνωση των λεμφαδενικών ιστολογικών ευρημάτων περιλαμβάνει μη Hodgkin λεμφώματα³¹ (Λεμφώματα οριακής ζώνης, T-περιφερικά) και έχουν περιγραφεί σε συγγενείς ασθενών με ALPS περιπτώσεις λεμφωμάτων όπως μη Hodgkin Β λεμφώματος πλουσίου σε T λεμφοκύτταρα και οζώδους λεμφοεπικρατούντος τύπου λεμφώματος Hodgkin, περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να διευκρινισθεί η τυχόν συμμετοχή της ανεπάρκειας της Fas αποπτωτικής οδού στην ανάπτυξη λεμφωμάτων¹⁰.

Η ανάδειξη ποικίλων παροδικών κλωνικών επεκτάσεων στην περίπτωση ALPS τύπου Ιβ των Strobel et al¹¹ ενισχύει την άποψη ότι εναλλακτικές οδοί απόπτωσης πιθανότατα συμβάλλουν στον τερματισμό των "ανώμαλων παρεινόμενων ανοσολογικών ανταποκρίσεων".

Συμπερασματικά, η ανεπάρκεια του συστήματος αποπτωτικού θανάτου Fas/Fas L θα πρέπει να τίθεται στη διαγνωστική διερεύνηση παιδιών με ανεξήγητες λεμφοϋπερπλασίες και αυτοάνοσες διαταραχές. Τα ιστολογικά και ανοσοφαινοτυπικά ευρήματα, κυρίως των λεμφαδένων, σε συνδυασμό με τα αντίστοιχα του περιφερικού αίματος είναι ιδιαιτέρως χαρακ-

τηριστικά και συμβάλλουν στη διάγνωση του συνδρόμου ALPS.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sneller MC, Strauss SE, Jaffe ES, Jaffe JS, Fleisher TA, et al. A novel lymphoproliferative/autoimmune syndrome resembling murine lpg/gld disease. *J Clin Invest* 90:334-341, 1992.
2. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 81:935-946, 1995.
3. Watanabe Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 336:314-317, 1992.
4. Takahashi T, Tanaka M, Brannan CI, Jenkins NA, Copeland NG, Suda T, Nagata S. Generalized lymphoproliferative disease in mice caused by a point mutation in the Fas ligand. *Cell* 76:969-976, 1994.
5. Rieux-Laucat F, Le Deist F, Hivroz G, Roberts IA, Debatin KM, Fisher A, de Villartay JP. Mutations in Fas associated with human lymphoproliferative syndrome and autoimmunity. *Science* 268:1347-1349, 1995.
6. Le Deist F, Emile JF, Rieux Laucat F, Benkerrou M, Roberts I, Brousse N, Fisher A. Clinical immunological and pathological consequences of fas-deficient conditions. *Lancet* 348:719-723, 1996.
7. Straus SE, Sneller M, Lenardo MJ, Puck JM, Strober W. An inherited disorder of lymphocyte apoptosis, the autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 130:591-601, 1999.
8. Dianzani U, Bragardo M, Di Fanco D, Alliani C, Scagni P, Buonfiglio D, et al. Deficiency of the Fas apoptosis pathway without Fas gene mutations in pediatric patients with autoimmunity lymphoproliferation. *Blood* 89:2871-2879, 1997.
9. Sneller MC, Wang J, Dale JK, Strober W, Middleton LA, Choi Y, et al. Clinical, immunologic and genetic features of an autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with abnormal lymphocyte apoptosis. *Blood* 89:1341-1348, 1997.
10. Lim MS, Straus SE, Dale JK, Fleisher TA, Stetler-Stevenson M, Strober W, et al. Pathological findings in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Am J Pathol* 153:1451-1550, 1998.

11. Strobel P, Nanan R, Gattenlohner S, Muller-Deubert S, Muller-Hermelink HK, Kreth JW, et al. Reversible monoclonal lymphadenopathy in autoimmune lymphoproliferative syndrome with functional Fas (CD95/APO1) deficiency. *Am J Surg Pathol* 23:829-837, 1999.
12. Taylor CR and RJ Cote. Immunomicroscopy; a diagnostic tool for the surgical pathologist. WB Saunders Company, Philadelphia, 1994.
13. Kanavaros P, Lescs MC, Briere J, et al. Nasal T cell lymphoma: a clinicopathologic entity associated with peculiar phenotype and with Epstein-Barr virus. *Blood* 81:2688-2695, 1993.
14. Oehm A, Behrmann I, Falk et al. Purification and molecular cloning of the APO-1 cell surface antigen a member of the tumor necrosis factor/nerve growth factor receptor superfamily: Sequence identity with the Fas antigen. *J Biol Chem* 267:10709-1075, 1992.
15. Sakata K, Sakata A, Kong L, Dang H, Talal N. Role of Fas/Fas L interaction in physiology and pathology. The good and the bad. *Clin Immunol Immunopathol* 87:1-7, 1998.
16. Leithauser F, Dhein J, Mechtersheimer G, et al. Constitutive and induced expression of APO-1 a new member of the nerve growth factor-tumor necrosis factor receptor superfamily, in normal and neoplastic cells. *Lab Invest* 69:415-429, 1993.
17. Scaffidi C, Kirchhoff S, Krammer PH, Peter ME. Apoptosis signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 11:277-285, 1999.
18. Singer GG, Abbas AK. The Fas antigen is involved in peripheral but not thymic deletion of T lymphocytes in T cell receptor transgenic mice. *Immunity* 1:365-371, 1994.
19. Lynch DH, Ramsdell F, Alderson MR. Fas and Fas L in the homeostatic regulation of immune responses. *Immunol Today* 16:569-574, 1995.
20. Lenardo M. Fas and the art of lymphocyte maintenance. *J Exp Med* 183:721-4, 1996.
21. Infante AJ, Britton HA, DeNapoli T, Middleton LA, Lenardo MJ, Jackson CE, et al. The clinical spectrum in a large kindred with autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a Fas mutation that impairs lymphocyte apoptosis. *J Pediatr* 133:629-633, 1998.
22. Drappa J, Vaishnav AK, Sullivan KE, Chu J, ElkonKB. Fas gene mutations in the Canale Smith syndrome an inherited lymphoproliferative disorder associated with autoimmunity. *N Engl J Med* 335:1643-9, 1996.
23. Warren HS, Skipsey SM. Loss of activation induced CD45RO with maintenance of CD45RA expression during prolonged culture of T cells and NK cells. *Immunology* 74:78-85, 1991.
24. Wu J, Wilson J, He J, Xiang L, Schur PH, Mountz JD. Fas ligand mutation in a patient with systemic lupus erythematos and lymphoproliferative disease. *J Clin Invest* 98:1107-1113, 1996.
25. Pignata C, Alessio M, Ramenghi U, Bonissoni S, Di Franco D, Brusco A, et al. Clustering of distinct autoimmune diseases associated with functional abnormalities of T cell survival in children. *Clin Exp Immunol* 121:53-58, 2000.
26. Nagata S, Suda T. Fas and Fas ligand. Lpr and gld mutations. *Immunol Today* 16:39-43, 1995.
27. Van der Burg M, de Groot R, Comans-Bitter WM, Hollander JC, Hooijkass H, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in a child from consanguineous parents: a dominant or recessive disease? *Pediatr Res* 47:336-343, 2000.
28. Bettinardi A, Brugnani D, Quiros-Roldan E, et al. Missense mutations in the Fas gene resulting in autoimmune lymphoproliferative syndrome: a molecular and immunological analysis. *Blood* 89:902-909, 1997.
29. Wang J, Zheng L, Lobito A, et al. Inherited human caspase 10 mutations underlie defective lymphocyte and dendritic cell apoptosis in autoimmune lymphoproliferative syndrome II. *Cell* 98:47-58, 1999.
30. Fuss IJ, Strober W, Dale JK, Fritz S, Pearlstein GR, Puck JM, Lenard MJ, Straus SE. Characteristic T helper 2 T cell cytokine abnormalities in autoimmune lymphoproliferative syndrome, marked by defective apoptosis and humoral autoimmunity. *J Immunol* 158:1912-1918, 1997.
31. Elenitoba Johnson KSJ, Kumar S, Lim MS, Kingma DW, Raffeld M, Jaffe E. Marginal zone B cell lymphoma with monocytoid B cell lymphocytes in pediatric patients without immunodeficiency: A report of two cases. *Am J Clin Pathol* 107:92-98, 1997.

Corresponding Author:
Dr. Stefanaki K.

Pathology Department
"Aghia Sophia" Children's Hospital
115 27 Athens, Greece