

Gennemgang af en ny type hereditært angioødem med normal komplement C1-inhibitor

Maria Bach Okholm-Hansen¹, Anna Hillert Winther², Christina Fagerberg³, Marianne Antonius Jakobsen⁴ & Anette Bygum²

STATUSARTIKEL

1) Det Sundhedsvidenskabelige Institut, Syddansk Universitet, Odense

2) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

3) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

4) Klinisk Immunologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V06170468

Hereditært angioødem (HAE) er en sjælden, arvelig sygdom, der er karakteriseret ved lokaliserede, anfaldsvise hævelser af hud og slimhinder. De to klassiske typer af HAE skyldes kvantitativ (HAE type I) eller kvalitativ (HAE type II) mangel på komplement C1-inhibitor (C1-INH) og betegnes tilsammen C1-INH-HAE. Den til grundliggende årsag er forskellige mutationer i *SERPING1*.

I 2000 blev en ny variant af HAE beskrevet, hvor patienterne havde arveligt angioødem med samme kliniske fremtræden som hos patienter med C1-INH-HAE, men hvor den biokemiske udredning overraskende viste normal C1-INH [1, 2] (**Figur 1**). Dette sygdomsbillede blev initialt beskrevet som HAE type III, men er siden navngivet HAE med normal C1-INH (nC1-INH-HAE) [10]. Ved alle former for HAE gælder det, at sygdommen kan vise sig i form af alvorlige angioødemer, som i værste fald kan være fatale, hvis de ikke diagnosticeres og behandles korrekt.

Vi ønsker med denne artikel at gennemgå de kliniske symptomer, differentialdiagnoser, mulige årsager til og behandling af nC1-INH-HAE, som ikke tidligere har været omtalt selvstændigt i Ugeskrift for Læger.

KLINIK

De forskellige typer HAE viser sig ved lokaliserede, anfaldsvise hævelser af hud og slimhinder (**Figur 2**), herunder abdominalt ødem, som til forveksling kan ligne akut abdomen eller larynxødem, der kan føre til ob-

struktion af luftvejene [11-13]. Anfaldene er selvlimiterende efter 24 timer eller mere, og der er ingen eller minimal behandlingseffekt af antihistaminer, glukokortikoider eller adrenalin. Larynxødem kan have et dødeligt udfald, og selv med hurtig lægeindsats kan der opstå irreversible cerebrale skader. For nylig er der beskrevet tilfælde af kortikal blindhed og tetraspasticitet efter hypoksisk hjerneskade sekundært til luftvejsobstruktion hos to yngre patienter med nC1-INH-HAE [12]. Der er i litteraturen flere beskrivelser af dødsfald betinget af øvre luftvejsobstruktion hos patienter med nC1-INH-HAE og i en caseserie med 138 patienter var der fire dødsfald [13].

Debutalderen for nC1-INH-HAE er oftest 20-30 år i modsætning til C1-INH-HAE, som typisk debuterer i barnealderen eller i puberteten [13, 14]. Der synes også at være en overvægt af hævelser i hoved-halsområdet blandt patienter med nC1-INH-HAE, og patientgruppen har generelt færre anfald end patienter med C1-INH-HAE. Der kan være prodromer med alment ubehag og lokale fornemmelser, som tyder på, at et anfald er på vej, men erythema marginatum er endnu ikke beskrevet.

nC1-INH-HAE nedarves autosomt dominant med nedsat penetrans (**Figur 3**) og viser sig oftest hos kvinder. Karakteristisk er også forværring af symptomerne med hyppigere og/eller sværere anfald, når patienterne eksponeres for eksogent eller endogent østrogen i form af p-piller, hormonsubstitutionsbehandling eller gravi-

HOVEDBUDSKABER

Før 2000 kendte man kun til hereditært angioødem (HAE) med lavt funktionelt komplement C1-inhibitor, og man inddelte det i to subtyper på baggrund af komplement C1-inhibitor defekten:

- ▶ HAE med kvantitativ defekt i komplement C1-inhibitor, HAE type 1.
- ▶ HAE med kvalitativ defekt i komplement C1-inhibitor, HAE type 2.

En ny form for HAE med normale koncentrationer af komplement C1-inhibitor er blevet beskrevet og inddeles i fire grupper:

- ▶ HAE med normal komplement C1-inhibitor med kendt genmutation i F12, F12-HAE.

- ▶ HAE med normal komplement C1-inhibitor med kendt genmutation i *PLG*, PLG-HAE.

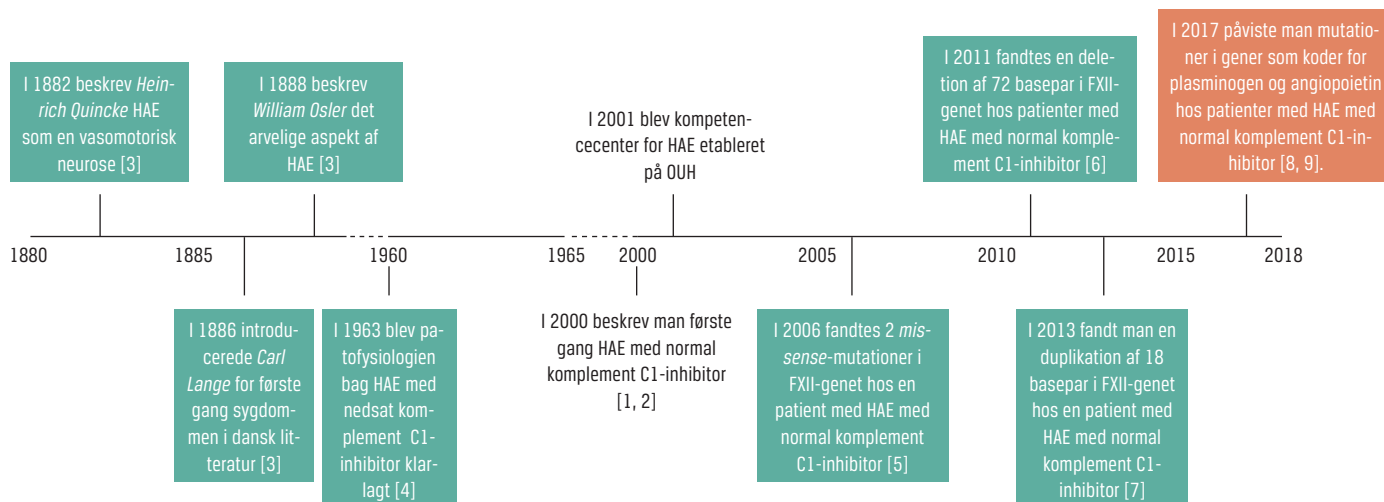
- ▶ HAE med normal komplement C1-inhibitor med kendt genmutation i *ANGPT1*, ANGPT1-HAE.

- ▶ HAE med normal komplement C1-inhibitor uden kendt genmutation, U-HAE.

De nye former for HAE er underdiagnosticerede i Danmark, og der er behov for mere opmærksomhed på sygdommen for at få denne patientgruppe diagnosticeret, behandlet og vejledt.

 **FIGUR 1**

Historisk tidslinje over arveligt angioødem.



FXII = koagulationsfaktor XII; HAE = arveligt angioødem; OUH = Odense Universitetshospital.

ditet [15]. Lignende er observeret ved brug af angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitorbehandling.

Hævelser kan udløses af emotionelt stress, traumer, medicinske procedurer såsom intubation og gastroskopi samt kirurgi, herunder tandkirurgiske indgreb [16]. Man skal således være opmærksom på dette og tage stilling til evt. behov for korttidsprofylaktisk behandling [17].

DIFFERENTIALDIAGNOSER

De vigtigste differentialdiagnoser er andre typer angioødem, f.eks. allergisk, medikamentelt, idiopatisk eller angioødem associeret med erhvervet C1-INH-mangel [18]. Det er svært klinisk at adskille de arvelige angioødemer fra andre typer af angioødem, og ved udredningen skal alle typer overvejes [19]. De allergiske former for angioødem er histaminmedierede og diagnosticeres typisk ved tilstedeværelse af urticaria og behandlingseffekt af antihistamin, glukokortikoid og evt. adrenalin. De er ofte mildere og selvlimiterende og inddeles efter varighed i akut og kronisk angioødem med en grænse på seks uger. Gastrointestinale anfald kan forveksles med andre årsager til akut abdomen [20].

GENETIK

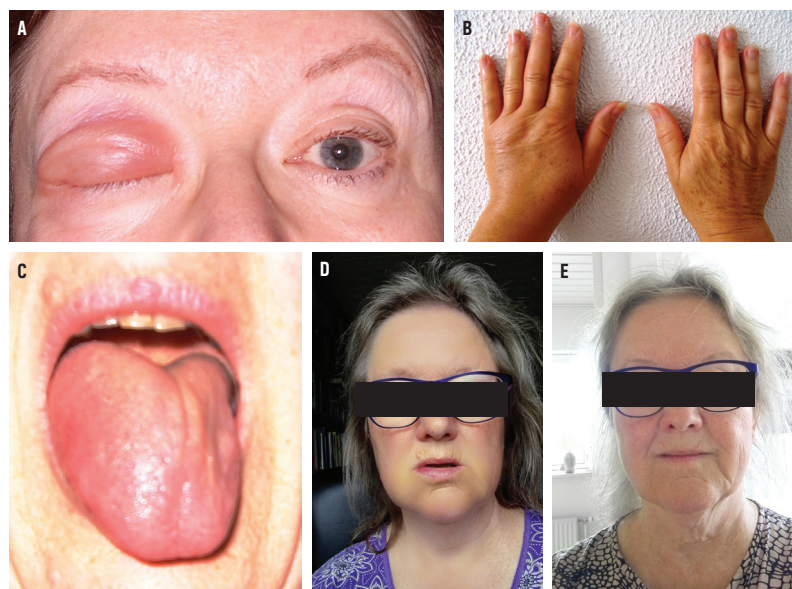
Til trods for at der er blevet forsket meget for at finde den genetiske årsag til nC1-INH-HAE, er der fortsat en stor andel af patienterne, hos hvem man ikke har kunnet påvise mutationer. Hos 20-25% af patienter med nC1-INH-HAE er der fundet sygdomsfremkaldende mutationer i *F12*, som koder for koagulationsfaktor XII (FXII) [21]. Indtil videre er der kun rapporteret om fire

forskellige heterozygote mutationer i *F12* associeret til nC1-INH-HAE [5-7]. I år har man også publiceret mutationer i gener, som koder for henholdsvis plasminogen og angiotensin-1 [8, 9]. Prævalensen af disse subtyper er endnu ukendt.

De beskrevne sygdomsenheder betegnes henholdsvis F12-HAE, PLG-HAE og ANGPT1-HAE, mens nC1-

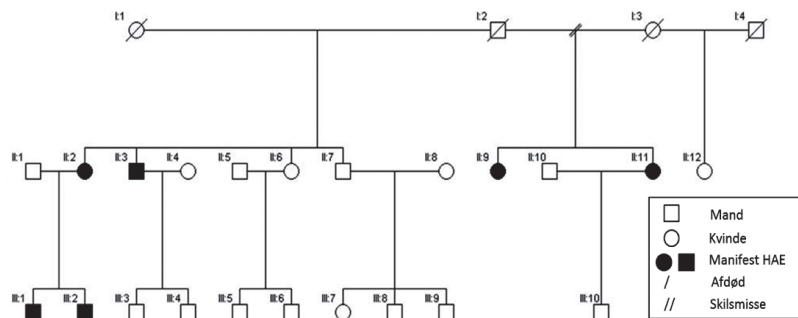
 **FIGUR 2**

Manifestation af arveligt angioødem (HAE). **A.** Angioødem omkring højre øje. **B.** Angioødem af venstre hånd. **C.** Angioødem af tunge, mest udtalt på højre side. **D + E.** Patient med HAE henholdsvis under og efter angioødem i ansigtet. Hudfurer og rynker mindses under anfald.



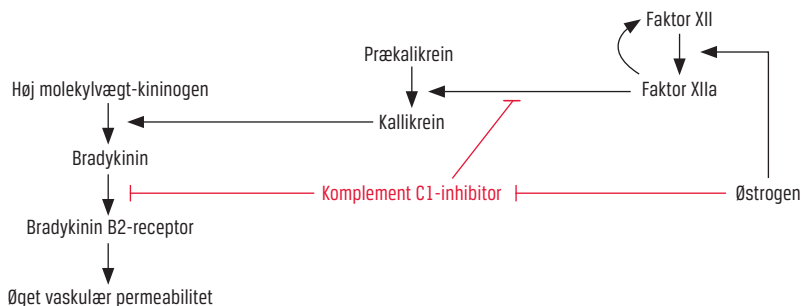
FIGUR 3

Stamtræ over en dansk familie med hereditært angioødem (HAE) med normal komplement C1-inhibitor. Arvegangen for HAE er autosomal dominant med nedsat penetrans.



FIGUR 4

Patofysiologien ved hereditært angioødem.



INH-HAE uden kendt genetisk årsag betegnes U-HAE [10].

DIAGNOSTIK

HAE er en klinisk diagnose [22]. En anamnese med gentagne, ofte svære monosymptomatiske angioødemer uden ledsagende urticaria og uden effekt af traditionel antiallergisk behandling bør føre til undersøgelse for C1-INH-mangel (Tabel 1). Hvis der ydermere er familiær forekomst af angioødem, bestyrkes den kliniske mistanke. Ved komplementanalyse måles C1-INH-aktivitet, C1-INH-koncentration (antigen) og eventuelt C4-koncentration [23]. Ved fund af normale eller kun let nedsatte værdier bør nC1-INH-HAE overvejes, og genetisk undersøgelse af *F12*, *PLG* og *ANGPT1* bør foretages på en specialafdeling [24].

PATOFYSIOLOGI

Patofysiologien bag nC1-INH-HAE er endnu ikke fuldt klarlagt, men lidelsen formodes at være bradykininmedieret på samme måde som C1-INH-HAE [25]. Anfaldene ved nC1-INH-HAE varer som bradykininmedierede angioødemer typisk flere dage og kan føre til larynxødem eller voldsomme symptomer fra mave-

tarm-kanalen. Tilstanden responderer ikke på antiallergisk medicin, men patienterne har ofte effekt af medikamenter, der anvendes til behandling af C1-INH-HAE. Den kliniske fremtræden og behandlingsresponsen bestyrker mistanken om, at angioødem ved nC1-INH-HAE er relateret til bradykininfrigivelse. For FXII-HAE er det påvist, at muteret FXII har defekt glykosylering, hvilket øger autoaktivering og fører til øget aktivering af kallikrein-kinin-systemet [26]. Det er for nylig påvist, at muteret FXII har nye sites, som er følsomme over for enzymatisk spaltning af plasmin og ikke hæmmes af C1-INH, hvorfor der dannes en øget mængde bradykinin [27]. Østrogen kan forværre tilstanden, formentlig ved at øge transkriptionen af FXII, som igen medvirker til øget bradykininfrigivelse [28] (Figur 4). Ved mutation i genet, som koder for angiotensin, påvirkes vasopermeabiliteten, mens mutation i plasminogen aktiverer kallikrein-kinin-systemet, som ultimativt frisætter bradykinin.

BEHANDLING

Antihistaminer, kortikosteroider og adrenalin har ingen effekt på nC1-INH-HAE. I flere mindre studier og kasuistiske meddelelser har man påvist en effekt af forebyggelse og akut behandling med medikamenter, der er beregnet til C1-INH-HAE. Det drejer sig om svækkede androgener, tranexamsyre og gestagener til profylakse [15, 28, 29]. Til anfald kan anvendes bradykininreceptor-2-antagonist i form af icatibant eller C1-INH-koncentrat, hvoraf sidstnævnte også kan anvendes til profylakse [19, 30]. Behandlingen følger således behandlingsalgoritmen for C1-INH-HAE. Evt. igangværende behandling med ACE-inhibitor, p-piller eller hormonal substitutionsbehandling skal seponeres, hvilket kan reducere eller eliminere anfald.

DISKUSSION

En ny variant af HAE, nC1-INH-HAE, er beskrevet, hvor familiær forekomst af monosymptomatiske, ofte alvor-

TABEL 1

Diagnosen hereditært angioødem med normal komplement C1-inhibitor bør kun stilles, hvis patienten opfylder følgende kriterier.

En anamnese med gentagne angioødemer uden samtidig urticaria eller brug af medicin, der kan udløse angioødem
Dokumenteret normalt eller kun let nedsat niveau for alle flg.
Komplement C4
Komplement C1-inhibitor-koncentration
Komplement C1-inhibitor-aktivitet
Har opfyldt 1 af flg. kriterier
<i>F12</i> , <i>ANGPT1</i> - eller <i>PLG</i> -mutation
Positiv familiehistorie med HAE og dokumenteret manglende effekt af højdosisantihistaminbehandling

lige angioødemer er central i diagnostikken, og diagnosen foreløbig kun kan bekræftes genetisk hos et mindretal. Litteraturen er indtil videre baseret på kasuistikker, caseserier og konsensusrapporter. Der er behov for yderligere forskning i nC1-INH-HAE, således at man kan opnå bedre forståelse af genetik og patofysiologi samt diagnostik og behandlingsmuligheder.

Sygdommen er sjælden, men meget tyder på, at tilstanden er underdiagnosticeret, idet patienterne ofte først diagnosticeres mange år efter symptomdebut.

At leve med sygdommen kan i sig selv være belastende, men at leve med sygdommen uden en diagnostisk afklaring kan være invaliderende og potentielt livstruende. Mortaliteten kan reduceres markant eller helt elimineres, hvis adækvat behandling og information gives til patienten, hvorfor korrekt diagnostik er central.

Man bør derfor ved gentagne monosymptomatiske angioødemer uden årsagsforklaring have nC1-INH-HAE in mente. Denne patientgruppe skal vurderes og behandles i et specialistcenter for HAE, idet sygdommen er sjælden og behandlingen udfordrende. Særlig fortolkning af komplementanalyser kan være udfordrende, idet de præanalytiske og analytiske usikkerheder er vigtige at kende. Som udgangspunkt bør patienterne derfor henvises til en regional specialafdeling, der efter behov kan henvise til kompetencecenteret på Odense Universitetshospital.

SUMMARY

Maria Bach Okholm-Hansen, Anna Hillert Winther, Christina Fagerberg Marianne Antonius Jakobsen & Anette Bygum:

Review of a new subtype of hereditary angio-oedema with normal complement C1-inhibitor
Ugeskr Læger 2018;180:V06170468

Hereditary angio-oedema (HAE) is a rare, potentially fatal disease characterized by recurrent swelling of skin and mucosa. Besides HAE with quantitative (type I) or qualitative (type II) deficiency of complement C1-inhibitor (C1-INH), a new subtype of HAE is now described with normal levels of C1-INH. This subtype is possibly underdiagnosed, and a treatment regimen and general knowledge about the condition is still in its infancy. The purpose of this article is to inform Danish doctors about the disease to identify more Danish patients.

KORRESPONDANCE: Anette Bygum. E-mail: anette.bygum@rsyd.dk

ANTAGET: 27. juli 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. februar 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Bork K, Barnstedt SE, Koch P et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet* 2000;356:213-7.
- Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allerg Clin Immunol* 2000;106:546-50.
- Bygum A. Hereditary and acquired angioedema in Denmark. *Forum Nord Derm Ven* 2014;18(suppl 17):9.
- Donaldson VH, Rosen FS. Hereditary angioneurotic edema: a clinical survey. *Pediatrics* 1966;37:1017-27.
- Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;343:1286-9.
- Bork K, Wulff K, Meinke P et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol* 2011;141:31-5.
- Kiss N, Barabas E, Varnai K et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol* 2013;149:142-5.
- Bafunno V, Firinu D, D'apolito M et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allerg Clin Immunol* 8. jun 2017 (e-pub ahead of print).
- Bork K, Wulff K, Steinmüller L et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy* 10. aug 2017 (e-pub ahead of print).
- Cicardi M, Aberer W, Banerji A et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-16.
- Bork K, Wulff K, Witzke G et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy* 2015;70:1004-12.
- Bork K, Brehler R, Witzke G et al. Blindness, tetraspasticity, and other signs of irreversible brain damage in hereditary angioedema. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2017;118:520-1.
- Bork K, Gul D, Hardt J et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical symptoms and course. *Am J Med* 2007;120:987-92.
- Bjorkander J, Bygum A, Nielsen EW. Hereditært angioødem – svar sygdom med nye terapialternativ. *Lakartidningen* 2012;109:99-103.
- Bork K, Wulff K, Witzke G et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy* 2017;72:320-4.
- Serrano C, Guiliarte M, Tella R et al. Oestrogen-dependent hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor: description of six new cases and review of pathogenic mechanisms and treatment. *Allergy* 2008;63:735-41.
- Marcos C, Lopez Lera A, Varela S et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2012;109:195-200.
- Bork K. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Immunol Allerg Clin North Am* 2013;33:457-70.
- Aabom AL, Palarasah Y, Bygum A. Flere nye behandlingsmuligheder ved hereditært angioødem. *Ugeskr Læger* 2012;174:1894-8.
- Bygum A, Zachariae H, Dyerberg J et al. Hereditært angioødem. *Ugeskr Læger* 2004;166:362-6.
- Bork K, Wulff K, Hardt J et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allerg Clin Immunol* 2009;124:129-34.
- Kaplan A. Type III hereditary angioedema: defined, but not understood. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2012;109:153-4.
- Bowen T, Cicardi M, Farkas H et al. 2010 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allerg Asthma Clin Immunol* 2010;6:24.
- Zuraw BL, Bork K, Binkley KE et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allerg Asthma Proceed* 2012;33(suppl 1):S145-S156.
- Kaplan AP, Joseph K. The bradykinin-forming cascade and its role in hereditary angioedema. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2010;104:193-204.
- Bjorkqvist J, de Maat S, Lewandrowski U et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J Clin Invest* 2015;125:3132-46.
- de Maat S, Bjorkqvist J, Suffritti C et al. Plasmin is a natural trigger for bradykinin production in patients with hereditary angioedema with factor XII mutations. *J Allerg Clin Immunol* 2016;138:1414-23.
- Pinero-Saavedra M, Gonzalez-Quevedo T, Saenz de San Pedro B et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2016;117:520-6.
- Herrmann G, Schneider L, Krieg T et al. Efficacy of danazol treatment in a patient with the new variant of hereditary angio-oedema (HAE III). *Br J Dermatol* 2004;150:157-8.
- Vitrat-Hincky V, Gompel A, Dumestre-Perard C et al. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy* 2010;65:1331-6.