doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2502103

综述

*RAS*相关自身免疫淋巴细胞增殖性疾病诊疗进展

任佳宁[1] 综述　万扬[2] 竺晓凡[1,2] 审校

（1.天津医科大学细胞生态海河实验室，天津 300070；
2.中国医学科学院血液病医院（中国医学科学院血液学研究所），实验血液学国家重点实验室，
国家血液系统疾病临床医学研究中心，天津 300020）

［摘要］*RAS*相关自身免疫淋巴细胞增殖性疾病（*RAS*-associated autoimmune lymphoproliferative disorder, RALD）是由*NRAS*或*KRAS*体细胞突变引发的罕见先天性免疫缺陷病，其主要病理特征为免疫失调性血细胞破坏，表现为自身免疫性疾病样症状。该病临床异质性显著，可出现自身免疫性疾病表现、肝脾大、淋巴结肿大、单核细胞增多及感染等。RALD因罕见且性质未明，目前缺乏标准化治疗方案。该文就RALD的发病机制、临床表现、鉴别诊断及最新治疗进展进行综述，以期为认知和治疗该病提供新视角和参考。

［中国当代儿科杂志，2025，27（9）：1149-1154，Ⅴ］

［关键词］自身免疫相关性疾病；淋巴细胞增生性疾病；*RAS*基因

Progress in diagnosis and treatment of *RAS*-related autoimmune lymphoproliferative disorder

REN Jia-Ning, WAN Yang, ZHU Xiao-Fan. Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (Zhu X-F, Email: xfzhu@ihcams.ac.cn)

Abstract: *RAS*-associated autoimmune lymphoproliferative disorder (RALD) is a rare congenital immunodeficiency disorder caused by somatic mutations in *NRAS* or *KRAS*. Its main pathological feature is immune dysregulation-induced hematologic destruction, presenting with symptoms resembling autoimmune diseases. RALD exhibits significant clinical heterogeneity, with manifestations including autoimmune phenomena, hepatosplenomegaly, lymphadenopathy, monocytosis, and increased susceptibility to infections. Owing to its rarity and its unclear nature, a standardized therapeutic regimen for RALD is currently lacking. This review summarizes the latest advances in the pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and treatment of RALD, aiming to provide new insights and reference for the understanding and management of this disorder.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(9): 1149-1154, V]

Key words: Autoimmune disorder; Lymphoproliferative disorder; *RAS* gene

*RAS*相关自身免疫性淋巴细胞增殖性疾病（*RAS*-associated autoimmune lymphoproliferative disorder, RALD）是由*KRAS*或*NRAS*基因体细胞功能获得性突变引起，其主要发生于造血干祖细胞，在淋巴细胞和单核细胞中亦可检测到[1-3]。该疾病的主要临床表现为脾肿大、持续性单核细胞增多、高丙种球蛋白血症和血细胞减少，常伴随自身免疫性疾病和/或淋巴结病。根据2015年原发性免疫缺陷病专家委员会的最新分类标准，RALD被归类为临床拟表型免疫缺陷病及自身免疫性淋巴增生综合征（autoimmune lymphoproliferative syndrome, ALPS）Ⅳ型。2022年国际免疫学会联合会将RALD纳入免疫出生错误范畴[4]。尽管RALD的临床表现与ALPS相似，但二者的发病机制不同[5]。

［收稿日期］2025-02-24；［接受日期］2025-08-11
［基金项目］中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目（2021-I2M-1-041）；国家自然科学基金（82270144）。
［作者简介］任佳宁，女，硕士研究生，住院医师。
［通信作者］竺晓凡，女，主任医师。Email：xfzhu@ihcams.ac.cn。

本文旨在探讨RALD患者的发病机制、临床表现、诊断方法及治疗的最新进展。

1 *RAS*通路与RALD的发病机制

*RAS*基因包括*KRAS*、*NRAS*和*HRAS*，最早于50年前在肿瘤相关逆转录病毒中被发现。*RAS*基因编码的蛋白质可与鸟苷二磷酸和鸟苷三磷酸结合，激活下游RAF-MEK-ERK、PI3K-AKT及RAL信号通路，进而调控细胞信号转导，影响细胞增殖、分化和衰老等过程[6-8]。*RAS*基因突变可导致其编码的蛋白持续激活，最终促进细胞的增殖和存活。特别是PI3K-AKT-mTOR通路的激活不仅会促进淋巴细胞增殖，还与RAF-MEK-MAPK通路存在交叉作用[9-10]。不同*RAS*基因、不同位点的突变可能导致信号通路发生不同程度的变化，从而引发相应的临床表现[11]。见图1。

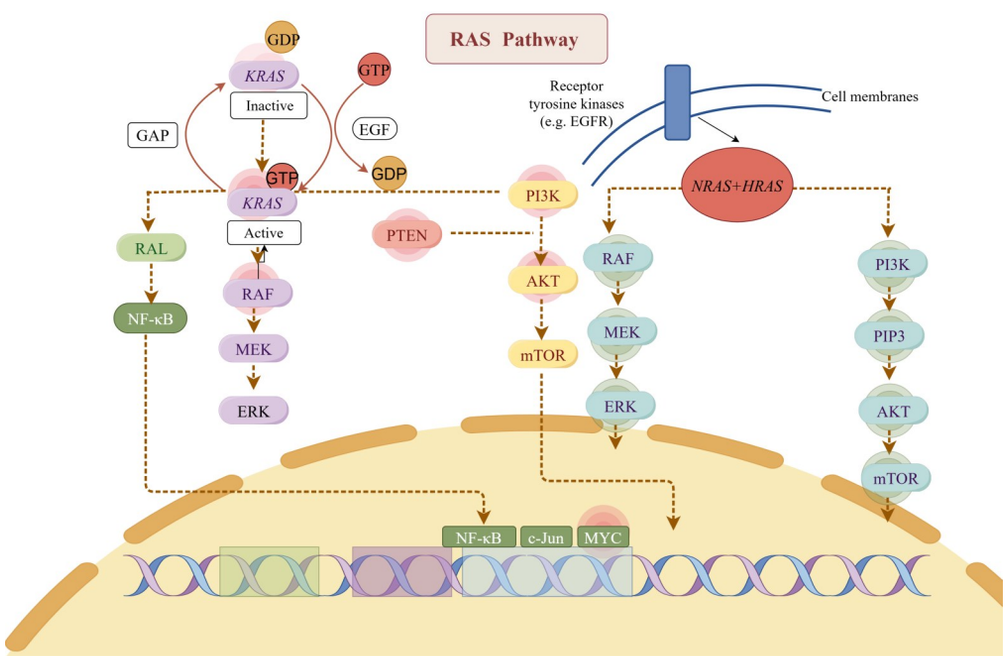


图1　3种*RAS*基因的信号通路　［GTP］鸟苷三磷酸；［GDP］鸟苷二磷酸；［GAP］GTP酶激活蛋白；［NF-κB］核因子κB；［MYC］髓细胞增生原癌基因；［EGF］表皮生长因子；［RAF］丝/苏氨酸激酶；［ERK］细胞外信号调节激酶；［MEK］MAPK/ERK激酶；［EGFR］表皮生长因子受体；［PI3K］磷脂酰肌醇-3-激酶；［PIP3］磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸；［AKT］蛋白激酶B；［mTOR］哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；［PTEN］第10号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物。本图由FigDraw平台制作。

*RAS*基因的胚系突变可导致多系统异常综合征，统称为“RASopathies”（*RAS*信号通路相关综合征），其中包括努南综合征、心-面-皮肤综合征和Costello综合征，其典型特征为面部畸形、心脏异常、发育迟缓和骨骼缺陷等[12-15]。此外，*RAS*基因的胚系突变除影响生长发育外，还会引起免疫系统调节异常。通过促进B细胞的存活和增殖，破坏B细胞耐受机制，使自身反应性B细胞逃避免疫清除，分化为成熟B细胞并产生自身抗体，进而导致自身免疫性疾病[16]。

*RAS*基因体细胞突变更为常见，在肿瘤发展中起重要作用，约30%的人体血液系统肿瘤或实体恶性肿瘤中可检出*RAS*突变。在RALD患者中*KRAS*和*NRAS*基因均为体细胞突变，其中*KRAS* G13C和*NRAS* G13D突变是最常见的突变热点。这些突变导致蛋白质构象的改变，阻止RAS蛋白从RAS-GTP状态转变为RAS-GDP状态，使其处于持续性激活状态[17]。

通过单细胞测序技术研究发现，RALD患者*RAS*基因的体细胞突变不仅存在于造血干祖细胞中，在淋巴细胞和单核细胞中也可检测到[2]。进一步研究表明，RALD患者T淋巴细胞群体中的*RAS*体细胞突变可导致白细胞介素-2（interleukin-2, IL-2）撤退性凋亡途径受损、细胞凋亡受阻、淋巴细胞数量异常增加，进而影响免疫系统平衡[18-19]。而在ALPS患者中，由于FAS介导的凋亡

途径存在功能障碍，导致淋巴细胞无法正常进行程序性死亡，从而在体内积累，最终导致免疫系统失调[5]。

2 RALD临床表现

2.1 流行病学特点

RALD患者发病极为罕见，目前尚无明确的发病率数据。根据已报道的病例及小队列研究，男女发病率无显著差异，通常在婴幼儿及儿童期发病，中位发病年龄为2岁。值得注意的是，携带*NRAS*突变的患者常比携带*KRAS*突变的患者更早发病，前者多在婴儿期起病，后者则多见于儿童期[20]。

2.2 临床表现

RALD的主要症状包括持续性或反复性发热（多为不规则热型，可伴有寒战或盗汗）、贫血（程度可从轻度到重度不等，多为自身免疫性溶血性贫血）、肝脾大、淋巴结肿大等。

血液学特点主要表现为淋巴细胞增生，常见症状包括淋巴结病、单核细胞增多和肝脾大，其中脾大尤为常见且早期出现。超过70%的患者会发生自身免疫性血细胞破坏，导致血细胞减少，并伴有高丙种球蛋白血症[21]。部分患者可能因免疫缺陷或免疫失调而出现发热或反复感染。

部分患者可表现出与系统性红斑狼疮相似的伴随症状，常累及心脏、肺部、肾脏和关节等多个器官，表现为心包积液、肺炎、肾小球肾炎、关节痛或关节炎等[21]。消化系统可表现为自身炎症性疾病。皮肤症状多见于*KRAS*突变患者，表现为环形或弓形排列的红斑、皮疹等，而*NRAS*突变患者通常无此类症状[22-23]。

2.3 实验室检查

在RALD患者中，部分具有ALPS特征的患者会出现一种特殊的T细胞亚群，该亚群不表达α/β T细胞受体，且在外周血中表现为$CD4^-/CD8^-$的“双阴性”表型。与ALPS中双阴性T细胞显著增多不同，RALD中这类细胞的数量通常维持正常或仅轻度增加[24]。此外，RALD患者中部分单核细胞的CD16、CD56表达升高，存在多克隆B淋巴细胞增多，同时$CD10^+$B细胞和粒单核细胞的CD14表达也增多[2]。

在细胞遗传学层面，RALD患者通常表现为正常的染色体核型，无明确的染色体结构异常。若检测出单体7染色体等异常，需与幼年型粒单核细胞白血病（juvenile myelomonocytic leukemia, JMML）相鉴别。

3 RALD诊断与鉴别诊断

RALD目前尚无公认的诊断标准或专家共识，主要依赖临床特征、实验室检测和分子遗传学分析等。

3.1 诊断依据

基于现有关于RALD的文献，临床识别RALD的诊断依据总结见表1[1-3, 17, 20]。

表1 RALD的诊断依据

诊断类别	临床/实验室依据
必要条件	分子遗传学检测：*KRAS*基因、*NRAS*基因突变
	细胞凋亡检测：在IL-2撤退后，外周血淋巴细胞凋亡减少
支持条件	流式细胞术分析：外周血中表现为$CD4^-/CD8^-$的“双阴性”表型，αβ DNT的数量通常保持正常或略有增加，单核细胞或多克隆B淋巴细胞增多等[2]
	自身免疫性疾病相关抗体检测，如抗人球蛋白试验等阳性
	自身免疫性血细胞减少、高丙种球蛋白血症
排除条件	合并*PTPN11*体细胞突变，伴或不伴单体7染色体异常[2, 20]
	骨髓、淋巴结活检：排除其他骨髓增殖性疾病，排除其他恶性肿瘤，如淋巴瘤、白血病等
	存在*FAS*介导的凋亡通路缺陷

注：[IL-2]白细胞介素-2；[αβ DNT]αβ双阴性T细胞；[RALD]*RAS*相关自身免疫淋巴增殖性疾病。

3.2 鉴别诊断

RALD因其多系统损害和自身免疫特征，需要与ALPS、JMML、系统性红斑狼疮及其他*RAS*相关性疾病相鉴别[25]。虽然约25%的JMML患者存在*RAS*突变，但其临床表型与RALD差异较大。RALD患者以自身免疫表现为主，多呈慢性或良性

病程；而JMML为侵袭性血液恶性肿瘤，以血液系统异常为核心，且JMML还存在*PTPN11*、*CBL*、*NF1*等其他致病基因，这些基因共同导致RAS-MAPK通路异常激活，并通过增强髓系祖细胞对粒-单核细胞集落刺激因子的敏感性驱动疾病进展。RALD与ALPS、JMML的鉴别诊断要点见表2[20, 26-29]。

表2　RALD与其他疾病的鉴别诊断

临床与分子生物学特征	ALPS	JMML	RALD
临床特点			
外周血单核细胞计数≥1×10^9/L	无	有	有
外周血和骨髓原始细胞百分比<20%	无	有	罕见
外周血中双阴性T细胞比例增高	有	无	正常或略增加
血红蛋白F随年龄增加而升高	无	有	较少见
肝、脾、淋巴结肿大	有	有	有
自身免疫性血细胞减少	有	少见	有
分子遗传学检查			
*PTPN11*或*KRAS*或*NRAS*的体细胞突变	无	有	仅*KRAS*/*NRAS*
FAS、*FASL*或*CASP10*突变	有	无	无
*NF1*或*NF1*突变	无	有	无
*CBLP*胚系突变或*CBL*杂合性缺失	无	有	无
BCR/*ABL1*融合基因	无	无	无
细胞遗传学检查			
单体7或其他染色体异常	无	有	无

注：[ALPS]自身免疫性淋巴增生综合征；[JMML]幼年型粒单核细胞白血病；[RALD]*RAS*相关自身免疫淋巴细胞增殖性疾病。

4　治疗及预后

RALD作为一种新增的罕见病，其治疗方案和预后尚未完全明确。部分观点认为，RALD病程呈良性，因此治疗应个体化。对于仅表现为淋巴结病或肝脾大的患者，通常建议定期随访，无需特殊干预[17]。对于存在严重肝脾大或淋巴结病的儿童，需仔细评估病情严重性，权衡治疗风险与益处后再决定是否启动治疗[30]。伴有自身免疫性血细胞减少的患者，标准治疗包括糖皮质激素、免疫抑制剂及静脉输注免疫球蛋白（intravenous immune globulin, IVIG）[31]。对于反复感染或体液免疫缺陷的患者，建议定期进行IVIG支持治疗。

4.1　糖皮质激素

糖皮质激素是目前大多数RALD患者的一线治疗药物。对于出现严重自身免疫性血细胞减少的患者，通常需要联合使用糖皮质激素与免疫抑制剂（如吗替麦考酚酯或西罗莫司）。当血细胞减少急性发作时，可给予1~2 mg/（kg·d）的泼尼松，连续治疗7 d；若症状在7 d后仍未缓解，可减少泼尼松剂量并联合其他免疫抑制剂治疗[20]。

4.2　免疫抑制剂

免疫抑制剂包括雷帕霉素靶蛋白抑制剂（如西罗莫司）、霉酚酸酯、环孢素、环磷酰胺、利妥昔单抗等[21]。利妥昔单抗通过耗竭B细胞，对治疗难治性自身免疫性疾病（如自身免疫性溶血性贫血和血小板减少症）疗效显著[32]。西罗莫司在多数难治性自身免疫性血细胞减少症儿童中可实现完全缓解，适用于吗替麦考酚酯治疗失败、中重度自身免疫性血细胞减少或有临床意义的淋巴细胞增生的病例[30]。但2024年Sullivan等[20]的研究认为，长期使用西罗莫司可能导致免疫抑制，需定期监测血药浓度、血脂、淋巴细胞亚群、血压和肾功能等。

4.3　脾切除

对于常规治疗无效的免疫性血细胞减少及顽固性脾功能亢进的RALD患者，经全面评估后可考虑脾切除术[21]。已有病例报道显示，RALD患者术后未出现重症感染或败血症等并发症[5, 8, 21, 25]。因此，脾切除可能成为部分患者的治疗选择，尤其在脾功能亢进难以控制时可作为一种治疗选择。

4.4　造血干细胞移植

由于目前尚无药物能够根治RALD，造血干细

胞移植（hematopoietic stem cell transplantation, HSCT）仍被视为RALD的唯一根治手段，但考虑到移植后可能发生移植物抗宿主反应和感染等并发症，对无恶性转变证据的RALD患者通常不推荐积极进行HSCT。而对于出现难治性、病程长、反复血细胞减少和自身免疫性疾病表现，或已进展为JMML或其他恶性血液病的患儿，可考虑进行HSCT[33]。目前文献显示，共4例患者接受HSCT：2例因病程长、疾病反复发作、对激素和免疫抑制剂治疗反应不佳而进行移植，其中1例在移植后发生了Ⅱ度急性移植物抗宿主病（acute graft versus host disease, aGVHD），经甲泼尼龙治疗后缓解（随访5个月无复发）[34]；1例未报告严重移植相关并发症（随访时间不详）[18]。另2例因进展为JMML和急性髓系白血病行HSCT，其中1例在移植后发生了Ⅰ度aGVHD，经泼尼松龙治疗后缓解（随访4年无复发）[35]。另1例并发BK病毒相关出血性膀胱炎和Ⅱ度aGVHD，经激素和免疫抑制剂干预后缓解（随访26个月无复发）[1]。

4.5 靶向治疗

既往研究中，针对广谱KRAS抑制剂及癌症中常见的特异性KRAS突变抑制剂的开发取得了一定进展[36-37]。曲美替尼是一种口服MEK通路抑制剂，已被批准用于患有实体瘤的儿童[38]。2024年Stieglitz等[39]的临床研究证实，曲美替尼在复发或难治性JMML患者中表现出良好的安全性和有效性。此外，亦有研究表明，其作为RAF-MEK-ERK通路抑制剂可改善IL-2撤退诱导的细胞凋亡缺陷，并恢复*NRAS*突变淋巴细胞中BCL-2相互作用介导凋亡蛋白（Bim蛋白）的表达，为*NRAS*突变型RALD的治疗提供了潜在新选择[40]。2024年Lin等[41]利用iPSC药物筛选平台发现，BCL-X抑制剂纳维克拉（Navitoclax）与曲美替尼联合使用可对*KRAS* G13C突变型造血干祖细胞的增殖产生较强抑制效果，为RALD患者联合治疗方案提供了参考。

4.6 预后

RALD患儿的预后存在显著个体差异，部分患者经一线治疗后可获得持续缓解，但也有少数患者常规治疗效果不佳，仍处于疾病活动期，或迅速进展为恶性克隆性疾病。以基因*NRAS*、*KRAS*或RALD为关键词，检索PubMed、中国知网等数据库，共检索到14篇文献，涉及38例RALD患者，其中31例存活，3例死亡（尸检未发现恶性肿瘤），4例失访。在中国，仅有1例RALD患者进展为JMML并迅速进展为急性髓系白血病的报道[42]。2014年Lanzarotti等[5]报道1例携带*KRAS*基因突变（p.G13C）的RALD患者，经10年良性病程后进展为严重JMML。2023年Kurita等[35]报道1例RALD患者进展为JMML并伴随αβ双阴性T细胞数量增加的病例。部分学者认为，RALD和JMML可能是同一疾病的不同阶段，RALD在获得二次打击，合并新的基因变异时可能进展为JMML[29]。目前，如何鉴别RALD和JMML并预测疾病的进展趋势，仍是临床面临的难点。

5 不足及展望

迄今为止，RALD相关报道屈指可数，RALD是一种非恶性疾病、癌前病变，还是儿童期的克隆性惰性恶性肿瘤，仍待进一步明确[2]。RALD的诊断主要依赖临床表现、免疫表型和基因突变检测，与ALPS等自身免疫性疾病及JMML等血液系统疾病相鉴别仍存在一定困难。随着精准医学的发展，基因检测、二代测序、多组学分析等技术的应用，有助于揭示RALD的发病机制，明确其与JMML的关系，为精准治疗提供理论基础。

长期随访和密切监测RALD患者的病情变化（如恶化倾向、发育异常等），对于早期确诊和全面的癌症筛查至关重要[41]。糖皮质激素、免疫抑制剂、脾切除等方法可控制多数患者的症状，但无法根治疾病。*RAS*通路抑制剂在纠正免疫紊乱方面具有巨大潜力，尤其在造血干细胞或祖细胞水平上对RALD的治疗前景广阔[41]，期待更多临床数据验证其疗效和安全性。而对于出现难治性血细胞减少或发生恶性转化的患儿，可考虑HSCT治疗。

此外，建立多中心、大队列研究，完善长期随访机制，收集更多患者数据，将进一步加深对RALD发病机制的理解，为提出新的诊疗方案、提高患儿生存质量提供有力证据。

作者贡献声明：任佳宁负责文献检索与初稿撰写；万扬负责指导及修改；竺晓凡负责终稿审校。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参 考 文 献］

[1] Neven Q, Boulanger C, Bruwier A, et al. Clinical spectrum of Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder (RALD) [J]. J Clin Immunol, 2021, 41(1): 51-58. PMID: 33011939. DOI: 10.1007/s10875-020-00883-7.

[2] Calvo KR, Price S, Braylan RC, et al. JMML and RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder): common genetic etiology yet clinically distinct entities[J]. Blood, 2015, 125(18): 2753-2758. PMID: 25691160. PMCID: PMC4424627. DOI: 10.1182/blood-2014-11-567917.

[3] Papa R, Rusmini M, Schena F, et al. Type I interferon activation in RAS-associated autoimmune leukoproliferative disease (RALD) [J]. Clin Immunol, 2021, 231: 108837. PMID: 34455097. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108837.

[4] Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update[J]. Curr Opin Pediatr, 2024, 36(1): 112-123. PMID: 38001560. DOI: 10.1097/MOP.0000000000001315.

[5] Lanzarotti N, Bruneau J, Trinquand A, et al. RAS-associated lymphoproliferative disease evolves into severe juvenile myelo-monocytic leukemia[J]. Blood, 2014, 123(12): 1960-1963. PMID: 24652966. DOI: 10.1182/blood-2014-01-548958.

[6] Chen K, Zhang Y, Qian L, et al. Emerging strategies to target RAS signaling in human cancer therapy[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 116. PMID: 34301278. PMCID: PMC8299671. DOI: 10.1186/s13045-021-01127-w.

[7] Gysin S, Salt M, Young A, et al. Therapeutic strategies for targeting ras proteins[J]. Genes Cancer, 2011, 2(3): 359-372. PMID: 21779505. PMCID: PMC3128641. DOI: 10.1177/1947601911412376.

[8] Levy-Mendelovich S, Lev A, Rechavi E, et al. T and B cell clonal expansion in Ras-associated lymphoproliferative disease (RALD) as revealed by next-generation sequencing[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 189(3): 310-317. PMID: 28500641. PMCID: PMC5543497. DOI: 10.1111/cei.12986.

[9] Cicenas J, Tamosaitis L, Kvederaviciute K, et al. *KRAS*, *NRAS* and *BRAF* mutations in colorectal cancer and melanoma[J]. Med Oncol, 2017, 34(2): 26. PMID: 28074351. DOI: 10.1007/s12032-016-0879-9.

[10] Gámez-Díaz L, Grimbacher B. Immune checkpoint deficiencies and autoimmune lymphoproliferative syndromes[J]. Biomed J, 2021, 44(4): 400-411. PMID: 34384744. PMCID: PMC8514790. DOI: 10.1016/j.bj.2021.04.005.

[11] Yin C, Zhu B, Zhang T, et al. Pharmacological targeting of STK19 inhibits oncogenic *NRAS*-driven melanomagenesis[J]. Cell, 2019, 176(5): 1113-1127.e16. PMID: 30712867. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.002.

[12] Linglart L, Gelb BD. Congenital heart defects in Noonan syndrome: diagnosis, management, and treatment[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2020, 184(1): 73-80. PMID: 32022400. PMCID: PMC7682536. DOI: 10.1002/ajmg.c.31765.

[13] Astiazaran-Symonds E, Ney GM, Higgs C, et al. Cancer in Costello syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Cancer, 2023, 128(11): 2089-2096. PMID: 36966234. PMCID: PMC10205753. DOI: 10.1038/s41416-023-02229-7.

[14] Perrino MR, Das A, Scollon SR, et al. Update on pediatric cancer surveillance recommendations for patients with neurofibromatosis type 1, Noonan syndrome, CBL syndrome, Costello syndrome, and related RASopathies[J]. Clin Cancer Res, 2024, 30(21): 4834-4843. PMID: 39196581. PMCID: PMC11530332. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-1611.

[15] Niemeyer CM. RAS diseases in children[J]. Haematologica, 2014, 99(11): 1653-1662. PMID: 25420281. PMCID: PMC4222471. DOI: 10.3324/haematol.2014.114595.

[16] Teodorovic LS, Babolin C, Rowland SL, et al. Activation of Ras overcomes B-cell tolerance to promote differentiation of autoreactive B cells and production of autoantibodies[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(27): E2797-E2806. PMID: 24958853. PMCID: PMC4103347. DOI: 10.1073/pnas.1402159111.

[17] Meynier S, Rieux-Laucat F. FAS and RAS related apoptosis defects: from autoimmunity to leukemia[J]. Immunol Rev, 2019, 287(1): 50-61. PMID: 30565243. DOI: 10.1111/imr.12720.

[18] Takagi M, Shinoda K, Piao J, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic *KRAS* mutation[J]. Blood, 2011, 117(10): 2887-2890. PMID: 21063026. DOI: 10.1182/blood-2010-08-301515.

[19] Riller Q, Rieux-Laucat F. RASopathies: from germline mutations to somatic and multigenic diseases[J]. Biomed J, 2021, 44(4): 422-432. PMID: 34175492. PMCID: PMC8514848. DOI: 10.1016/j.bj.2021.06.004.

[20] Sullivan KE, Lambert M. *Ras*-associated autoimmune lymphoproliferative disorder[J]. Br J Haematol, 2024, 205(3): 819-822. PMID: 38797558. DOI: 10.1111/bjh.19564.

[21] 唐文静, 张宇, 张志勇, 等. *RAS*基因相关自身免疫淋巴增殖性疾病 1 例并文献复习[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(7): 537-540. DOI: 10.19538/j.ek2022070614.

[22] Giacaman A, Bauzá Alonso A, Salinas Sanz JA, et al. Cutaneous involvement in an 8-year-old boy with Ras-associated autoimmune leucoproliferative disorder (RALD) [J]. Clin Exp Dermatol, 2018, 43(8): 913-916. PMID: 29908030. DOI: 10.1111/ced.13668.

[23] Tran TAN , Grow WB, Chang CC. Superficial and deep cutaneous involvement by RAS-associated autoimmunne leukoproliferative disease (RALD cutis): a histologic mimicker of histiocytoid sweet syndrome[J]. Am J Dermatopathol, 2019, 41(8): 606-610. PMID: 31335417. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001332.

[24] Ragotte RJ, Dhanrajani A, Pleydell-Pearce J, et al. The importance of considering monogenic causes of autoimmunity: a somatic mutation in *KRAS* causing pediatric Rosai-Dorfman syndrome and systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol, 2017, 175: 143-146. PMID: 28043923. DOI: 10.1016/j.clim.2016.12.006.

[25] Tang Y, Wang H, Zhao H, et al. RAS-associated Autoimmune Leukoproliferative disease (RALD-KRAS) consistent with the

clinical diagnosis of Rosai-Dorfman disease: a 15-year follow-up [J]. J Clin Immunol, 2024, 44(5): 123. PMID: 38758494. DOI: 10.1007/s10875-024-01728-3.

[26] Lambert MP. Presentation and diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2021, 17(11): 1163-1173. PMID: 34503378. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1978842.

[27] Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM, et al. The international consensus classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 113-130. PMID: 36445482. DOI: 10.1007/s00428-022-03447-9.

[28] Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1703-1719. PMID: 35732831. PMCID: PMC9252913. DOI: 10.1038/s41375-022-01613-1.

[29] Blanchard-Rohner G, Ragotte RJ, Junker AK, et al. Idiopathic splenomegaly in childhood and the spectrum of RAS-associated lymphoproliferative disease: a case report[J]. BMC Pediatr, 2021, 21(1): 45. PMID: 33472608. PMCID: PMC7819237. DOI: 10.1186/s12887-021-02508-3.

[30] Shiota M, Yang X, Kubokawa M, et al. Somatic mosaicism for a NRAS mutation associates with disparate clinical features in *RAS*-associated leukoproliferative disease: a report of two cases [J]. J Clin Immunol, 2015, 35(5): 454-458. PMID: 25896945. DOI: 10.1007/s10875-015-0163-3.

[31] Wang W, Zhou Y, Zhong L, et al. RAS-associated Autoimmune Leukoproliferative disease (RALD) manifested with early-onset SLE-like syndrome: a case series of RALD in Chinese children [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019, 17(1): 55. PMID: 31412876. PMCID: PMC6694547. DOI: 10.1186/s12969-019-0346-1.

[32] Toyoda H, Deguchi T, Iwamoto S, et al. Weekly rituximab followed by monthly rituximab treatment for autoimmune disease associated with *RAS*-associated autoimmune leukoproliferative disease[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2018, 40 (8): e516-e518. PMID: 30080751. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001276.

[33] 姜健, 步晓洁, 张秋业, 等. *RAS*基因相关性自身免疫淋巴增殖性疾病 1 例并文献复习[J]. 精准医学杂志, 2024, 39(5): 452-454, 458. DOI: 10.13362/j.jpmed.202405018.

[34] 张婧, 朱华, 罗成娟, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 *Ras* 基因相关性自身免疫淋巴增殖性疾病 1 例并文献复习[J]. 内科理论与实践, 2020, 15(5): 347-351. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2020.05.013.

[35] Kurita D, Shiba N, Ohya T, et al. Severe RAS-associated lymphoproliferative disease case with increasing αβ double-negative T cells with atypical features[J]. J Clin Immunol, 2023, 43(8): 1992-1996. PMID: 37644277. DOI: 10.1007/s10875-023-01566-9.

[36] Keeton AB, Salter EA, Piazza GA. The RAS-effector interaction as a drug target[J]. Cancer Res, 2017, 77(2): 221-226. PMID: 28062402. PMCID: PMC5243175. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0938.

[37] Sheridan C. Grail of *RAS* cancer drugs within reach[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(1): 6-8. PMID: 31919443. DOI: 10.1038/s41587-019-0382-x.

[38] Bouffet E, Hansford J, Garré ML, et al. Primary analysis of a phase II trial of dabrafenib plus trametinib (dab + tram) in *BRAF* V600-mutant pediatric low-grade glioma (pLGG) [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(17S): LBA2002. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA2002.

[39] Stieglitz E, Lee AG, Angus SP, et al. Efficacy of the allosteric MEK inhibitor trametinib in relapsed and refractory juvenile myelomonocytic leukemia: a report from the children's oncology group[J]. Cancer Discov, 2024, 14(9): 1590-1598. PMID: 38867349. PMCID: PMC11374478. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1376.

[40] Oliveira JB, Bidère N, Niemela JE, et al. *NRAS* mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(21): 8953-8958. PMID: 17517660. PMCID: PMC1885609. DOI: 10.1073/pnas.0702975104.

[41] Lin HT, Takagi M, Kubara K, et al. Monoallelic *KRAS* (G13C) mutation triggers dysregulated expansion in induced pluripotent stem cell-derived hematopoietic progenitor cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 106. PMID: 38627844. PMCID: PMC11021011. DOI: 10.1186/s13287-024-03723-2.

[42] 吴正宙, 黄科, 方建培, 等. *RAS*基因相关自身免疫性白细胞增殖性疾病进展为幼年型粒单核细胞白血病 1 例报告[J]. 临床儿科杂志, 2019, 37(4): 256-259. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2019.04.004.

（本文编辑：杨丹）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）