

**Fachinformation zu Informationsbrief Nr.: 22/ 2012**

Standort: Sekretariat
Pfad: QM-ZFD / Serviceprozesse / Informationsmanagement /
Laborinformationen

Fachinformation zur Labordiagnostik des hereditären Angioödems (HAE)

Angioödeme sind umschriebene, ein bis sieben Tage dauernde, in variablen Intervallen rezidivierende Ödeme, die sich bevorzugt an Haut, Atemwegen und Gastrointestinaltrakt manifestieren. Das Symptom Angioödem kann diversen Krankheitsentitäten zugeordnet werden, denen differente Pathomechanismen zugrunde liegen. Die exakte, zeitnahe diagnostische Abgrenzung hat entscheidende Bedeutung für die Auswahl der geeigneten Therapie (Antihistaminika, Glucokortikoide und Adrenalin sind bei HAE wirkungslos!) und damit die Prognose des Patienten. Zu unterscheiden sind histaminvermittelte Angioödeme, typischerweise unter dem Erscheinungsbild einer Urtikaria und kininvermittelte Angioödeme, die nie als urtikarielle Reaktion auftreten. Letzteren werden die hereditären Angioödeme vom Typ I bis III (HAE), die erworbenen Angioödeme (AAE), ACE-Hemmer-induzierte Angioödeme und idiopathische Angioödeme zugeordnet.

Das hereditäre Angioödem (HAE)

Die hereditären Angioödeme vom Typ I und II sind durch einen Mangel an C1-INH (Typ I) bzw. ein funktionelles Defizit von C1-INH (Typ II) bedingt. Ihre hohe klinische Relevanz liegt in potentiell lebensbedrohlichen Manifestationen (Zungen-, Glottis-, Larynxödem) begründet. Der C1-INH kontrolliert die spontane Autoaktivierung der ersten Komplementkomponente C1 sowie aktiviertes C1, also die Komplementaktivierung. Infolge C1-INH-Mangels mit konsekutiver Komplementaktivierung ist C4 im Plasma permanent erniedrigt und nur in Ausnahmefällen normal. C1-INH ist daneben für die Inaktivierung des Hauptanteils von Plasmakallikrein und F. XIIa verantwortlich und damit wichtigster Regulator des Kallikrein-Kinin-Systems (Kontaktsystem). Durch ungehemmte Aktivierung dieses Systems wird überschießend Bradykinin gebildet, das zentraler Mediator der erhöhten Gefäßpermeabilität und Ödembildung ist. Beide Krankheitsformen werden autosomal dominant vererbt. Neumutationen sind möglich. In diesen Fällen ist die Familienanamnese leer. Die Episoden treten zumeist spontan auf. Mögliche Trigger sind Trauma, Operationen, wobei Zahnextraktion, TE und Intubation zur Manifestation an den oberen Atemwegen prädisponieren, psychischer Stress und Schwankungen im Östrogenhaushalt (Menstruation, Pille, Schwangerschaft, HRT). Die Symptomatik ist von überragender differentialdiagnostischer Bedeutung: keine Geschlechtsprädisposition, keine Urtikaria, Erythema marginatum als Prodromalerscheinung möglich, meist pralle, hautfarbene oder blasse, nicht juckende, eher schmerzhaftige Schwellungen, bevorzugt im Gesicht an Händen, Füßen sowie im Genitalbereich und/oder Ödembildung in den oberen Atemwegen (Zunge, Glottis, Larynx) und /oder Magen-Darm-Attacken (krampfartige Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Aszites möglich), selten Schwellungen der ableitenden Harnwege. Das selten auftretende HAE vom Typ III folgt einem X-chromosomalen Erbgang und betrifft folglich überwiegend Frauen. Einzelne Kasuistiken männlicher Patienten sind beschrieben. Es liegt eine Mutation am Gen vor, das für F. XII kodiert. Der resultierende Pathomechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt. Wahrscheinlich führt die abnorme Aktivität des Faktors XII ebenfalls zur überschießenden Aktivierung des Kontaktsystems und damit zum Bradykininexzess.

Labordiagnostik:

Die Labordiagnostik bei klinisch begründetem Verdacht auf ein HAE sollte die nachfolgend genannten Parameter umfassen.

- C1-INH-Aktivität im Plasma
- C1-INH-Konzentration im Plasma
- C4 im Plasma

Bei Patienten mit HAE Typ I sind alle drei Parameter erniedrigt. Beweisend für einen C1-INH-Mangel sind Werte unter 50% der Norm für die C1-Aktivität bzw. –konzentration. In Einzelfällen ist C4 normal.

Bei Patienten mit HAE Typ II sind die C1-INH-Aktivität und C4 erniedrigt, die C1-INH-Konzentration ist jedoch normal oder erhöht.

Bei Patienten mit HAE Typ III sind alle drei Parameter normal.

Erworbenes Angioödem (AAE)

Das AAE ist häufig mit einer Grunderkrankung assoziiert. Es wird zwischen Typ I und Typ II unterschieden. Typ I tritt bei benignen und malignen lymphoproliferativen Erkrankungen, bevorzugt der B-Zellreihe auf. Infolge Immunkomplexbildung kommt es zu einem messbaren Abfall von C1q, einem Fragment von C1. Typ II kommt bei Autoimmunerkrankungen vor. Der C1-INH-Mangel kann durch vermehrten Verbrauch infolge extremer Komplementaktivierung (z.B. Lupus erythematoses) oder Bildung von AK gegen C1-INH bedingt sein. Der AK-Nachweis ist wie die Messung von C1q in Speziallaboren möglich.


Zusammenfassung:


Begründen Anamnese, einschließlich Familienanamnese, (Ausnahme: Neumutation) und klinische Symptomatik den Verdacht auf ein HAE, erfolgt eine labormedizinische Stufendiagnostik. Fordern Sie initial bitte die C1-INH-Aktivität und C4 an. Im Fall einer erniedrigten C1-INH-Aktivität erscheint die ergänzende Bestimmung der C1-INH-Konzentration sinnvoll, weil sie zur Differenzierung zwischen HAE Typ I und II sowie AAE beitragen kann. Der Parameter ist ab sofort am Zentrum für Diagnostik verfügbar.

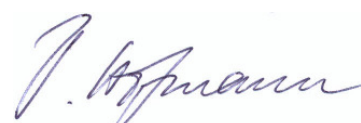
Aufgrund schwankender Komplementwerte im ersten Lebensjahr können für die betreffenden Plasmaparameter erst nach Vollendung dieses Lebenszeitraumes zuverlässige Befunde erhoben werden.

Die Mutationssuche im C1-INH-Gen ist bei eindeutigen klinischen und laborchemischen Befunden unnötig, bei widersprüchlichen Ergebnissen der Plasmauntersuchungen aber dringend indiziert. Zudem trägt die genetische Diagnostik durch Nachweis der Mutation am F.XII-Gen entscheidend zur Diagnose bei Verdacht auf ein HAE Typ III bei, das keine sonstigen laborchemischen Auffälligkeiten bietet.

Diagnose	C4	C1INH-Aktivität %	C1INH-Konzentration g/l	C1q
HAE Typ I	↓	↓	↓	=
HAE Typ II	↓	↓	=	=
HAE Typ III	=	=	=	=
AAE	↓	↓	= / ↓	↓
ACE-Hemmer-/AT1-Blocker-induz. AE	=	=	=	=
Idiopathisches Angioödem	=	=	=	=


R. Schumann
Geschäftsführerin


Dr. med. G. Stamminger
Ärztliche Leiterin


B. Hofmann
AÄ für Labormedizin