



**CHARITÉ**  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

**Lysinurische  
Proteinintoleranz und HLH**

Dr. med. Mira Klick

# Initiale Vorstellung

- 9 Monate, m
- fiebriger Infekt, ausbleibende Besserung unter Amoxicillin
- Panzytopenie
- Hepatosplenomegalie
- Grobmotorische Entwicklungsretardierung
- EA: Postnatal Trombozytopenie und LDH-Erhöhung
- FA: Eltern konsanguin

- **Hb 8,3 g/dl, T 22/nl, L 3,33/nl**
- **Fibrinogen 1,68 g/l**
- **Ferritin 778 ug/l, LDH 1365 U/l, sIL-2R 6060 IU/ml**
- **Elektrolyte, Cholestase-, Nierenretentionsparameter, Gerinnung im Normbereich, CRP 11,3 mg/l, Transaminasen leicht erhöht**
- **HBV, VZV, EBV, HIV neg**
- **CMV-Serologie pos, PCR im Urin und Blut pos.**

- **Sono Abdomen: massive Splenomegalie**
- **Knochenmark: Zytologie opB, mehrkernige Makrophagen, keine Hämophagozytose**
- **Röntgen Thorax: Bild einer Bronchopneumonie**
- **EKG, ECHO: Normalbefund**
- **cMRT: altersentsprechender Normalbefund**
- **Augenheilkunde: Normalbefund**
- **Liquorpunktion, Blutkultur, Stuhl: opB**



- **Fieber**
- **Splenomegalie**
- **Zytopenie**
- **Hypertriglyzeridämie / Hypofibrinogenämie**
- **Serum-Ferritin > 500 ng/ml**
- **Löslicher IL-2-Rezeptor > 2500 U/ml**
- **Verminderte / fehlende NK-Zell-Aktivität**
- **Hämophagozytose im Knochenmark**

*HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Henter JI et al., Pediatr Blood Cancer 2007*



- Hyperinflammatorisches Syndrom mit massiver Immunaktivierung
- Gestörte Regulation von Makrophagen und Lymphozyten
- Gesteigerte Aktivierung und Hämophagozytoseaktivität von Makrophagen
- Verminderte Aktivität von NK-Zellen und zytotoxischen T-Zellen
- Zytokinsturm IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12, sIL-2R

- Angeborene Familiäre HLH
- Angeborene Immundefekte mit Prädisposition für HLH
- Erworbene HLH
  - Infektionen (EBV)
  - Autoinflammatorische Erkrankungen (M.Still)
  - Malignome
  - Stoffwechselerkrankungen

- Verminderte Konzentration von Arginin und Ornithin im Blut
- Erhöhte Konzentration von Lysin, Arginin, Ornithin und Orotsäure im Urin
- Erhöhter Ammoniakspiegel

→ Lysinurische Proteinintoleranz



- autosomal-rezessive Erkrankung mit gestörtem Aminosäuretransport durch Mutation im SLC7A7 Gen
- Vermehrte Ausscheidung von Lysin, Arginin und Ornithin im Urin bei erniedrigter Plasmakonzentration
- Erhöhte Ammoniakspiegel im Blut
- Erbrechen, Diarrhoe, Gedeihstörung, Retardierung Hepatosplenomegalie, Nieren- und Lungenbeteiligung, Panzytopenie

*Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. Ogier de Baulny H et al, Mol Genet Metab. 2012*

- HLH begünstigt durch Lysinurische Proteinintoleranz
- evtl. verstärkt durch CMV-Infektion
- Mögliche Pathophysiologie:
  - Inflammation durch NO-Produktion durch NOS bei intrazellulärer Argininanreicherung in Makrophagen
  - Hämophagozytose durch myeloide Vorläuferzellen

*Haemophagocytosis by myeloid precursors in lysinuric protein intolerance. Gordon WC et al., Br J Haematol. 2007*

*Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with cyclosporin A and steroids in a boy with lysinuric protein intolerance. Bader-Meunier B et al, J Pediatr. 2000*

*Intermittent hemophagocytic lymphohistiocytosis is a regular feature of lysinuric protein intolerance. Duval M et al, J Pediatr. 1999*

- Initial Dexamethason und Cyclosporin A
- proteinreduzierte Diät, Supplementation von Citrullin und essentiellen Aminosäuren
- Umstellung von Cyclosporin auf Tacrolimus bei ansteigenden Nierenretentionsparametern
- iatrogenes Cushing, Reduktion von Prednisolon
- drei erneute HLH-Schübe
- Aktuell Cellcept und Tacrolimus

*HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Henter JI et al., Pediatr Blood Cancer 2007*

- Lysinurische Proteintoleranz kann HLH auslösen
- Stoffwechselfeldiagnostik bei HLH erforderlich
- Therapie: Balance zwischen AS-Supplementation, Immunsuppression und HLH-Aktivität