



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

### **Generalisierte pustulöse Psoriasis infolge einer Defizienz des Interleukin-36-Rezeptor-Antagonisten**

Die generalisierte pustulöse Psoriasis, die auch Schuppenflechte Typ von Zumbusch genannt wird und 1910 erstbeschrieben wurde, ist eine seltene, potentiell lebensbedrohende Hauterkrankung, die durch wiederholte, plötzlich beginnende Episoden hohen Fiebers (40-42 °C), die großflächige Bildung von zum Teil konfluierenden Bläschen, eine Leukozytose und ein erhöhtes CRP charakterisiert ist. Die Betroffenen haben ein starkes Krankheitsgefühl, sind abgeschlagen, fühlen sich schwach und klagen über schmerzende Gelenke. Größte Gefahr ist die Entwicklung einer Sepsis infolge einer Superinfektion, die zum Tode führen kann. Die Attacken können z. B. durch virale und bakterielle Infektionen, die Menstruation, eine Schwangerschaft (Impetigo herpetiformis), die Beendigung einer Behandlung mit Retinoiden, Medikamente (z. B. Penicillin, Codein, Paracetamol), Streß sowie erniedrigte Calcium- und Cortisol-Spiegel induziert werden. GPP kann die einzige Krankheitsmanifestation sein oder zusammen mit einer Psoriasis vulgaris (PV) oder einer Psoriasis mit Hohlhand- und Fußsohlen-Befall (Psoriasis pustulosa palmoplantare Typ Barber; PPP) auftreten. 2011 gelang es zwei unabhängigen Arbeitsgruppen, bei tunesischen Patienten mit einem autosomal rezessiven Erbgang der Erkrankung (Marrakchi et al. 2011. N. Engl. J. Med. 365: 620-628) bzw. bei Patienten, die an einer wiederholten, schweren, isolierten GPP litten (Onoufriadis et al. 2011. Am J. Hum. Genet. 89: 432-437), die kausalen Gendefekte zu detektieren. Dabei handelte es sich um Funktionsverlust-Mutationen des IL36RN-Gens in Form von Aminosäure-Substitutionen, die zu einem Ausfall des früher IL1F5 genannten IL1RL2-Rezeptor-Antagonisten Interleukin-36 $\alpha$  und damit zu einem Überwiegen proinflammatorischer Zytokine führen.

IL36 $\alpha$  gehört zu der IL1-Zytokin-Familie, die mittlerweile aus 11 Mitgliedern besteht, von denen die am besten charakterisierten IL1- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , der IL1-Rezeptor-Antagonist IL1 $\alpha$  (mutiert im Falle einer DIRA; Untersuchung separat anforderbar) und IL18 sind. Sie werden durch hochkonservierte Gene kodiert, die wahrscheinlich durch eine Verdoppelung entstanden sind. So ist IL36 $\alpha$  zu 44 % identisch mit dem IL1 $\alpha$ , der kompetitiv die Bindung der beiden Zytokine IL1 $\alpha$  und IL1 $\beta$  an den IL1-Rezeptor hemmt. In gleicher Weise konkurriert IL36 $\alpha$  mit Interleukin-36 $\beta$  und Interleukin-36 $\gamma$  (früher als IL1F6, IL1F8 und IL1F9 bezeichnet) um die Bindung an den IL1RL2-Rezeptor (früher als IL1R6(Rp2) bezeichnet). IL36 $\alpha$ , IL36 $\beta$  und IL36 $\gamma$  aktivieren in gebundener Form zum Beispiel den NF- $\kappa$ B- und den MAP-Kinase-Stoffwechselweg und wirken dadurch proinflammatorisch. Sie werden insbesondere in Epithelien der Haut, der Luftröhre und der Speiseröhre synthetisiert. Fehlt die antagonistische Wirkung des IL36 $\alpha$ , kommt es zu einer autoinflammatorischen Erkrankung in Form einer GPP, für die eine Autorengruppe in Anlehnung an die DIRA den Namen DITRA ("deficiency of interleukin thirty-six-receptor antagonist") vorschlägt. Beide Erkrankungen unterscheiden sich jedoch gravierend, da die DIRA durch einen neonatalen Beginn und charakteristische Skelettfehlbildungen charakterisiert ist, während Fieber in der Regel fehlt. Die GPP/DITRA beginnt dagegen zumeist in der Kindheit, kann sich aber auch erst im späteren Erwachsenenalter, also erst mit 40-50 Jahren, manifestieren. Eine Mitbeteiligung des Skeletts wird nicht beobachtet. Gleichzeitig ist die febrile Reaktion sehr ausgeprägt. Die Häufigkeit der Krankheitsepisoden variiert erheblich. Einige Patienten leiden sogar an einer chronischen Verlaufsform, die sich nicht in Form von Pusteln, sondern als erythematöse Plaques manifestiert.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die Protein-kodierenden Exons 2-5 des auf Chromosom 2q13 gelegenen IL36RN-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

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