

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

**Blau-Syndrom (familiäre juvenile systemische Granulomatose) /
"early-onset"-Sarkoidose (EOS)
(MIM ID #186580 / #609464)**

**(Nachweis bzw. Ausschluß von Mutationen in Exon 4 des CARD15-/NOD2-Gens
(MIM ID #605956))**

1985 beschrieb E. B. Blau eine Familie mit 11 Personen, von denen 10 an einer granulomatösen Arthritis, zwei zusätzlich an einem Exanthem und einer Iritis, eine nur an einem zusätzlichem Exanthem und eine nur an einer Iritis litten. Die Erkrankung wurde autosomal dominant vererbt. Langzeitfolgen der Erkrankung waren Beugekontrakturen der Finger und Zehen (Kamptodaktylie).

Die Trias aus meist schmerzloser granulomatöser Polyarthrit, Iritis/Panuveitis mit multifokaler Choroiditis und einem Hautausschlag wurde fortan als Blau-Syndrom bezeichnet. Im gleichen Jahr beschrieben Jabs et al. eine zweite Familie mit vier betroffenen Mitgliedern, die eine symmetrische granulomatöse Synovitis der Finger- und Handgelenke, eine nicht-granulomatöse Uveitis, einen Hörverlust und eine Lähmung des sechsten Hirnnerven aufwiesen. Über eine dritte Familie berichteten Pastores et al. 1990. Mutter und zwei Töchter litten seit dem ersten Lebensjahrzehnt an einer Uveitis und einer symmetrischen Polyarthrit und wiesen zusätzlich synoviale Zysten im Bereich der Hand- und Sprunggelenke auf. Darüberhinaus trat bei den Töchtern intermittierend ein papulöses Erythem auf, das sich histologisch als nicht-verkäsende granulomatöse Infiltration der Dermis erwies. Steroidtherapie führte zu einer Verbesserung der Symptomatik. Saini und Rose präsentierten 1996 einen weiteren Fall mit asymptomatischen Granulomen der Leber, wie sie auch für die Sarkoidose des Kindesalters typisch sind.

Kopplungsuntersuchungen führten ebenfalls im Jahre 1996 zur Identifizierung eines Suszeptibilitäts-Lokus auf Chromosom 16. Eine Analyse des auf Chromosom 16q12 gelegenen Kandidatengens CARD15/NOD2, das vorwiegend in Monozyten exprimiert wird, zeigte, daß Patienten mit einem Blau-Syndrom heterozygote Träger einer Mutation in Exon 4 des NOD2-Gens sind, die im Gegensatz zu den mit einem M. Crohn assoziierten NOD2-Gendefekten zu einer verstärkten konstitutiven Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B führen. Häufigste ursächliche Aminosäure-Substitutionen sind ein Arginin₃₃₄→Tryptophan-/p.Arg334Trp-/R334W- und ein Arginin₃₃₄→Glutamin-/p.Arg334Gln-/R334Q-Austausch in der zentralen "nucleotide-binding oligomerization domain" (NOD) des Proteins, das normalerweise als intrazellulärer Sensor einer Bakterieninvasion fungiert.

Eine japanische Arbeitsgruppe hat im Jahre 2005 bei fünf japanischen Patienten mit einer "early-onset"-Sarkoidose zusätzliche kausale Mutationen in Exon 4 des NOD2-Gens identifiziert. Vier weitere dieser von EOS betroffenen Japaner wiesen wie ein Teil der Patienten mit einem Blau-Syndrom den R334W-Austausch auf. Dies demonstrierte, daß Blau-Syndrom und EOS unterschiedlich phänotypische Ausprägungen derselben Grunderkrankung sind.

Die gleichen Autoren publizierten vier Jahre später eine Analyse des klinischen Phänotyps von zwanzig japanischen BS-/EOS-Patienten (Okafuji et al. 2009. Arthritis Rheum. 60: 242-250). Die meisten zeigten Haut-, Gelenk- und Augensymptome, die zeitlich auch in dieser Reihenfolge auftraten (medianer Beginn nach 2, 2 $\frac{3}{4}$ und 4 $\frac{1}{2}$ Jahren). Nur bei zwei Patienten mit der E383G- bzw. R334W-Mutation begann die Erkrankung im Alter von 5 bzw. 8 Jahren. Der Schweregrad der Symptome korrelierte nicht mit dem Ausmaß der mutationsbedingten NF- κ B-Aktivierung. Allerdings schien der R334W-Austausch zu einer stärkeren Beeinträchtigung des Sehens zu führen als die R334Q-Substitution. Häufigste Hautmanifestation waren schuppige erythematöse Plaques mit oder ohne multiple Papeln. Zusätzlich traten bei mehreren Patienten Erythema nodosum-ähnliche Knoten im Bereich der unteren Extremitäten auf. 17 der Betroffenen litten unter einer polyartikulären und zwei unter einer oligoartikulären Arthritis. Die Oligoarthritis war mit einer Kamptodaktylie vergesellschaftet. Darüberhinaus wiesen 17 der 20 Patienten eine symmetrische Panuveitis und nur einer eine anteriore Uveitis auf. Fünf Patienten hatten zudem persistierendes und sechs intermittierendes Fieber.

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

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird das Exon 4 des CARD15-/NOD2-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und komplett sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen