

Hereditäres Angioödem (HAE)

Version 13. April 2021

Inhalt

1	HEREDITÄRES ANGIOÖDEM (HAE), (1).....	2
1.1	Hereditäres Angioödem (HAE): drei Formen (2).....	2
1.1.1	Typ 1.....	2
1.1.2	Typ 2.....	2
1.1.3	Typ 3.....	2
1.2	C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), (1,3).....	3
1.3	Ursachen.....	3
1.4	Pathogenese - Trigger.....	4
1.5	Folgen.....	4
1.6	Klinik.....	5
1.7	Differentialdiagnose (4).....	6
1.8	Laborchemische Diagnostik (3).....	7
1.8.1	Beweisend für HAE-C1-INH Typ I (3).....	7
1.8.2	Diagnosestellung HAE-C1-INH Typ I oder II.....	7
1.9	Genetische Abklärung - Indikation (1).....	7
1.10	Genetische Labore.....	8
1.10.1	Gemeinschaftspraxis für Humangenetik&Genetische Labore.....	8
1.10.2	Labor Lademannbogen (Hamburg) - Anforderungsscheine (2):.....	8
1.11	Therapie.....	9
2	LITERATUR.....	10

1 Hereditäres Angioödem (HAE), (1)

- Autosomal-dominant
- Neigung zur Ausbildung von rezidivierenden, grossflächigen Angioödemem (Haut, Schleimhäute)
- Manifestation am häufigsten in der zweiten, nicht ganz selten auch in der ersten Lebensdekade (Kindheit und Jugend)

1.1 Hereditäres Angioödem (HAE): drei Formen (2)

1.1.1 Typ 1

- **Quantitative Defekte des C1-Esterase-Inhibitors**: Synthesedefekt (85* der Fälle), (1)
Konzentration und Aktivität des C1-INH sind vermindert
- Mutationen im SERPING1-Gen
- Das abnormale oder deletierte Gen ist nicht exprimiert (3)

1.1.2 Typ 2

- **Qualitative Defekte des C1-Esterase-Inhibitors** (Mutationen im SERPING1-Gen)
- Das abnormale Gen wird exprimiert und führt zur Synthese eines dysfunktionellen C1-INH (3)

1.1.3 Typ 3

- Normale oder sogar erhöhte C1-Esterase-Inhibitor Werte im Plasma
= **funktionelle Insuffizienz des C1-INH** (15% der Fälle)
- Mutation im F12-Gen (wirkt aktivierend), v.a. im Exon 9 des Gens
- Mutation c.988A>G im Exon 9 des PLG-Gens
- Auftreten: insbesondere Östrogen-abhängig (2):
 - normaler C1-Esterase-Inhibitor Wert im Plasma
 - beruht in einem Teil der Fälle auf Mutationen im F12-Gen (Chromosom 5q35)

1.2 C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), (1,3)

- Glykoprotein bestehend aus 478 Aminosäuren. Vorwiegend in Hepatozyten gebildet.
- Serin-Protease-Inhibitor (gehört zu den Serpinen)
 - spontane Autoaktivierung der ersten Komplement-Komponente (C1)
 - kontrolliert aktiviertes C1.
- Kontrolliert das Kallikrein-Kinin-System (KKS) oder Kontaktsystem:
 - Inhibiert Plasma-Kallikrein und Faktor XIIa
- C1-INH Mangel → Aktivierung der ersten Schritte der Komplementkaskade
 - Komplementfaktor C4 bei C1-INH-Mangel fast immer permanent erniedrigt.
- C1-INH Mangel: Kallikrein wird nicht ausreichend inhibiert:
 - es entsteht am Ende der KKS-Kaskade vermehrt Bradykinin → Ödem.

Knock-out-Mausmodell: C1-INH und Bradykinin-B2-Rezeptor Defizienz (3):

Gefäßpermeabilität deutlicher erhöht als bei alleiniger C1-INH-Defizienz.
Zusammenwirken von Bradykinin (erhöht) und Bradykinin-B2-Rezeptor Defizienz vermittelt die Angioödem Entstehung.

1.3 Ursachen

- Mangel oder funktioneller Defekt an C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH).
- C1-INH = Serin-Protease-Inhibitor (gehört zu den Serpinen)
 - spontane Autoaktivierung der ersten Komplement-Komponente (C1)
 - kontrolliert aktiviertes C1.

1.4 Pathogenese - Trigger

- In erster Linie Traumata:
Injektionen, Operationen, Zahnoperationen, Tonsillektomien, Verletzungen, Minimaltraumen.
Wichtig: Ödem Attacken meist verzögert, 4 bis 36 (durchschnittlich 14) Stunden nach dem Eingriff (3).
- Angst, psychische Stresssituationen
- lokale Infektionen
- stärkere und längere mechanische Belastung der Extremitäten
- Menstruation
- Einnahme hormonaler Kontrazeptiva
- **In etwa einem Drittel der Fälle lassen sich jedoch keine auslösenden Faktoren nachweisen.**

«Das HAE-C1-INH wird autosomal dominant vererbt, der Anteil der Spontanmutationen (Neumutationen) ist mit circa 20% allerdings recht hoch. Das Gen, das den C1-INH kodiert, ist auf dem langen Arm des Chromosoms 11 in der Subregion q11.2–q13 lokalisiert und besteht aus acht Exons und sieben Introns» (3).

Wichtig ist, dass die Ödem Attacken dann meist nicht bereits während des operativen Eingriffs, sondern verzögert, vier bis 36 (durchschnittlich 14) Stunden nach dem Eingriff, auftreten.

1.5 Folgen

Inadäquat starke Aktivierung des Komplementsystems:

- permanente Verminderung von C2 und C4 im Plasma
- Erhöhung des Bradykinin-Spiegels → steigert die Gefäßpermeabilität
 - Ausbildung von Ödemen
(Bradykinin-vermittelte Angioödeme)

1.6 Klinik

Prodromi (3):

Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Frösteln, Kältegefühl, Geräuschempfindlichkeit, allgemeines Unbehagen, verstärktes Durstgefühl, Aggressivität, depressive Verstimmung, Fieber, Gliederschmerzen, Erythema marginatum, Spannungsgefühl und Prickeln der Bezirke etwa eine Stunde vor der sichtbaren Schwellung.

- **Ödeme** farblos bis weiss oder leicht gerötet, nicht juckendend:
Gesicht (meist Lippen, Augenlidern, Zunge, Rachen)
Stamm
Luftwege ohne Urtikaria (selten)
Schwellungen der ableitenden Harnwege können eine Infektion imitieren.
- **Schleimhautödeme im Respirationstrakt:**
Auftreten bei etwa 60-70% der Patienten
können zur schwersten Notfallsituation des HAE führen, dem Larynxödem-bedingten Erstickten.
- **Rezidivierende gastrointestinale Koliken:**
Krampfartige, wiederkehrende Schmerzen des Abdomens mit Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen
- **Auftreten und Frequenz:**
Oft ohne Vorwarnung
Dauer: Meist nicht länger als 3-5 Tage, auch beim selben Patienten völlig unterschiedlich, ebenso Ausmass und Lokalisation.
Frequenz: Sehr unterschiedlich (einmal wöchentlich bis einmal pro Jahr).
- **Schwächere Symptomatik im Alter**, jedoch keine vollständige Sistierung.

Mehr als 70% der Patienten weisen Ödeme der gastrointestinalen Schleimhäute auf, die zu abdominalen Koliken mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und im Extremfall zum Ileus führen können. Schleimhautödeme im Respirationstrakt treten bei ca. zwei Drittel aller Patienten auf und können lebensbedrohlich sein (2).

1.7 Differentialdiagnose (4)

- Lokal allergisches Ödem (Kontakturtikaria, nach Insektenstichen, Kontaktallergie)
- Vibratorisches Angioödem
- Kollaterale Ödeme bei akutem Kontaktekzem
- Lidödeme bei Hypothyreose
- Zyklische Ödeme, idiopathische Ödeme, „Capillary leak syndrom“
- Melkerson-Rosenthal-Syndrom mit Cheilitis granulomatosa
- *Œdème érythémateux chronique facial supérieur* (Degos)
- Morbus Morbihan
- Ödeme bei Einflusstauung
- Lymphödeme
- Episodisches Angioödem mit Eosinophilie (Gleich-Syndrom)

«Das gleiche klinische Symptom „Angioödem“ gehört zu mehreren Krankheitsentitäten unterschiedlicher Pathogenese, die teilweise deutlich häufiger auftreten als das HAE-C1-INH. Unter diesen ist das HAE-C1-INH besonders bedeutsam, da Todesfälle durch Erstickung vorkommen können, und bei einem Teil der Patienten die Lebensqualität durch häufige und schwere Ödem Attacken wesentlich eingeschränkt ist» (3).

1.8 Laborchemische Diagnostik (3)

- Bei jedem Verdacht auf ein HAE-C1-INH:

Laborchemische Bestimmung: C1-INH-Aktivität
C1-INH Konzentration
C4 Konzentration

- Bei nachgewiesenem C1-INH-Mangel → Familienuntersuchung
(negativ bei Neumutationen!)

1.8.1 Beweisend für HAE-C1-INH Typ I (3)

- Plasmawerte in einer Attacke und im symptomfreien Intervall erniedrigt.
- Beweisend für einen C1-INH-Mangel: Werte unter 50% der C1-INH-Aktivität und
- C1-INH-Konzentration unter 50%.
- In wenigen Einzelfällen kann C4 im Plasma normal sein.
- Beim HAE-C1-INH Typ II sind die C1-INH Aktivität und C4 permanent erniedrigt, die C1-INH-Konzentration ist normal oder sogar erhöht.

Bei eindeutigen, klinischen und laborchemischen Befunden: Keine Genetik
Molekulargenetischen Untersuchungen haben eine Detektionsrate von 90 bis 95%.
Falsch negative sind also möglich. Damit ist die genetische Untersuchung weniger zuverlässig als die laborchemischen Befunde (3).

1.8.2 Diagnosestellung HAE-C1-INH Typ I oder II

Positive Klinik + laborchemische Befunde + gegebenenfalls positiven Familienanamnese
(negativ bei Neumutationen, siehe oben)

1.9 Genetische Abklärung - Indikation (1)

- Patienten mit V.a. C1-INH-Mangel
- Patienten mit erniedrigter C1-INH-Konzentration
- Patienten mit funktioneller Insuffizienz des C1-INH
- Vorkommen eines C1-INH-Mangels in der Familie
- Patienten mit unklaren wiederkehrenden Ödemen der Haut oder der Schleimhäute
- Wenn aufgrund unklarer Plasmauntersuchungen widersprüchliche Ergebnisse vorliegen (z.B. C1-INH-Aktivität zwischen 50 und 70% bei passender Klinik), (3)

1.10 Genetische Labore

1.10.1 Gemeinschaftspraxis für Humangenetik & Genetische Labore

Dres. Peters, Kleier, Preusse (Hamburg (1))

OMIM: 606860, 610619

Diagnostik: Stufendiagnostik (1):

1. Sequenzierung und CNV, SERPING1
2. Sequenzierung Exon 9, F12

Material: 2 ml EDTA-Blut

Analysezeit: 2 - 3 Wochen

Formulare: [Anforderungsschein Humangenetik](#)

Wegweisend: Messung der C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität bzw. -Konzentration im Plasma

Nachweis von Mutationen im SERPING1-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) sowie Untersuchung von Exon 9 des F12-Gens und Exon 9 des PLG-Gens (Plasminogen, eine Serinprotease) mittels PCR und Sequenzierung (2).

1.10.2 Labor Lademannbogen (Hamburg) - Anforderungsscheine (2):

- [Humangenetik](#)
- [Gendiagnostik - Einwilligungserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz \(GenDG\)](#)

1.11 Therapie

- **Wirkungslos bei HAE:**
Medikamentöse Therapien gegen Allergiebeschwerden (Antihistaminika, Corticoide)
- **Genträger:**
Frühzeitige diagnostische Absicherung = wichtig bezüglich Prävention und Therapie
- **Nach Diagnosestellung:**
Lebenslange Prophylaxe, bzw. Kurz- oder Langzeitprophylaxe bei häufigen schweren Schwellungsattacken (vor Operation, Zahnbehandlung)
- **Akuttherapie:**
Bradykininrezeptorantagonist Icatibant
Rekombinantes C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat (hoch wirksam):
Berinert® 500 und Berinert® 1500, Cinryze®: Erste Besserung beginnt im Durchschnitt innerhalb von 30 bis 60 min nach der intravenösen Injektion (3)
- **Prophylaxe:**
C1-Inhibitor-Konzentrat geeignet für Akuttherapie und Langzeitprophylaxe. Attenuierte Androgene Danazol).
Frauen: Gestagene können hilfreich sein (schwächer als C1-Inhibitor-Konzentrat)
Tranexamsäure. Die Wirksamkeit von Tranexamsäure (Cyklokapron®) ist bei Erwachsenen im Allgemeinen deutlich geringer als die von attenuierten Androgenen (3)
- **Betroffene Patienten:** Notfallausweis
Medikamenten zur Bedarfsbehandlung immer dabei
Auch unter Prophylaxe Attacken möglich!

Östrogene (orale Antikonzeptiva, hormonale Ersatztherapie) sowie ACE-Inhibitoren können bei HAE-C1-INH-Patienten die Häufigkeit und Schwere der Attacken deutlich steigern (3).

2 Literatur

- 1 Gemeinschaftspraxis für Humangenetik. Dres. Peters, Kleier, Preuße Str. 61-63, 20357 Hamburg. <https://www.dna-diagnostik.hamburg/analysen/angiooedem-hereditaeres-serping1-f12/>. Internet (zitiert 7. April 2021).
- 2 Labor Lademannbogen, Hamburg. <https://www.labor-lademannbogen.de/analysen/analysenspektrum/analysenverzeichnis/analysis/show/humangenetik/angiooedem-hereditaeres/>. Internet (zitiert 7. April 2021).
- 3 Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, Biedermann T, Greve J, Hartmann K, Magerl M, Martinez-Saguer I, Maurer M, Ott H, Schauf L, Staubach P, Wedi B. Leitlinie Hereditäres Angioödem durch C1-Inhibitor-Mangel. *Allergo J Int* 2019; 28: 16–29. AWMF online. Internet. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/061-029I_S1_Hereditaeres-Angiooedem-durch-C1-Inhibitor-Mangel_2019-01.pdf. Internet (zitiert 7. April 2021).
- 4 Wüthrich B. Differentialdiagnose zum Angioödem. *Dermatologie Praxis* 2012. https://www.hae-vereinigung.ch/wp-content/uploads/2017/06/DERM-PraxisLiegtEinAngiooedemVorBW2012_01_024.pdf. Internet (zitiert 7. April 2021).