



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Hereditäres Angioödem Typ 1 und 2 infolge eines C1-Esterase-Inhibitor-Mangels**

Der C1-Esterase-Inhibitor, ein stark glykosiliertes Protein von 478 Aminosäuren Länge, gehört wie  $\alpha$ -1-Antitrypsin oder Antithrombin zur Familie der Serin-Protease-Inhibitoren oder Serpine. Durch Komplexbildung inaktiviert der C1-INH gleich mehrere Proteasen wie C1r und C1s, die Mannan- oder Mannose-bindende Lectin (MBL)-assoziierten Serin-Proteasen (MASPs), Kallikrein, die Gerinnungsfaktoren XIIa und XIa sowie Plasmin und „tissue plasminogen activator“ (tPA). Dadurch beeinflusst dieses Serpin die Komplementaktivierung, das Gerinnungssystem und die Fibrinolyse.

Ein Mangel an C1-Esterase-Inhibitor führt zum hereditären Angioödem (HAE), das durch episodische Ödeme des Gesichts, der Luftwege, des Magen-Darm-Trakts, der Genitale oder der Extremitäten gekennzeichnet ist, die gewöhnlich im Schulalter beginnen. Dabei kann die viszerale Symptomatik mit krampfartigen abdominellen Schmerzen, Erbrechen und Durchfall isoliert auftreten, so dass etwa ein Drittel aller Patienten vor Diagnosestellung unnötigerweise operiert worden ist. Die meisten Betroffenen können eine kommende Attacke vorhersagen. Diese kann sich durch Stimmungsschwankungen, Angst oder Erschöpfung ankündigen. Auslöser sind zum Beispiel hormonelle Faktoren, Traumen oder emotionaler Stress.

Ursache der Ödeme ist eine vaskuläre Permeabilitätssteigerung mit konsekutiver Extravasation des Plasmas in tiefere Wandschichten als Folge lokal wirkender vasoaktiver Peptide (insbesondere des Bradykinin), deren Bildung durch den Funktionsverlust des C1-INH nicht kontrolliert werden kann. Folge ist ein in der Regel nicht erythematöses, nicht Quaddeln bildendes und nicht juckendes, schlecht abgegrenztes Ödem, das sich durch die Gabe von Antihistaminika oder Kortikosteroiden nicht beeinflussen lässt und innerhalb von zwei bis fünf Tagen spontan wieder abklingt. Eine falsche Diagnose und Therapie, insbesondere des Larynxödems, führt noch immer zu einer hohen Mortalität der Betroffenen. Man schätzt, dass in der Vergangenheit etwa 25 bis 30 % aller HAE-Patienten an einem Larynxödem verstorben sind.

Das mit einer geschätzten Frequenz von 1:50.000 seltene hereditäre Angioödem wird autosomal dominant vererbt. Dabei werden der HAE-Typ 1 (ca. 80-85 %) und der HAE-Typ 2 (ca. 15-20 %) voneinander unterschieden. Beim Typ 1 wird von einem Allel ein normales Protein synthetisiert, während das zweite infolge einer Deletion, Insertion oder Stop-Kodon-Mutation nicht exprimiert wird. Folge ist eine insgesamt verminderte Synthese des C1-Esterase-Inhibitors. Beim Typ 2 sind die C1-INH-Serumspiegel dagegen normal oder sogar erhöht. In diesem Falle wird von dem defekten Allel als Folge eines Aminosäure-Austausches ein dysfunktionelles Protein synthetisiert. Klinisch lassen sich diese beiden Typen jedoch nicht unterscheiden, da in beiden Fällen die C1-Esterase-Inhibitor-Funktion auf 5-30 % der Normwerte reduziert ist. Auch die C4-Spiegel sind erniedrigt, die C3-Konzentrationen dagegen normal.

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

**Methode:** In einer Stufendiagnostik werden zunächst die Exons 6-8, im negativen Fall die Exons 3-5 und in der dritten Stufe die Exons 1 und 2 des SERPING1-Gens auf Chromosom 11q12 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation nachweisbar, wird in einem weiteren Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um Deletionen und Duplikationen im Bereich des SERPING1-Genlokus zu detektieren, die in ungefähr 20 % aller Fälle die Ursache eines hereditären Angioödems sind.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen