

Systemischer Lupus bei einem 2 jr Jungen?

Anita Heinkele¹, Friederike Blankenburg¹, Kristina Rücklova¹, Stephan Ehl², Carsten Speckmann², Min Ae Lee-Kirsch³, Miriam Erlacher⁴, Maike Büttner-Herold⁵, Toni Hospach¹

¹Zentrum für pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart (ZEPRAS), Olgahospital, Klinikum Stuttgart.
²Zentrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg.
³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
⁴Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm
⁵Uniklinikum Erlangen, Nephropathologische Abteilung

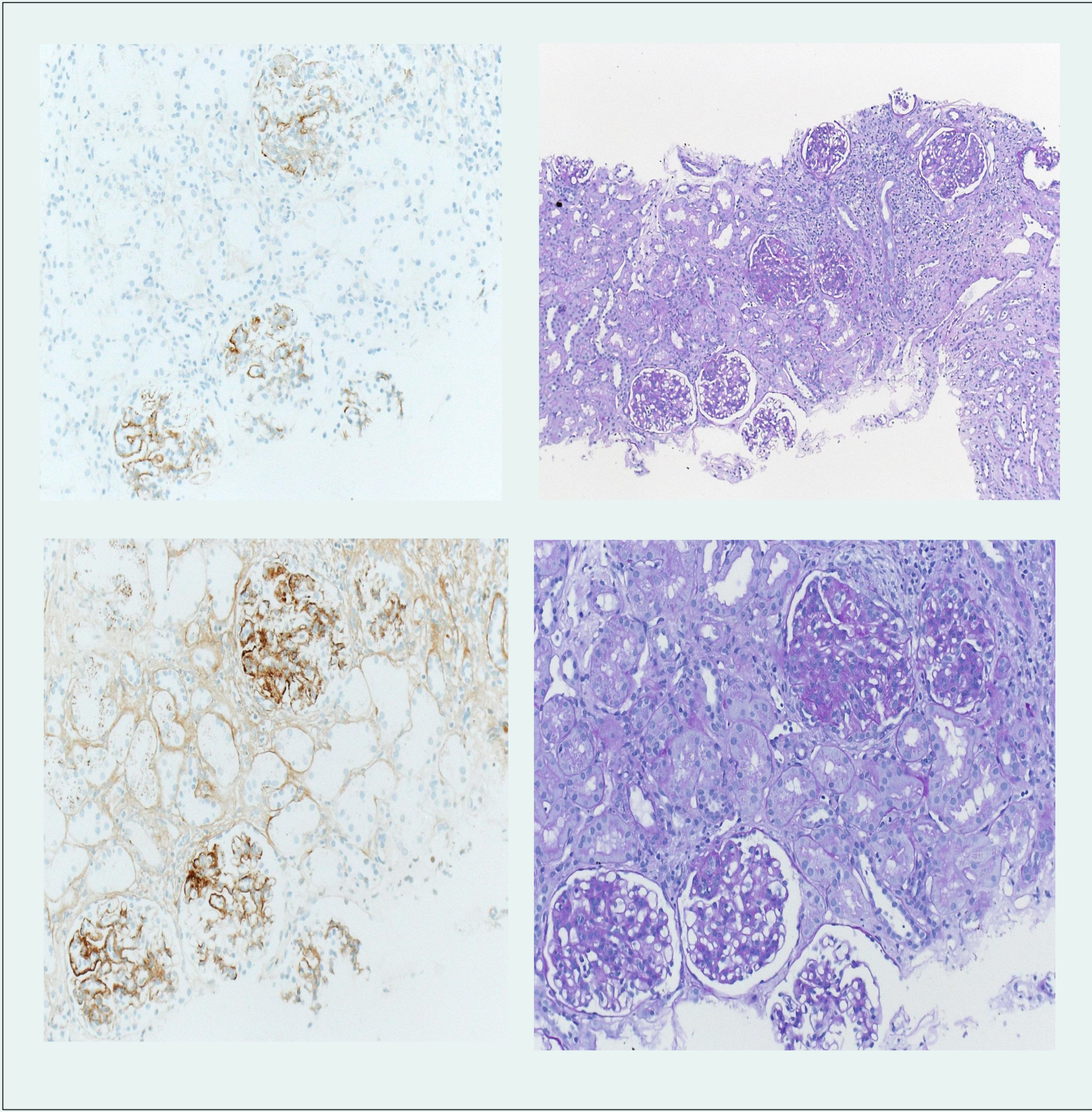
Anamnese:

08/23 Vorstellung in der Nephrologie

- mit Makrohämaturie, Temp 38°C, Luftwegsinfekt, Sono Abdomen: Hepatosplenomegalie.
- 09/23 Kontrolle in der Nephrologie:**
 - weiterhin Mikrohämaturie, Proteinurie, Sediment Akanthozyten, Hb 9,5g/dl/ Thrombo 120Tsd/µl/ Leuko 16,69 Tsd/µl.
- 4/24 Einweisung durch den Kinderarzt:**
 - Gehverweigerung, Schmerzen/Schwellung der Extremitäten.
 - Purpuraähnliche Effloreszenzen.
 - Hepatosplenomegalie, Lymphknoten abdominal.
 - Thrombozyten: 66 Tsd/µl, Anhaltende Anämie und Leukozytose.
 - Hämaturie/Proteinurie anhaltend.

Aufnahmebefund:

- Guter AZ und EZ.
- Abdomen: ausladend, keine Resistenzen.
- Lymphknotenstatus: zervikal und inguinal kleinere LK palpabel, sonst unauffällig.
- Gangbild mit fraglich leichtem Schonhinken. Gelenkstatus unauffällig.
- Entwicklung: unauffällig.
- Haut: kein Exanthem.
- Temperatur: 36.7°C.



Nierenbiopsie: Immunhistologische Färbung: links oben C1q, Links unten C3c. Rechts oben/unten PAS Färbung.

Labor und Diagnostik:

- Hämoglobin: 9,6mg/dl
- Positiver Coombstest ohne Hämolysezeichen (Haptoglobin, LDH und Harnsäure normwertig)
- Thrombozyten 66 Tsd/µl
- Leukozyten: 21,18 Tsd/µl
- ANA 1:640
- anti-ds-DNA-AK positiv (im Blot/IFT/Farr-Assay),
- C3 0,77g/l (0,8-1,5)
- C4 0,04g/l (0,12-0,42)
- IgG 22,95g/l (5-13)
- Leicht erhöhte doppeltnegative T-Zellen. Vitamin B12 1128pg/ml grenzwertig erhöht. B Zellerhöhung
- sFasL 334pg/ml (Normbereich <250pg/ml. High probability of Fas mutation is sFasL >800pg/ml).
- Interferonsignatur: Interferon-Signatur Typ 1 moderat erhöht, IFIT1 und RSAD2, Score 50 (Normbereich 12,49).

- Sonographie:** Hepatosplenomegalie, vergrößerte Lymphknoten intraabdominell.
- Nierenbiopsie:** Veränderungen passend zu Lupusnephritis Kl. III und V.
- Whole Genome Untersuchung:** pathogene Variante in NRAS als wahrscheinliche Ursache eines RALD (Ras-associated autoimmune leukoproliferative disorder). Variante unklarer Signifikanz in TNFAIP3

Gen	Position (GRCh37/hg19)	Variante (HgVS)	Proteineffekt	Zytologie	Bewertung
NRAS	Chr1:115258744	NM_002524.5: c.38G>A	p.(Gly13Asp)	Heterozygot (somatisches Mosaik?)	pathogen
TNFAIP3	Chr6:138200212	NM_001270508.2: c.1630A>G	p.(Thr544Ala)	heterozygot	Unklare Signifikanz

Therapie und Verlauf: Die klinischen und laborchemischen Konstellationen sind gut passend zu dem Bild eines systemischen Lupus erythematodes. Bei atypischem Alter und männlichen Geschlecht muss ein monogenetischer Lupus in Betracht gezogen werden. Die genetische Untersuchung wies eine -de Novo- pathogene Mutation im NRAS-Gen auf. Mittels Haaranalyse wurde ein Mosaik nachgewiesen, so dass von einer somatischen Mutation auszugehen ist. Da Assoziationen zu einer JMML beschrieben, wird der Junge gemeinsam mit dem CCI Freiburg und der EWOG Studienzentrale in Ulm betreut. Die letzten Knochenmarkuntersuchung war unauffällig.

Unter Therapie mit Prednisolon, Hydroxychloroquin, Mycophenolat-Mofetil 400mg 1-0-1 (entsprechend 1.200mg/qm KOF) ist der Junge aktuell in Remission.

Fazit: bei Ungewöhnlicher Konstellation eines systemischen Lupus Erythemathodes muss an eine monogenetische Ursache gedacht werden und zügig eine genetische Untersuchung eingeleitet werden.

Somatic mutations in autoinflammatory and autoimmune disease, Sofia Torreggiani, Flore S. Castellán, Ivona Aksentijevich & David B. Beck; Nature Reviews Rheumatology volume 20, pages 683–698 (2024)
Review article: Autoimmune lymphoproliferative immunodeficiencies (ALPIDs): A proposed approach to redefining ALPS and other lymphoproliferative immune disorders; Aude Magerus, PhD,a,b Anne Rensing-Ehl, MD,c V. Koneti Rao, MD,d David T. Teachey, MD,e,f Frederic Rieux-Laucat, PhD,a,b and Stephan Ehl, MDc Paris, France; Freiburg, Germany; Bethesda, Md; and Philadelphia; J Allergy Clin Immunol 2024;153:67-76.