

Laborärzte Singen

Prof. Dr. med. J. Blessing

Dr. med. F. Blessing

Dr. med. L. Hehmann und Kollegen

Überörtliche Berufsausübungsgemeinschaft für
Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Infektions-
epidemiologie, Immunologie und Molekulare Genetik

Virchowstraße 10c; 78224 Singen; Telefon 07731 – 9956 0; Telefax 07731 – 98268 31



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung

Familiäre Kälteurtikaria Typ 4 (FCAS4; MIM ID #616115) oder Autoinflammation mit infantiler Enterokolitis (AIFEC; MIM ID #616050) infolge einer Mutation im NLRC4-Gen (MIM ID #606831)

Die klassische Familiäre Kälteurtikaria (FCU; auch als "familial cold autoinflammatory syndrome" (**FCAS1**) bezeichnet) ist Teil des Symptomenspektrums der durch Mutationen des NLRP3-Gens verursachten Cryopyrinopathien. Charakteristisch ist ein nach Kälteexposition auftretendes makulopapuläres Exanthem, das sich schon in den ersten Lebensmonaten manifestieren kann und typischerweise an den Oberarmen, dem Stamm, den Pobacken und den Oberschenkeln auftritt. Begleitsymptome können Fieber, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen und eine Konjunktivitis sein.

Als zweite Ursache des Symptomenkomplexes wurden Mutationen im NLRP12-Gen beschrieben (Jeru et al. 2008 Proc. Natl. Acad. Sic. USA 105: 1614-1619). Die an einem **FCAS2** leidenden Patienten sind ebenfalls durch zumeist kälteinduzierte Fieberepisoden charakterisiert, die bereits in der Neugeborenenperiode beginnen können und etwa 2-15 Tage dauern. Das Fieber ist typischerweise begleitet von Arthralgien und Myalgien. Eine Urtikaria, Bauchschmerzen, Erbrechen, Aphten, eine Lymphadenopathie und Kopfschmerzen sind weitere beschriebene Begleitsymptome.

Eine dritte Ursache eines FCAS wurde 2012 mit Mutationen im PLCG2-Gen veröffentlicht (Ombrello et al. N. Engl. J. Med. 366: 330-338). Einige **FCAS3**-Patienten leiden unter einer kälteinduzierten Urtikaria. Diese manifestiert sich schon sehr früh und kann lebenslang bestehen bleiben. Zudem wird von einer nicht-kälteinduzierten Hauterkrankung mit erythematösen Plaques und Läsionen berichtet, erniedrigten Antikörperspiegeln, einer erhöhten Infektanfälligkeit, Autoimmunerkrankungen, einer interstitiellen Pneumonitis mit respiratorischer Bronchiolitis, Arthralgien, einer Hornhautentzündung mit Erosionen und einer Enterokolitis.

Das **FCAS4** wurde von Kitamura und Mitarbeitern 2014 beschrieben (J. Exp. Med. 211: 2385-2396). Die ursächlichen Mutationen im NLRC4-Gen werden autosomal dominant vererbt. Symptomatisch zeigt sich eine autoinflammatorische Erkrankung, die durch hohes Fieber, urtikaria-ähnlichen, nicht juckenden Hautausschlag und Arthralgien, charakterisiert ist. Die oft kälteinduzierten Symptome manifestierten sich bei den Betroffenen ab einem Alter von 2-3 Monaten und verschwanden meist ohne eine Behandlung. Die bei den Patienten gefundene Mutationen führen zu einer verstärkten Oligomerisation des auch als CARD12 oder IPAF bezeichneten NLRC4-Proteins und damit zu einer Hyperaktivierung der Caspase-1. Diese wiederum verursacht eine vermehrte Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IL1 β und IL18.

Auch die Autoinflammation mit infantiler Enterokolitis (**AIFEC**) wird autosomal dominant durch Mutationen im NLRC4-Gen vererbt. Die Monozyten und die Makrophagen der Patienten zeigen eine konstitutiv erhöhte Aktivität des Inflammasoms. Symptomatisch äußert sich diese teilweise fatal verlaufende Erkrankung neben der namensgebenden Enterokolitis in wiederkehrenden autoinflammatorischen Schüben bereits in den ersten Lebenswochen und einer Wachstumsverzögerung. Labor-chemisch sind Entzündungsmarker wie CrP und Ferritin erhöht und lassen auf eine systemische Entzündungsreaktion schließen.

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

Durchführung: Nach Isolation der genomischen DNA werden die acht proteinkodierenden Exons des NLRC4-Gens amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen (die Kosten für diese humangenetische Untersuchung ist budgetfrei)