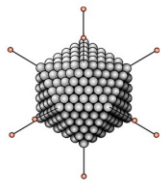




## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Familiäre Kälteurtikaria in Kombination mit einer Immundefizienz und Autoimmunerkrankungen (FCAS Typ 3)**

Die klassische Familiäre Kälteurtikaria (FCU; auch als "familial cold autoinflammatory syndrome" (FCAS) bezeichnet) ist Teil des Symptomenspektrums der durch autosomal dominant vererbte Mutationen des NLRP3-Gens verursachten Cryopyrinopathien (Untersuchung separat anforderbar). Charakteristisch ist, wie der Name schon sagt, ein ca. ein bis zwei Stunden nach Kälteexposition auftretendes makulopapuläres, zum Teil schmerzhaftes, meist nicht juckendes Exanthem, das sich schon in den ersten Lebensmonaten manifestieren kann und typischerweise an den Oberarmen, dem Stamm, den Pobacken und den Oberschenkeln auftritt. Begleitsymptome sind Fieber, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen und eine Konjunktivitis, die sich nach etwa 4-6 Stunden manifestieren und häufig nur 12-24 Stunden andauern. Fatigue, Schwitzen, Durst und Übelkeit können ebenfalls vorhanden sein. Als zweite Ursache dieses Symptomenkomplexes wurden 2008 ebenfalls autosomal dominant vererbte Mutationen im NLRP12-Gen erstbeschrieben (Jeru et al. Proc. Natl. Acad. Sic. USA 105: 1614-1619; Untersuchung separat anforderbar). Die an einem FCAS2 leidenden Patienten sind ebenfalls durch zumeist Kälte-induzierte Fieberepisoden charakterisiert, die bereits in der Neugeborenenperiode beginnen können, etwa 2-15 Tage dauern und im Abstand von Wochen bis Monate auftreten. Das Fieber kann auf über 40 °C steigen und ist typischerweise begleitet von Arthralgien und Myalgien. Eine Urtikaria des Gesichts, der Arme und des Stamms, Bauchschmerzen, Erbrechen, Aphten, eine Lymphadenopathie und Kopfschmerzen sind weitere beschriebene Begleitsymptome. Die Länge der Episoden lässt sich durch Kortikosteroide verkürzen. Eine dritte Ursache eines FCAS wurde erstmals 2012 beschrieben (Ombrello et al. N. Engl. J. Med. 366: 330-338). Autosomal dominant vererbte größere Deletionen im Bereich des PCGL2-Genlokus führten bei allen Mitgliedern der drei untersuchten Familien zu einer Kälte-induzierten Urtikaria, die sich schon sehr früh manifestierte und lebenslang bestand. Im Gegensatz zum klassischen FCAS ließen sich die Hautausschläge jedoch nicht durch Eiswürfel oder eiskaltes Wasser provozieren, sondern nur durch Kälteverdampfung von Wasser und Äthanol sowie kalte Luft bzw. Wind. Darüber hinaus fanden sich bei 26 von 27 betroffenen Mitgliedern der drei Familien in variabler Ausprägung ein Antikörper-Mangel (75 %), eine erhöhte Suszeptibilität für Infektionen, Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen (je 56 %). Dies schloss eine Atopie, einen granulomatösen Hautausschlag, eine Autoimmunthyreoiditis, sinopulmonale Infektionen und eine CVID ("common variable immunodeficiency") ein. Das Serum-IgA und -IgM sowie die Zahl der Natürlichen-Killer-T-Zellen und der CD19+- und Gedächtnis-B-Zellen waren in der Mehrzahl der Fälle reduziert, während die IgE-Spiegel erhöht und die antinukleären Antikörper (ANAs) bei 62 % positiv waren. Eine zweite Arbeit (Zhou et al. 2012. Am. J. Hum. Genet. 91: 713-720) beschrieb dann erstmals eine hypermorphe Aminosäureaustausch-Mutation (p.Ser707Tyr) in der von dem PLCG2-Gen kodierten Phospholipase C- $\gamma$ 2 bei einem betroffenen Vater und seiner Tochter. Beide litten an einer früh beginnenden, nicht Kälte-induzierten Hauterkrankung mit erythematösen Plaques und vesikulopapulären Läsionen, die als Epidermolysis bullosa-ähnliche Eruptionen begannen und sich häufig zu einer Cellulitis weiterentwickelten, einer unspezifischen interstitiellen Pneumonitis mit respiratorischer Bronchiolitis (NSIP), Arthralgien, einer Hornhautentzündung mit Erosionen, einer Enterokolitis und einer milden Immundefizienz in Form rekurrierender Sinubronchitiden und erniedrigter IgA- und IgM-Spiegel. Auch in diesen beiden Fällen waren die Natürlichen-Killer-T-Zellen und Gedächtnis-B-Zellen reduziert, während Autoantikörper nicht nachweisbar waren. NSAIDs und TNF-Inhibitoren erwiesen sich therapeutisch als wirkungslos, während eine Interleukin 1-Blockade partiell wirksam war. Die Entzündungen ließen sich durch hochdosierte Kortikosteroide positiv beeinflussen. Das Enzym Phospholipase C- $\gamma$ 2 gehört zur Familie der Phosphoinositid-spezifischen Phospholipasen C. Es spielt eine wichtige Rolle der Übermittlung extrazellulärer Signale ins Zellinnere durch die Produktion der "second messenger" Diacylglycerin (DAG) und Inositol-1,4,5-Triphosphat (IP3) als Hydrolyseprodukte des Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphats (PIP2). IP3 führt in der Folge zum Anstieg des zytosolischen Calcium-Spiegels infolge einer Freisetzung der Ionen aus dem endoplasmatischen Retikulum. Während PLC $\gamma$ 1 ubiquitär exprimiert wird, ist PLC $\gamma$ 2 ein Syntheseprodukt von B- und NK-Zellen. Die großen Deletionen führen zu einer konstitutiven Aktivierung des Enzyms. Paradoxerweise kommt es jedoch letztendlich zu einer verminderten PLC $\gamma$ 2-vermittelten Signaltransduktion bei normalen Temperaturen, die bei Kälte jedoch wieder ansteigt. Die hypermorphe Aminosäure-Substitution resultiert dagegen in einer gesteigerten Signaltransduktion schon bei physiologischen Temperaturen und damit in einem anderen Phänotyp als die großen Deletionen mit Ausnahme der Abwesenheit der Gedächtnis-B-Zellen und der gestörten Immunglobulin-Synthese.



# MVZ Labor Prof. Blessing

Medizinisches Versorgungszentrum Singen GmbH

VIRCHOWSTRASSE 10c | 78224 SINGEN | TEL. 07731 995-60 | FAX 07731 982-6831 | [WWW.LABOR-BLESSING.DE](http://WWW.LABOR-BLESSING.DE)

LABORATORIUMSMEDIZIN, KLINISCHE CHEMIE, MIKROBIOLOGIE, VIROLOGIE, INFektionSEPIDEMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, MOLEKULARBIOLOGIE, MOLEKULARE GENETIK, HUMANGENETIK UND STOFFWECHSELANALYTIK

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

**Methode:** Nach Isolierung der DNA des Patienten aus einer EDTA-Blutprobe wird in einem ersten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um größere Deletionen und Duplikationen im Bereich des Genlokus zu detektieren. Lässt sich keine Mutation nachweisen, werden die Protein-kodierenden Exons 2-33 des auf Chromosom 16q23.3 gelegenen PLCG2-Gens mit Hilfe der PCR amplifiziert und sequenziert.

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