Autoinflammation in der Dermatologie

Das primäre Ziel unseres Immunsystems ist die Abwehr von Noxen. Neben exogenen sterilen Einflüssen (z. B. UV-Strahlung), Giften, Toxinen und mikrobiellen Noxen (z. B. Bakterien, Viren, Parasiten) können den Körper schädigende Substanzen auch endogenen Ursprungs sein (z. B. Harnsäure).

Im Rahmen der Immunabwehr kennt man verschiedene Abwehrmechanismen. Zum einen unterscheidet sich die zelluläre Immunität von der antikörpervermittelten humoralen Immunität. Zum anderen kennen wir angeborene, unspezifische oder auch innate Immunreaktionen, die von der adaptiven, spezifischen Immunabwehr differenziert werden.

Die innate Immunantwort hat v. a. an den Grenzflächenorganen wie Haut, Lunge oder Gastrointestinaltrakt eine entscheidende Bedeutung. An diesen Grenzflächen übernimmt die innate Immunantwort die erste wichtige Abwehrphase [8]. Dominiert wird diese Phase von Zellen und Botenstoffen des innaten Immunsystems. Zelluläre Vertreter der innaten Immunantwort sind neutrophile Granulozyten und Makrophagen, zu ihren typischen Botenstoffen gehören der Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin(IL)-1.

Die adaptive Immunantwort hingegen generiert eine spezifische Reaktion gegen die jeweilige Noxe. Diese wird über T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Immunglobulin produzierende Plasmazellen vermittelt. Im Gegensatz zur angeborenen Immunität wird bei der adaptiven Immunantwort ein immunologisches Gedächtnis aufgebaut, das z. B.

bei Impfungen therapeutisch-präventiv genutzt wird.

Eine überschießende Reaktion des adaptiven Immunsystems gegen körpereigenes Gewebe resultiert in Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder Pemphigus vulgaris, Autoimmunerkrankungen, die durch autoreaktive T- und B-Lymphozyten bedingt sind. Als Autoinflammation hingegen wird die Überaktivierung des angeborenen Immunsystems bezeichnet, die klinisch durch eine aseptische Entzündungsreaktion ohne den Nachweis von Autoantikörpern gekennzeichnet ist.

» Als Autoinflammation wird die Überaktivierung des angeborenen Immunsystems bezeichnet

Eine Reihe von seltenen hereditären Autoinflammationskrankheiten ist durch spezifische Mutationen in Genen, die die angeborene Immunität regulieren, verursacht. Diese Mutationen bedingen eine Überproduktion oder eine fehlende Inhibition von IL-1.

Feldmeyer und Navirini beschreiben die Aktivierungskaskade von IL-1 β , eines der am besten charakterisierten proinflammatorischen Zytokine („Pathophysiologie der autoinflammatorischen Dermatosen“, <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04585-4>). Als sehr früh im Rahmen der Entzündung ausgeschüttetes Zytokin löst es eine lokalisierte Entzündung aus, die schließlich zu einer systemischen Entzündung führen kann. Aufgrund der starken Wirksamkeit und

Effizienz des Zytokins ist die Produktion von IL-1 β sehr streng reguliert. In myeloiden Zellen (Makrophagen, Monozyten) wird zunächst die inaktive Proform proIL-1 β (p35) synthetisiert, die im Folgenden proteolytisch aktiviert wird, um die reife, biologisch aktive Form (p17) zu generieren [4]. Dies geschieht über Inflammasomen, zytoplasmatische Multiproteinkomplexe, deren Komplexierung zur Aktivierung von Caspase 1 führt. Diese spaltet dann IL-1 β , das in seiner aktivierten Form sezerniert wird. Diese Aktivierung könnte aber auch ein genereller Mechanismus bei neutrophilenreichen Dermatosen, wie z. B. der frühen Psoriasis, sein [2], bevor dann die krankheitsdefinierende Th17-Immunantwort einsetzt [5].

Die Funktion des NLRP3-Inflammasoms und dessen klinische Bedeutung wurde durch die zentrale pathogenetische Rolle bei verschiedenen Entzündungskrankheiten erkannt und bewiesen [9]. Eine der ersten war die Gruppe der seltenen hereditären autoinflammatorischen Fiebersyndrome (Muckle-Wells-Syndrom, familiäre Kälteurtikaria oder chronisch infantiles neurologisch-kutan-artikuläres Syndrom), bei denen aktivierende Mutationen in der NACHT-Domäne von NLRP3 nachgewiesen wurden [3]. Das Spektrum der Erkrankungen, die sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter sich primär manifestieren, stellen *Rolfes et al.* dar („Klinische Symptomatik autoinflammatorischer Erkrankungen“, <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04582-7>). Je nach Lokalisation der Entzündungsreaktion (epidermal, dermal oder dermal-subkutan) kommt es zu pustulierenden

Erkrankungen, wie z. B. bei „deficiency of the IL-36 receptor antagonist“ (DITRA), einer generalisierten pustulösen Psoriasis, zu Pyodermien wie beim PAPA (pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum und Akne)-Syndrom oder zu einem dermalen urtikariellen Infiltrat. Solche Infiltrate sind vielen autoinflammatorischen Erkrankungen gemeinsam, so z. B. dem TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndrom (TRAPS) oder auch dem Muckle-Wells-Syndrom.

Neben den IL-1-assoziierten Erkrankungen spielen auch die Interferonopathien eine wichtige Rolle, die ähnliche klinische Manifestationen wie ein Lupus erythematosus aufweisen können. Solche Beispiele wie das der überschießenden Typ-I-Interferon-Produktion zeigen, wie sich die prinzipiellen Pathomechanismen der seltenen monogenetischen Erkrankungen in ähnlicher Form bei häufigeren Entzündungskrankheiten zeigen [1].

Im Gegensatz zu den Autoimmundermatosen, bei denen Autoantikörper im Gewebe oder im Blut detektiert werden können, ist die Diagnosestellung bei Autoinflammationserkrankungen eine multimodale Herausforderung [7]. Einen Algorithmus zur Diagnostik präsentieren *Ehrchen et al.* („Autoinflammatorische Dermatosen. Diagnostik und Therapie“, <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04579-2>). Dieser Algorithmus umfasst sowohl das klinische Bild, laborchemische Parameter wie BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit), CRP (C-reaktives Protein), Ferritin, Zytokinspiegel im Serum und auch die Dermatohistopathologie. Die klinische Verdachtsdiagnose kann dann aufgrund der Kenntnis der Pathogenese durch gezielte genetische Untersuchungen bestätigt werden.

Eine Diagnosestellung ist auch im Hinblick auf die therapeutischen Möglichkeiten essenziell, da neben antiinflammatorischen Medikamenten wie Glukokortikosteroiden, nichtsteroidalen Antirheumatika und dem Alkaloid Colchicin, das v. a. beim familiären Mittelmeerfieber zum Einsatz kommt, auch zielgerichtete Therapien zur Verfügung stehen. Diese blockieren entweder in Form von Biologika den IL-1-Signalweg oder den TNF-Rezeptor oder in

Form von Januskinaseinhibitoren die Signaltransduktion von Interferon- und Zytokinrezeptoren [6].

Ziel dieses Leitthemenheftes ist, die Pathogenese, das Spektrum und die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten autoinflammatorischer Dermatosen darzustellen. Erkenntnisse aus diesen eher seltenen genetischen Erkrankungen helfen uns schon heute, häufigere Dermatosen wie die Psoriasis, den Lupus erythematosus oder das Pyoderma gangraenosum besser zu verstehen, um so therapeutisch nutzbare Erkenntnisse zu gewinnen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Amir S. Yazdi
Klinik für Dermatologie und Allergologie, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
ayazdi@ukaachen.de

Prof. Dr. Kamran Ghoreschi
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
kamran.ghoreschi@charite.de

Interessenkonflikt. A.S. Yazdi und K. Ghoreschi geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Chaichian Y, Wallace DJ, Weisman MH (2019) A promising approach to targeting type 1 IFN in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 129:958–961
2. Christophers E, Metzler G, Rocken M (2014) Bimodal immune activation in psoriasis. *Br J Dermatol* 170:59–65
3. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH et al (2001) Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 29:301–305
4. Martinon F, Burns K, Tschopp J (2002) The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell* 10:417–426
5. Sabat R, Wolk K, Loyal L et al (2019) T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol* 41:359–377
6. Solimani F, Hilke FJ, Ghoreschi K (2019) Pharmacology of Janus kinase inhibitors. *Hautarzt* 70:934–941
7. Wolfspenger F, Muller A, Kofler L et al (2019) Two neutrophilic dermatoses and one multiple myeloma: a case report. *Hautarzt* 70:527–529
8. Yazdi AS, Rocken M, Ghoreschi K (2016) Cutaneous immunology: basics and new concepts. *Semin Immunopathol* 38:3–10
9. Zhou R, Yazdi AS, Menu P et al (2011) A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature* 469:221–225