

Generalisierte pustulöse Psoriasis

Das Lösungswort des Pathogeneserätsels heisst DITRA

Zu den Highlights der dermatologischen Literatur der letzten 12 Monate gehört eine Publikation, die Licht in die rätselhafte Pathogenese der generalisierten pustulösen Psoriasis brachte. Auf diese aktuelle, wichtige Arbeit wies Prof. Dr. Lars E. French, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, an den 2. Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen hin.

Die generalisierte pustulöse Psoriasis ist eine lebensbedrohliche, multisystemische Entzündungskrankheit mit rezidivierenden, plötzlich auftretenden Krankheitschüben. Zu den Charakteristika gehören ein generalisierter pustulöser Hautausschlag, Fieberschübe, Leukozytose, erhöhtes CRP und extrakutane Organbeteiligung. Oft besteht auch eine Plaquesoriasis (bei etwa 30 Prozent).

Was die Pathogenese betrifft, gibt es wesentliche Unterschiede zwischen der generalisierten pustulösen Psoriasis und der Plaquesoriasis. Eine starke, komplexe genetische Komponente ist an der Psoriasis vulgaris beteiligt. Bei der Entstehung der generalisierten pustulösen Psoriasis spielt ein bestimmter Gendefekt eine zentrale Rolle – wahrscheinlich handle es sich um eine monogenetische Krankheit, so Prof. French. Bei Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis wurde eine Mutation des Gens *IL36RN* entdeckt. Dieses Gen kodiert für den Interleukin-36-Rezeptorantagonisten (Interleukin-36Ra), der als antiinflammatorisches Zytokin im extrazellulären Raum an den Interleukin-36-Rezeptor andockt, selbst keine biologische Aktivität entfaltet und den Agonisten IL-36 daran hindert, sich an den Rezeptor zu binden. Der Agonist IL-36, der zur Interleukin-1-Familie gehört, wird von Monozyten und Lymphozyten produziert und ist ein starkes proinflammatorisches Zytokin. Nachdem er sich extrazellulär an den IL-36-Rezeptor gebunden hat, aktiviert er in der Zelle proinflammatorische Signalfade (NF-kappaB, MAP Kinasen), welche die Transkription von Genen auslösen. Dadurch werde die Produktion proinflammatorischer Moleküle angekurbelt, insbesondere von IL-8, das wichtig ist für neutrophile Entzündungen, erklärte Prof. French.

Die Bremse fehlt bei generalisierter pustulöser Psoriasis

Der Körper verfügt normalerweise über einen Selbstregulationsmechanismus, denn der Interleukin-36-Rezeptorantagonist wirkt wie eine Bremse, die verhindert, dass IL-36 Entzündungen auslöst. Der Gendefekt, der bei Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis besteht, beseitigt diese Bremse, weil die Aktivität des Interleukin-36Ra reduziert ist. Deshalb kann das Signal unbegrenzt aktiv bleiben, es wird proinflammatorisches IL-8 produziert, und in der Haut kommt es zur neutrophilen Entzündung. Aufgrund dieser wichtigen Entdeckung könnten nun neue, spezifisch wirksame Behandlungen entwickelt werden, sagte Prof. French.

DITRA heisst des Rätsels Lösung: Deficiency of Interleukin-Thirty-six-Receptor-Antagonist. Keratinozyten von Patienten mit DITRA weisen eine Überproduktion von IL-8 auf. Die generalisierte pustulöse Psoriasis ist also eine autoinflammatorische Krankheit, die durch Enthemmung intrazellulärer inflammatorischer Signalfade entsteht, wobei es zur Überproduktion von IL-8 und heftigen neutrophilen Entzündungsreaktionen in der Haut kommt. ●

Alfred Lienhard

Redaktioneller Bericht ohne Sponsoring.

Referenz:

1. Marrakchi S et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365: 620–628.