

Akutes Abdomen bei hereditärem Angioödem

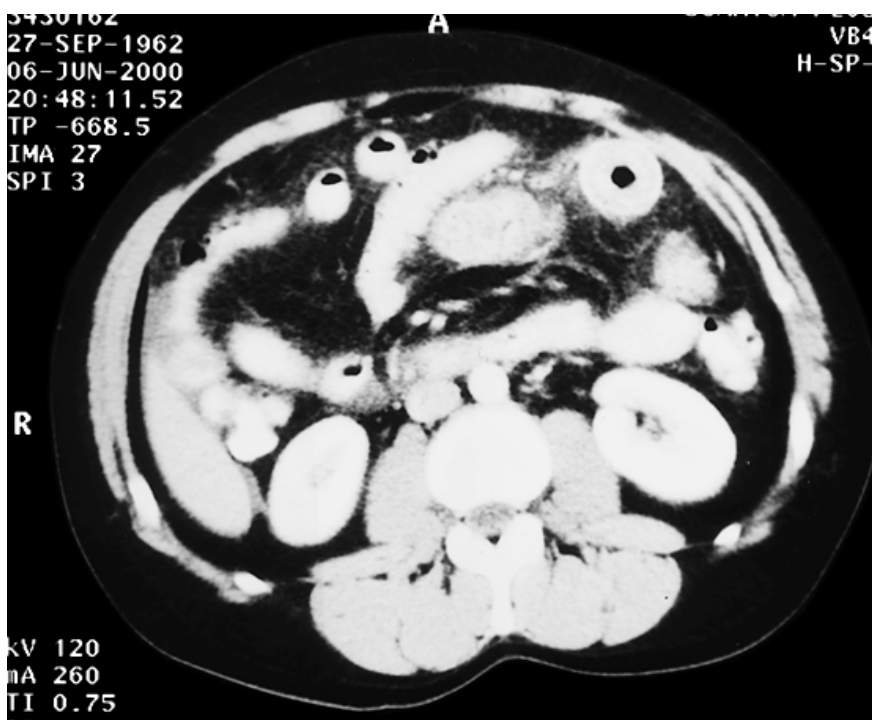
A. Lischer, F. Ziegler, A. Jenny, W. A. Wuillemin

Hämatologische Abteilung,
Medizinische Klinik,
Kantonsspital,
Luzern

Korrespondenz:
PD Dr. Dr. Walter A. Wuillemin
Hämatologie
Kantonsspital Luzern
CH-6000 Luzern 16

walter.wuillemin@KSL.ch

Abbildung 1.
Darmwandverdickung einzelner
Dünndarmschlingen und
Infiltration des umgebenden
mesenterialen Fettgewebes.



Fallbeschreibung

Die notfallmässige Zuweisung des 38jährigen Patienten erfolgte zur Abklärung von akuten krampfartigen Abdominalschmerzen.

Anamnestisch war zu erfahren, dass der Patient bereits seit seinem 12. Lebensjahr in Abständen von Wochen bis Monaten unter akuten kolikartigen Bauchschmerzen gelitten hatte, für welche man keine Erklärung fand und welche jeweils spontan sistierten. Später beobachtete er indolente Weichteilschwellungen an Armen und Beinen, die den Abdominalschmerzen nicht selten zusammen mit einem unspezifischen Unwohlsein vorausgingen. Im Rahmen der abdominalen Beschwerden kam es jeweils zu Nausea und Erbrechen. Auslösende Faktoren konnte der Patient nicht nennen. Allerdings war zu erfahren, dass er im Alter von 29 Jahren wegen einer massiven Ge-

sichtsschwellung im Rahmen eines kieferchirurgischen Kleineingriffs bereits einmal hospitalisiert werden musste, ohne dass damals eine Diagnose gestellt wurde.

Eine 1993 durchgeführte Gastroskopie zeigte eine Antrum-Bulboduodenitis mit spastischem Duodenum. Die im Intervall durchgeführte Abdomensonographie erbrachte Normalbefunde. Da der Patient zeitweise weniger die Weichteilschwellungen als vielmehr ein Taubheitsgefühl beschrieb, wurde er auch fachärztlich neurologisch beurteilt, erneut ohne spezifische Diagnose.

Die **Familienanamnese** war weitgehend unverdächtig: Die Kinder im Alter von 2, 7 und 11 Jahren waren beschwerdefrei. Die Mutter habe unter nicht näher spezifizierbaren «Magenproblemen» gelitten.

Die **klinische Untersuchung** bei Eintritt 8 Stunden nach Einsetzen der Symptomatik war unergiebig: Weichteil- oder einsehbare Schleimhautschwellungen waren anlässlich dieser Episode nicht zu verzeichnen, das Abdomen war bei bereits abnehmender Symptomatik noch leicht diffus druckdolent, die Darmgeräusche spärlich. Der übrige Körperstatus fiel, abgesehen von den Zeichen einer Periarthopathie der Kniegelenke, altersentsprechend aus.

Das **Abdomen-CT** zeigte ödematös verdickte Dünndarmschlingen sowie Aszites perihepatisch, perisplenisch und im kleinen Becken (Abb. 1).

Labormässig fielen rotes und weisses Blutbild sowie Natrium, Kalium, Kreatinin, GPT, alkalische Phosphatase und C-reaktives Protein normal aus. Die C1-Esterase-Inhibitor-Konzentration war mit 0,38 g/L leicht über der Norm (0,22–0,34 g/L), hingegen betrug die photometrisch bestimmte funktionelle Aktivität lediglich 7% der Norm. Komplement-Faktor C3 war normal, C4 deutlich erniedrigt.

Kommentar

Das hereditäre Angioödem (HAE) wird als eine autosomal dominante Krankheit mit irregulärer Penetranz vererbt, wobei nur heterozygote Individuen bekannt sind (geschätzte Häufigkeit 1:10 000 bis 1:150 000, davon 20% Neumutationen). Inzwischen sind über 100 verschiedene Gen-Mutationen auf dem Chromosom 11 bekannt [1], welche entweder zu einem partiellen Mangel an C1-Inhibitor-Protein oder zur Synthese eines fehlerhaften Proteins mit verminderter Aktivität führen. Der C1-Inhibitor ist ein aus 478 Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, welches zu den **Serinproteaseninhibitoren** (sog. **Serpine**) gehört [2]. Seine wichtigste Rolle spielt der C1-Inhibitor in der (hemmenden) Regulation des Komplement-Systems

(klassischer Weg: C1r, C1s) und des Kontaktaktivierung-Systems (Faktor XIIa, Plasma-Kallikrein, Bradykinin-Bildung). Als Ausdruck der C1-Inhibitor-Fehlfunktion wird entsprechend im akuten Schub des HAE ein erhöhter Bradykinin-Spiegel beobachtet. Der C1-Inhibitor spielt aber auch eine wichtige Rolle in anderen Mediatorsystemen wie dem fibrinolytischen System, dem Gerinnungssystem und dem Angiotensin-Renin-System [3]. Seine pathophysiologische Rolle bei der Sepsis und mögliche therapeutische Konsequenzen wurden kürzlich diskutiert [4].

Es werden zwei Krankheitstypen des hereditären Angioödems unterschieden: Der Typ I mit verminderter Synthese von C1-Inhibitor und der Typ II mit normaler C1-Inhibitor-Konzentration, jedoch verminderter Funktion. Klinisch unterscheiden sich die verschiedenen Typen nicht: Klassischerweise kommt es – oft ab der 2. Lebensdekade – zu rezidivierenden Episoden mit schmerzlosen, nicht-juckenden, scharf begrenzten subkutanen Schwellungen von Gesicht und Extremitäten, zu Abdominalkoliken und allenfalls Larynxödem. Eine Urtikaria wird nie beobachtet, jedoch gelegentlich ein Erythema gyratum. Unspezifische Prodromi wie Unwohlsein und Müdigkeit werden beschrieben. Im Rahmen der abdominalen Koliken kann es zu Nausea und Erbrechen, manchmal zu wässrigen Diarrhoen kommen. Die Anfälle sind selbstlimitierend und klingen nach 12–72 Stunden ab. Ohne Prophylaxe oder Therapie starben allerdings bis zu 30% der Patienten an einer laryngealen Asphyxie. Als begünstigende oder auslösende Faktoren werden Stress, Traumen, Eingriffe (insbesondere auch zahnärztliche), Insektenstiche, Nahrungsmittel, Medikamente (ACE-Hemmer), Viren (z.B. EBV) und orale Kontrazeptiva und Menstruation beschrieben. Hingegen wird eine Frequenzabnahme in der zweiten Schwangerschaftshälfte beobachtet. Die Diagnose wird oft mit einer Latenz von Jahren gestellt.

Werden zum Ausschluss anderweitiger Pathologien bildgebende Verfahren eingesetzt, so zeigen sich computertomographisch – wie bei unserem Patienten – freie peritoneale Flüssigkeit, perihepatische Effusionen und eine um-

schriebene Verdickung der Darmschleimhaut. Makroskopisch wurde in einem Fallbericht eine erythematöse und ödematöse Magenschleimhaut gefunden, die sich als Ausdruck des massiven submukösen Ödems in das Magenlumen vorwölbte; histologisch lag ein unspezifisches entzündliches Infiltrat der Lamina propria vor [5]. Diese Befunde wurden auch bei unserem Patienten in der 1993 durchgeführten Gastroskopie erhoben.

Labormässig bestätigte sich bei unserem Patienten ein hereditäres Angioödem Typ II mit einem leicht erhöhten C1-Inhibitor-Antigen-Spiegel, jedoch deutlich verminderter C1-Inhibitor-Aktivität und erniedrigter C4-Konzentration. Angesichts der wahrscheinlich negativen Familienanamnese könnte es sich um eine Neumutation handeln.

Therapeutisch wurde der Patient im Anfall mit 2000 E eines virusinaktivierten C1-Inhibitor-Präparates (Berinert®) i.v. behandelt. Im Falle einer Operation wäre auch eine perioperative Prophylaxe vorzunehmen. Wegen der Anfallsfrequenz und der z.T. starken Symptomatik wurde eine Langzeitprophylaxe mit einem attenuierten Androgen (Danazol®) begonnen (initial 3 × 200 mg pro Tag, nach Wirkungseintritt auf 200 mg täglich zu reduzieren). Die Nebenwirkungen dieser Therapie, v.a. Erhöhung der Leberwerte, Bildung von Lebertumoren, Polyglobulie oder Sehstörungen, müssen im Einzelfall gegen den Benefit abgewogen werden. Falls die Kinder während oder nach der Pubertät Symptome entwickeln, wären sie selbstredend ebenfalls abzuklären.

Schlussfolgerung

Patienten mit hereditärem Angioödem präsentieren sich nicht selten unter dem Bild eines akuten Abdomens. Die Diagnose wird oft verpasst oder mit erheblicher Latenz gestellt. Falls die Beschwerden episodisch auftreten, krampfartigen Charakter haben und insbesondere wenn sie mit Weichteilschwellungen vergesellschaftet sind, muss die Diagnose mittels Bestimmung der C1-Inhibitor-Konzentration und deren Aktivität gesucht werden.

Referenzen

- 1 Winnewisser J, Rossi M, Späth P, Bürgi, H. Type I hereditary angioedema. Variability of clinical presentation and course within two large kindreds. *J Intern Med* 1997;241:39-46.
- 2 Caliezi C, Wuillemin WA, Zeerleder S, Redondo M, Eisele B, Hack CE. C1-esterase inhibitor: an anti-inflammatory agent and its potential use in the treatment of diseases other than hereditary angioedema. *Pharmacological Reviews* 2000;52:91-112.
- 3 Nielsen EW, Johansen HAT, Hogasen K, Wuillemin WA, Hack CE, Mollnes TE. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of angioedema. *Scand J Immunol* 1996; 44:185-92.
- 4 Zeerleder S, Caliezi C, Redondo M, Devay J, Wuillemin WA. Aktivierung der plasmatischen Kaskadensysteme bei Sepsis: Rolle von C1-Inhibitor. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:1410-7.
- 5 Hara T, Shiotani A, Matsunaka H, Yamanishi T, Oka H, Ishiguchi T, Saika A, Itoh H, Nishioka S. HAE with gastrointestinal involvement: endoscopic appearance. *Endoscopy* 1999; 31:322-4.