Seltene Erbkrankheit mit 20 % Spontanmutation

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine Sonderform des Quincke-Ödems. Die Symptome ähneln dem viel häufiger auftretenden histaminvermittelten Angioödem. Das erschwert die Diagnose dieser seltenen Erbkrankheit in der pädiatrischen Praxis. Bislang sind in Deutschland nur ca. 500 HAE-Patienten diagnostiziert. Die Zahl der Betroffenen dürfte weitaus höher liegen. Die Häufigkeit der Erkrankung wird zwischen 1:10 000 und 1:150 000 Personen eingestuft. Patienten mit HAE sprechen im Gegensatz zu Patienten mit histaminvermitteltem Angioödem nicht auf eine Behandlung mit Kortison oder Antihistaminika an. Mittel der Wahl bei akuten und lebensbedrohlichen Schwellungsattacken ist der Einsatz eines C1-Inhibitor-Konzentrates (Berinert® P). Ohne gezielte Therapie kann die Letalität aufgrund eines Glottis- oder Larynxödems bis zu 30 % betragen.

Hereditäres Angioödem (HAE) – Erstickungsgefahr bei Fehldiagnostik

Der verursachende C1-Esterase-Inhibitor-Mangel wird autosomal dominant vererbt. Es werden aber auch bis zu 20 % Spontanmutationen beobachtet. HAE-Patienten bilden entweder zu wenig oder gar keinen funktionsfähigen C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH). Man unterscheidet zwei genetisch bedingte Formen, einen quantitativen und/oder qualitativen Mangel. Der HAE Typ 1 (85 % aller Fälle) ist durch eine verminderte Synthese oder völliges Fehlen des C1-INH (funktionell) gekennzeichnet. Eine normale oder erhöhte Konzentration des C1-INH (Protein) mit verminderter bzw. fehlender Aktivität kennzeichnet den HAE Typ 2 (15 % aller Fälle). Klinisch unterscheiden sich Typ 1 und Typ 2 nicht voneinander[1]. Alle betroffenen Patienten sind heterozygot, das heißt, sie besitzen ein gesundes und ein krankes Gen. Charakteristische Symptome sind in unregelmäßigen Abständen auftretende, nicht juckende Ödeme der Gliedmaßen, des Gesichts, der oberen Luftwege sowie krampfartige Schmerzen im Magen-Darmtrakt und Urogenitalbereich.

Ödembildung durch erhöhte Gefäßpermeabilität

Bedingt durch die verminderte Aktivität des C1-Esterase Inhibitors kann es zu einer überschießenden Aktivierung des Komplement- und Kininsystems und damit zur Entstehung verschiedener vasoaktiver Mediatoren (C2-Kinin, Bradykinin) kommen. Diese vasoaktiven Mediatoren steigern die Gefäßpermeabilität und induzieren somit subkutane und submuköse Ödeme.

Hereditäres Angioödem (HAE)		Andere Formen
Rezidivierende Angioödeme seit der Kindheit/Jugend; häufig jahrelange Krankheitsdauer; Erkrankungen in der Familie	*Anamnese*	Keine lange Krankheitsdauer; alle Altersklassen betroffen; keine Familiarität
Bei zirka 50 %, Allgemeinsymtome, manchmal gyrierte Erytheme	*Prodromi*	Keine Prodromi
Möglicherweise Streß, Traumen, Infektionen, häufig keine erkennbaren Auslöser	*Auslöser*	Allergene, Medikamente, häufig keine erkennbaren Auslöser
Schmerzlose, nichtjuckende, scharf begrenzte Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, abdominelle Koliken, keine Urtikaria, Larynxödem	*Symptomatik*	Diffuse Schwellungen meist der Augen- und Mundregion, häufig mit Urtikaria
C1-INH-Aktivität im Plasma vermindert, C1-INH-Konzentration im Plasma erniedrigt (Typ I), Normal (Typ II)	*Labor*	Keine Veränderungen von C1-INH-Aktivität oder -Konzentration
C1-INH-Konzentrat (Berinert® P), Danazol	*Therapie*	Kortikosteroide, Antihistaminika

Mögliche auslösende Faktoren:

HAE-Patienten entwickeln in unregelmäßigen Abständen akut auftretende umschriebene Schwellungen (Angioödeme) an Haut und Schleimhäuten. Häufig sind Gesicht, Hals, Extremitäten, Abdomen, Genitale und Gesäß betroffen.

HAE im Unterschied zu anderen Formen des Angioödems

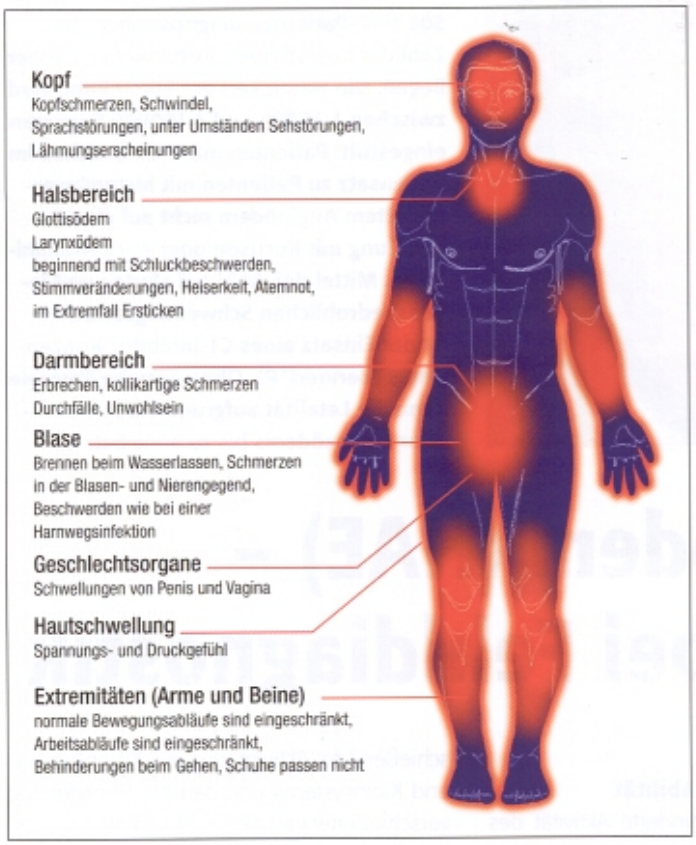
Quelle: B. Schmid, W. Kreuz, Päd (3) 1997, 442-45

PD. Dr. med. Wolfhart Kreuz
Klinikum der Universität Frankfurt, Zentrum für Kinderheilkunde

»Bei Kindern mit HAE ist das C1-INH Konzentrat Mittel der Wahl. Wir konnten bislang eine sehr gute Verträglichkeit feststellen. Im Beobachtungszeitraum 1983–2004 haben wir weder allergische Reaktionen noch Virustransmissionen beobachtet.«

Dr. Inmaculada Martinez-Saguer
Klinikum der Universität Frankfurt, Zentrum für Kinderheilkunde

»Bei Ödemen im Halsbereich ist die sofortige Gabe von C1-Esterase-Inhibitor-Konzentrat in einer Dosierung von 10–30 IE/kg KG erforderlich. Eine Nachdosierung ist möglich und ggf. beim Glottis- bzw. Larynxödem erforderlich. Im Notfall bei Erstickungsgefahr muß eine Intubation oder sogar Koniotomie erfolgen.«



Symptomatik des hereditären Angioödems

Die subepidermalen Ödeme jucken und schmerzen nicht. Sie sind nicht mit Urtikaria assoziiert. Die Schwellungen bilden sich nach 2 bis 5 Tagen spontan zurück. Krampfartige, wiederkehrende Schmerzen des Abdomens können isoliert oder kombiniert mit einzelnen oder mehreren Hautschwellungen auftreten. Als auslösende Faktoren kommen physischer oder psychischer Streß, Manipulation, Verletzungen, virale und bakterielle Infektionen, Änderung des Hormonhaushaltes (Kontrazeptiva, Schwangerschaft) sowie Medikamente und bestimmte Nahrungsmittel in Frage. So kann es beispielsweise beim Schreiben zum Anschwellen der Hand oder nach Zahnbehandlungen zu Schleimhautanschwellungen der Atemwege kommen. Die beschwerdefreien Intervalle können Tage bis Jahre anhalten. Bei der überwiegenden Anzahl der Patienten tritt die Erstmanifestation vor dem 20. Lebensjahr auf.

Familienanamnese richtungweisend

Oft ergibt die Befragung der Patienten, daß mehrere Familienmitglieder unter unerklärlichen Erstickungsanfällen oder Bauchschmerzen leiden oder litten. Eine Laboruntersuchung schafft Klarheit. Bestimmt werden sollten die C1-INH-Aktivität und -Antigen sowie der Komplementfaktor C4 (siehe Tabelle „HAE im Unterschied zu anderen Formen des Angioödems"). Die Untersuchung ist auch bei nicht erkrankten Familienmitgliedern erforderlich. Bei entsprechender Familienanamnese kann sie bereits mit Nabelschnurblut durchgeführt werden.

Prophylaxe und Akuttherapie

Akut behandlungsbedürftig sind Glottis-, Hals- und Gesichtsödeme sowie Schwellungsattacken im Magen-Darmbereich. Hautschwellungen der Extremitäten sind im Allgemeinen nicht behandlungsbedürftig. Im Notfall ist die Therapie der Wahl eine intravenöse Substitution mit C1-INH-Konzentrat (Berinert® P) in einer Dosierung von 10-30 IE/kg KG (bei Kindern ca. 500–1000 IE, bei Erwachsenen 1000–2000 IE). Die Wirkung tritt ca. 20–30 Minuten nach intravenöser C1-INH-Konzentrat Gabe ein. Die Symptome bilden sich bei frühzeitiger Substitutionstherapie innerhalb von wenigen Stunden zurück. C1-INH-Konzentrat wird auch zur Kurzzeitprophylaxe bei geplanten Eingriffen im Mund- und Rachenbereich (Zahnbehandlung, Tonsillektomie etc.) empfohlen. Das Konzentrat wird dann 1–1½ Stunden vorher injiziert.

Zur Langzeitprophylaxe werden bei Erwachsenen Androgenderivate (z.B. Danazol) eingesetzt. Sie stimulieren die C1-INH-Synthese. Unter der Therapie kann es allerdings zu Nebenwirkungen kommen. Beobachtet werden beispielsweise Leberschäden, Leberadenome, Kopfschmerzen, behandlungsbedürftige Depressionen Gewichtszunahme, Libidoverlust und bei Frauen tiefe Stimme, Bartwuchs, Amenorrhoe und Akne. Aus diesem Grund wird die Langzeitprophylaxe nur bei starker Beeinträchtigung empfohlen, beispielsweise wenn die Schleimhautschwellungen überwiegend an den Atemwegen auftreten, die Anfälle öfter als einmal pro Monat auftreten, oder die Teilnahme am Alltag nicht mehr möglich ist. Der Einsatz von Danazol im Kindes- und Jugendalter sowie in der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Bei diesen Patienten kommt alternativ eine Bedarfssubstitution als Langzeittherapie mit C1-INH-Konzentrat in Frage[2].

Literatur:

[1] Kreuz W. et al.: Substitution des C1-Esterase-Inhibitors bei Hereditärem Angioödem, Die gelben Hefte, Jg.XXXVIII, Heft 4 p. 109-119 (1998)

[2] Bork K., Witzke G: Long-term prophylaxis with C1-inhibitor concentrate (C1-INH) in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquiered C1-INH deficiency. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 677-682

Impressum

Verlag Kirchheim + Co GmbH, Kaiserstr. 41, 55116 Mainz, Telefon 06131/96070-0

Redaktion: Elke Engels, Bad Vilbel

Mit freundlicher Unterstützung der Firma Aventis Behring GmbH, Liederbach