

**Kurzinformation**  
**zur humangenetischen Untersuchung**

**Autoimmunlymphoproliferatives Syndrom (ALPS) Subtyp Ia**  
**(MIM ID #601859) infolge einer Mutation im FAS-Gen (MIM ID #134637)**

Das autoimmunlymphoproliferative oder Canale-Smith-Syndrom ist Folge einer gestörten Apoptose. Normalerweise wird die infolge einer Immunantwort gesteigerte Lymphozytenzahl durch eine vermehrte Elimination dieser Zellen wieder ausbalanciert. Dadurch wird die Gefahr einer Reaktion gegen körpereigene Antigene minimiert. Unterschieden wird dabei zwischen einer passiven und einer aktiven Apoptose. Die passive Apoptose ist Folge einer abfallenden Interleukin (IL) 2-Konzentration und wird durch mitochondriale Mechanismen vermittelt, während die aktive Apoptose als Folge eines zweiten Antigenkontakts durch die Bindung eines trimeren Fas-Liganden an den Fas-Rezeptor-Homotrimer initiiert wird. Folgen sind eine DNA-Fragmentierung und eine Permeabilisierung der Zellmembran, die zum Zelltod führen.

Beim ALPS versagt die aktive Apoptose der Lymphozyten infolge angeborener Mutationen in verschiedenen Genen. Häufigste Ursache ist ein Defekt im FAS-Gen, das für den Fas-Rezeptor, ein auch als TNFRSF6, CD95 oder APO-1 bezeichnetes Transmembranprotein auf der Oberfläche der Lymphozyten, kodiert. Bei etwa 25-33 % der Betroffenen führen dagegen Mutationen des Fas-Liganden (ALPS Typ Ib), der Caspase-8 und -10 (ALPS Typ II) oder noch unbekannte Gendefekte (ALPS Typ III) zu einer Störung der Lymphozyten-Homöostase.

Die Caspase-8-Defizienz wird allerdings mittlerweile als eigenständige, ALPS-verwandte Krankheitsentität betrachtet, da es infolge der CASP8-Mutationen nicht nur zu einer gestörten Apoptose der T-Lymphozyten, sondern auch der B-Lymphozyten und der Natürlichen Killer (NK)-Zellen kommt. Zudem leiden die betroffenen Patienten unter mukokutanen Infektionen mit Herpes-Viren.

Das autoimmunlymphoproliferative Syndrom ist charakterisiert durch eine chronische, d. h. länger als sechs Monate dauernde Akkumulation nicht-maligner Lymphozyten, einen gesteigerten Anteil TCR- $\alpha/\beta$ -CD4<sup>-</sup>-CD8<sup>-</sup>-doppelt negativer T (DNT)-Lymphozyten im peripheren Blut (> 5 %) und eine defekte Apoptose dieser Zellen *in vitro*. Dies führt zumeist schon im Kindesalter zu einer nicht-infektiösen Lymphadenopathie von mindestens zwei Lymphknoten-Gruppen, einer moderaten bis massiven Splenomegalie und in etwa 5 % der Fälle auch zu einer milden Hepatomegalie. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung beträgt 2 Jahre. Bei bis zu 90 % der Patienten sind Autoantikörper (insbesondere ein positiver direkter Coombs-Test) nachweisbar und ca. 50-70 % entwickeln eine Autoimmunreaktion vor allem in Form einer Autoimmun-Zytopenie (am häufigsten einer Coombs-positiven autoimmunhämolytischen Anämie (AIHA)). Rekurrende Exantheme einschließlich einer Urtikaria und einer kutanen Vaskulitis treten ebenfalls häufig auf. Seltener Symptome sind Arthralgie, Arthritis, Hepatitis, biliäre Zirrhose, Iridozyklitis oder Uveitis, Pannikulitis, Vaskulitis, Glomerulonephritis und Polyradikulitis. Das Risiko der Entwicklung eines Hodgkin- oder Non-Hodgkin-Lymphoms ist ebenfalls erhöht. Da die Erkrankung in der Regel autosomal dominant vererbt wird, kann die Familienanamnese (z. B. durch das gehäufte Auftreten von Lymphomen) wichtige Hinweise auf ein ALPS geben. Es sind aber mittlerweile auch Fälle mit einer somatischen, d. h. erworbenen Mutation im FAS-Gen beschrieben worden (ALPS Ia somatic). Bei diesen Patienten ist die Anamnese dementsprechend unauffällig. Laborchemisch lassen sich ein erhöhtes IgG, IL-10 und/oder Vitamin B12 nachweisen.

Die meisten Patienten mit einem ALPS Ia infolge einer Keimbahn-Mutation im FAS-Gen sind heterozygote Träger des Gendefekts, aber es sind auch zusammengesetzt heterozygote und homozygote Patienten in der Literatur beschrieben worden. Diese sind besonders schwer betroffen, und ihre Erkrankung manifestierte sich bereits in frühester Kindheit. Umgekehrt gibt es auch Angehörige, die dieselbe Mutation wie der Indexpatient tragen, aber eine vergleichsweise nur milde oder sogar gar keine Lymphoproliferation und Autoimmunität zeigen. Dies läßt vermuten, daß andere, zur Zeit noch unbekannte genetische und Umweltfaktoren für die volle klinische Ausprägung eines heterozygoten Trägerstatus verantwortlich sind.

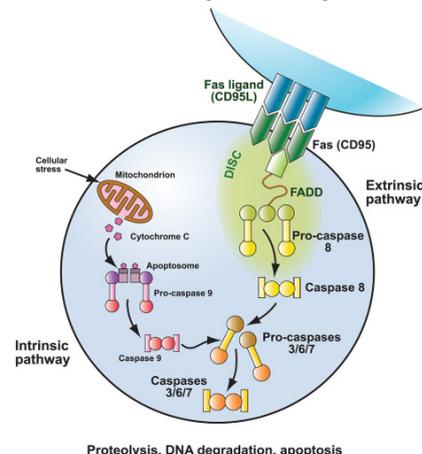


Abbildung aus: Teachy et al. 2009 Br. J. Haematol. 148: 205-216

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

**Methode:** Die genomische DNA des Patienten wird aus dem EDTA-Blut isoliert. Anschließend werden die neun Exons des FAS-Gens auf Chromosom 10q24.1 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen