



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

### **Autoinflammation, Lipodystrophie und Dermatoze (ALDD)-Syndrom**

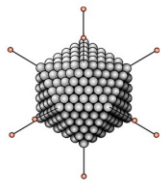
Diese autosomal rezessiv vererbte autoinflammatorische Erkrankung trägt viele Namen. Im japanischen Sprachraum wird sie nach ihren Erstbeschreibern Nakajo-Nishimura-Syndrom genannt. Der Dermatologe Dr. Nakajo berichtete bereits 1939 über zwei Kinder konsanguiner Eltern, die noduläre Hautveränderungen und keulenförmige Finger infolge periostaler Verdickungen aufwiesen. 1950 beschrieb sein Kollege Dr. Nishimura drei weitere Fälle in zwei konsanguinen Familien und äußerte die Vermutung, dass es sich um eine erbliche Erkrankung handelt. 35 Jahre später erschien eine weitere Arbeit mit zwölf Fällen aus acht Familien. Die durch noduläre Erytheme, verlängerte und verdickte Finger sowie das Bild einer Auszehrung charakterisierte Krankheit wurde zu diesem Zeitpunkt erstmals als Nakajo-Syndrom definiert. In der Folge erschienen weitere Einzelfallbeschreibungen erwachsener japanischer Patienten mit einer partiellen lipo-muskulären Atrophie mit Gelenkkontrakturen, Erythemen, Deformierungen der Finger und einer Hypergammaglobulinämie. Parallel wurde über eine ganze Reihe von japanischen Kindern berichtet, die eine partielle Lipodystrophie, Frostbeulen-ähnliche Eruptionen der Haut, lange, keulenförmig veränderte Finger, eine Kalzifizierung der Basalganglien und wiederkehrende Fieberepisoden mit konstant erhöhten CRP-Werten und beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit aufwiesen. Letzteres führte dazu, die Erkrankung als „familiäres japanisches Fieber“ zu bezeichnen.

Phänotypisch ähnliche Fälle aus den USA, Mexiko und Spanien wurden 2010 unter den Akronymen JMP ("joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-induced childhood-onset lipodystrophy")- bzw. CANDLE ("chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature")-Syndrom dokumentiert.

Im Dezember 2010 berichtete die spanische Arbeitsgruppe über die Identifizierung des dieser Erkrankung zugrundeliegenden Gendefekts in den zwei betroffenen Familien aus Mexiko und Spanien (Agarwal et al. Am. J. Hum. Genet. 87: 866-872). Ursache war in beiden Fällen eine Homozygotie für einen Threonin-zu Methionin-Austausch an Aminosäure-Position 75 der vom PSMB8-Gen kodierten  $\beta 5i$ -Untereinheit des Proteasoms, die auch als "large multifunctional protease 7" (LMP7) bezeichnet worden ist. Im Jahre 2011 publizierte genetische Analysen der amerikanischen und japanischen Patienten-Kohorten zeigten, dass das Nakajo-Nishimura-, das CANDLE- und das JMP-Syndrom phänotypische Varianten derselben Grunderkrankung sind.

Die Funktionsverlust-Mutationen führen zu einem Assemblierungsdefekt des Immunproteasoms. Das Proteasom ist ein intrazellulärer Proteinkomplex, der für den Abbau polyubiquitinerter Proteine verantwortlich ist. Der als 26S bezeichnete Gesamtkomplex besteht aus einer 20S-Zentraleinheit und zwei regulatorischen Einheiten, die 19S genannt werden. Die 20S-Einheit setzt sich wiederum aus zwei identischen äußeren und zwei identischen inneren Ringen mit jeweils sieben  $\alpha$ - (äußere Ringe) und sieben  $\beta$ -Untereinheiten (innere Ringe) zusammen. Die  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ - und  $\beta 5$ -Untereinheiten besitzen Peptid-hydrolysierende bzw. Trypsin- und Chymotrypsin-ähnliche Aktivitäten.

Das Ubiquitin-Proteasom-System kontrolliert einerseits die Qualität der synthetisierten Proteine und degradiert andererseits nicht oder nicht mehr benötigte Proteine. Darüber hinaus spielt es eine Rolle in der Regulation des Zellzyklus, in der Reparatur genomischer Alterationen und in der Signalübertragung. In den gleichartigen Immunproteasomen der Immunzellen sind die  $\beta 1$ -,  $\beta 2$ - und  $\beta 5$ -Untereinheiten durch die  $\beta 1i$ - und die  $\beta 2i$ - sowie die vom PSMB8-Gen kodierte  $\beta 5i$ -Untereinheit ersetzt. Das Immunproteasom wird in Lymphozyten und Monozyten konstitutiv exprimiert. In nichthämatopoetischen Zellen wird seine Synthese dagegen durch inflammatorische Stimuli wie Interferon  $\gamma$  induziert. Dadurch kommt es zu einem verstärkten Abbau von Proteinen, deren Peptidprodukte anschließend von MHC-Klasse 1-Molekülen auf der Zelloberfläche präsentiert werden. Folge des partiellen Ausfalls der Immunproteasom-Funktion ist eine gesteigerte Interleukin (IL)-6-Synthese und ein erhöhter Interferon  $\gamma$ -Spiegel bei gleichzeitig deutlich beschleunigter Blutsenkungsgeschwindigkeit. Auch die IL-8-Werte liegen außerhalb des Referenzintervalls. IL-1 und TNF- $\alpha$  sind dagegen nicht erhöht. Für die klinische Diagnose des ALDD-Syndroms sind die folgenden Kriterien wichtig: 1.) autosomal rezessive Vererbung; 2.) Frostbeulen-ähnliche Veränderungen im Bereich der Hände und Füße (seit der Geburt im Winter auftretend); 3.) noduläre Erytheme; 4.) Steroid-sensitives rezidivierendes Fieber (Beginn ab dem 1. Lebensmonat bis zum 5. Lebensjahr); 5.) lange, verdickte Finger und Zehen (in einem Teil der Fälle mit Gelenkkontrakturen); 6.) progressive Lipodystrophie vor allem im Bereich des Oberkörpers (Beginn ab dem 2. Bis zum 12. Lebensjahr); 7.) Muskelatrophie; 8.) Hepato- und seltener auch Splenomegalie; 9.) Verkalkung der Basalganglien (häufig); 10.) mentale Retardierung (häufig); 11.) Hypergammaglobulinämie; 12.) Entzündungsanämie.



# 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:** Die DNA des Patienten wird aus der EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die beiden alternativen Exons 1A und 1B sowie die fünf gemeinsamen Exons 2-6 des auf Chromosom 6p21.32 gelegenen PSMB8-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

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