

## Aanvallen van angio-oedeem bij kinderen door C1-esteraseremmerdeficiëntie

M.A.C.Hemels, S.P.M.Geelen, M.O.Hoekstra en Y.Meijer

Bij een jongen van 6 jaar en een meisje van 3,5 jaar, die onbegrepen aanvallen van angio-oedeem zonder urticaria hadden, werd een verlaagde C1-esteraseremmeractiviteit gevonden. Het meisje had een positieve familieanamnese en een autosomaal dominante overerving, bij de jongen was de familieanamnese negatief. C1-esteraseremmerdeficiëntie is een zeldzame, maar ernstige aandoening, met als belangrijkste fatale complicatie larynxoedeem met overlijden door verstikking. De aanvallen treden meestal spontaan op en verdwijnen na 48-72 h; tussendoor zijn de patiënten klachtenvrij. Bij een acute aanval met risico op larynxoedeem is behandeling met C1-esteraseremmerconcentraat aangewezen. Als onderhoudsbehandeling kan tranexaminezuur overwogen worden bij kinderen met meer dan 1 ernstige aanval per maand. Beide beschreven patiënten kregen geen onderhoudsbehandeling.

Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:631-4

Aanvallen van angio-oedeem met urticaria komen veel voor: 10-20% van alle mensen heeft er tijdens het leven 1 of meer malen last van. Virale infecties, voedingsmiddelen en medicatie zijn hierbij de meest voorkomende uitlokkende factoren.<sup>1</sup> Aanvallen van angio-oedeem zonder urticaria treden daarentegen veel minder vaak op. De differentiaaldiagnose van dit laatste type aanvallen omvat 2 aandoeningen, namelijk een C1-esteraseremmerdeficiëntie, beter bekend als hereditair angio-oedeem, en allergisch angio-oedeem, bijvoorbeeld door een pinda-allergie. Ondanks deze korte differentiaaldiagnose wordt de diagnose 'C1-esteraseremmerdeficiëntie', als er geen positieve familieanamnese is, vaak niet of te laat gesteld.<sup>2</sup> C1-esteraseremmerdeficiëntie is een zeldzame, maar ernstige aandoening. De frequentie van de aangeboren vorm wordt geschat op 1:10.000 tot 1:50.000.<sup>3</sup> In Nederland zijn ongeveer 1000 patiënten bekend met een C1-esteraseremmerdeficiëntie. Het grootste risico is larynxoedeem met overlijden door verstikking.

In dit artikel beschrijven wij 2 casussen en gaan wij in op diagnostiek en therapie van deze aandoening.

### ZIEKTEGESCHIEDENISSEN

Patiënt A was een 6-jarige jongen bekend wegens eczeem en koemelkallergie. Eerder had hij een urologische operatie ondergaan vanwege een acute zwelling van het scrotum, destijds geduid als een hydrocele. Patiënt werd gezien op de

polikliniek Kinderallergologie voor een second opinion vanwege onbegrepen aanvallen van angio-oedeem zonder urticaria. Hij had in 2 jaar tijd 4 maal een aanval van oedeem in het gelaat gehad, die binnen 24 h toenam en dan langzaam weer verdween. Er was geen uitlokkende factor bekend. De eerste 2 aanvallen reageerden goed op toediening van antihistaminica en corticosteroiden, bij de laatste 2 was dit niet het geval. Tussen de aanvallen door was patiënt geheel klachtenvrij. De familieanamnese was positief voor astma en hooikoorts, maar er waren geen andere personen met aanvallen van angio-oedeem.

Het lichamenlijk onderzoek bracht geen afwijkingen aan het licht. Meegebrachte foto's van het ziektebeeld tijdens een aanval lieten een fors gezwollen gelaat zien (figuur). Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een allergische reactie en een C1-esteraseremmerdeficiëntie. Aanvullende diagnostiek toonde een niet-afwijkende concentratie van de complementfactoren C3 en C1q en een niet-afwijkende AP50-testuitslag (hemolytische activiteit van de alternatieve route). De CH50-uitslag (hemolytische activiteit van de klassieke route) was verlaagd: 29% (referentiewaarde: 75-125), evenals de concentratie complementfactor C4: 0,05 g/l (referentiewaarde: 0,10-0,47). De C1-esteraseremmeractiviteit was duidelijk verlaagd: < 0,050 U/ml (referentiewaarde: 0,76-1,33). Hiermee werd de diagnose 'C1-esteraseremmerdeficiëntie' bevestigd. Bij de laatste follow-up was patiënt aanvalsvrij zonder onderhoudsmedicatie.

Patiënt B was een meisje van 3,5 jaar oud met in de voorgeschiedenis een licht eczeem. Zij werd gezien op de polikliniek Kindergeneeskunde vanwege het vermoeden van een C1-esteraseremmerdeficiëntie. Haar vader, opa, oom en tante waren bekend wegens een familiale C1-esteraseremmerdeficiëntie. De vader was kort tevoren overleden aan

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht.

Mw.M.A.C.Hemels, assistent-geneeskundige; mw.dr.S.P.M.Geelen, kinderarts-infectioloog; hr.dr.M.O.Hoekstra, kinderarts-pulmonoloog; mw.Y.Meijer, kinderarts.

Correspondentieadres: mw.M.A.C.Hemels, Nepveulaan 23, 3705 LA Zeist.



Foto van patiënt A (a) tijdens een aanval en (b) buiten de aanvallen om (afgedrukt met toestemming van belanghebbenden).

larynxoedeem als complicatie van een ernstige aanval. Patiënte had zelf 3 maal een aanval gehad van pijnlijke, opgezette handen en voeten zonder dat er een uitlokkende factor was aan te wijzen. Urticaria was niet waargenomen. Naast deze klachten had patiënte ook regelmatig onbegrepen buikpijnaanvallen. Tussen de aanvallen door was zij klachtenvrij.

Het lichamelijk onderzoek leverde geen bijzonderheden op. Bij patiënte werden niet-afwijkende concentraties van de complementfactoren C3 en C1q gevonden en een niet-afwijkende uitslag van de CH50-test. De C4-waarde was 0,04 g/l en de C1-esteraseremmeractiviteit 0,16 (beide verlaagd). Hiermee werd de diagnose 'C1-esteraseremmerdeficiëntie' bevestigd. In de loop van de tijd had patiënte regelmatig aanvallen, waarvoor zij tranexaminezuur oraal kreeg en tijdens ernstige aanvallen werd ook synthetische C1-esteraseremmer intraveneus toegediend. Patiënte gebruikte nooit onderhoudsmedicatie en bij de laatste follow-up kwamen de aanvallen minder frequent voor.

#### BESCHOUWING

C1-esteraseremmerdeficiëntie is een zeldzame, maar potentieel fataal verlopende ziekte.<sup>4</sup> De aandoening kent een aangeboren en een verworven vorm. Bij kinderen wordt vooral de aangeboren vorm gezien, die het gevolg is van een autosomaal dominante overerving, dan wel van een nieuwe mutatie van een defect gen op chromosoom 11. Bij 25% van de patiënten betreft het een dergelijke nieuwe mutatie.<sup>5</sup>

Binnen de aangeboren vorm van C1-esteraseremmerdeficiëntie worden 3 typen onderscheiden: type 1 met een

absoluut tekort aan C1-esteraseremmereiwit en type 2 en 3 met een disfunctioneel eiwit. Het laatste type is oestrogeenafhankelijk en komt uitsluitend bij vrouwen voor vanaf de puberteit of de adolescentie.<sup>5, 6</sup>

Daarnaast is er de verworven vorm, die voorkomt bij maligniteiten, auto-immuunziekten en medicijngebruik.<sup>7, 8</sup> Omdat deze vorm en type 3 van de aangeboren vormen bij kinderen nauwelijks voorkomen, laten wij die hier buiten beschouwing.

**Klinisch beeld.** De mediane leeftijd waarop bij een C1-esteraseremmerdeficiëntie de eerste symptomen optreden, is 5,9 jaar, met uiterste waarden van 2,5-12 jaar.<sup>2</sup> Het is tot op heden onduidelijk waarom de eerste symptomen pas op deze leeftijd optreden, terwijl het een aangeboren aandoening betreft. De aanvallen bestaan uit niet-jeukend oedeem zonder urticaria, die de eerste 24 h verergeren en na 48-72 h verdwijnen. Tussendoor zijn de patiënten klachtenvrij.<sup>7</sup> De ernst en frequentie van deze aanvallen zijn zeer variabel; meestal is er een verergering tijdens de puberteit.<sup>2</sup> De aanvallen treden meestal spontaan op. Mogelijke uitlokkende factoren zijn: trauma, waaronder chirurgische of tandheelkundige ingrepen, psychische stress, menstruatie of infectie.<sup>7</sup> Daarnaast is van een aantal medicamenten bekend dat ze de oedeemaanvallen kunnen uitlokken. De belangrijkste zijn angiotensineconverteerend-enzymremmers, oestrogeen- en anti-androgeenpreparaten, angiotensine-2-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen en fibrinolytica.<sup>6</sup> Het gebruik van deze medicamenten dienen patiënten dan ook te vermijden. De aanvallen betreffen meestal het gelaat en de extremiteiten, maar ook de romp, de larynx, de buik en het urogenitaal apparaat kunnen aangedaan zijn.<sup>7</sup>

Patiënt A was op jonge leeftijd geopereerd aan een acute zwelling van het scrotum, destijds geduid als hydrocele. Achteraf is dit mogelijk een aanval van angio-oedeem geweest. Patiënt B had veel last van perioden met buikpijn, die mogelijk samenhangen met haar ziekte. Een aanval van oedeem van het darmslijmvlies kan zelfs het beeld van een acute buik geven. Echografisch onderzoek van de buik laat dan veelal oedeem van de darmwand en eventueel ascites zien, waarmee men meestal een goed onderscheid kan maken met andere, bijvoorbeeld chirurgische oorzaken van een acute buik.<sup>2</sup> Het meest gevreesde verschijnsel is echter larynxoedeem, dat dodelijk kan verlopen, zoals bij de vader van patiënt B het geval was.<sup>4</sup>

**Diagnostiek.** Het C1-esteraseremmende eiwit heeft verschillende functies. Een daarvan is remming van de activatie van de complementfactor C1 en van de activatie van C1r en C1s in de klassieke route van het complement-systeem.<sup>9</sup> Dit is van belang voor de diagnostiek. Bij de aangeboren vorm toont het laboratoriumonderzoek een verlaagde concentratie van C4 en meestal ook een verlaagde CH50-uitslag als teken van complementverbruik door ongeremde activering van de klassieke complementroute. Verder is er een verlaagde of afwezige C1-esteraseremmeractiviteit. Voor de bepaling hiervan wordt gebruikgemaakt van een enzymatische methode, waarbij de C1-esteraseremmeractiviteit van de patiënt wordt vergeleken met die van niet-afwijkend plasma. Deze bepaling vindt plaats bij het Centraal Laboratorium van de Bloedtransfusiedienst (Sanquin) te Amsterdam. Dit onderzoek dient men uitsluitend aan te vragen bij sterke klinische aanwijzingen of bij afwijkende C4- of CH50-waarden.

De C1q-waarde wordt bepaald om de aangeboren vorm, waarbij die waarde niet-afwijkend is, te onderscheiden van de verworven vorm van de C1-esteraseremmerdeficiëntie, waarbij de C1q-concentratie verlaagd is.<sup>7</sup>

Wanneer de diagnose 'C1-esteraseremmerdeficiëntie' gesteld is, is erfelijkheidsonderzoek aangewezen. Het is mogelijk om het defecte gen op chromosoom 11 aan te tonen en aan de hand van het genetisch materiaal van de ouders kan dan bepaald worden of het om een autosomaal dominante overerving gaat of om een nieuwe mutatie.<sup>5</sup> Dit is van belang voor de eventuele nog asymptomatische aangedane familieleden en later voor het nageslacht van de patiënt.

**Behandeling en profylaxe.** Bij de behandeling van patiënten met een C1-esteraseremmerdeficiëntie is er medicatie voor een acute aanval, voor incidentele profylaxe en voor onderhoud. De aanvallen reageren meestal niet op antihistaminica, corticosteroiden of epinefrine.<sup>2</sup> Er is een aantal medicamenten werkzaam, waarvan de belangrijkste en effectiefste, dat wil zeggen met een maximale werking binnen 1 h, C1-esteraseremmerconcentraat is, een eiwitfractie uit humaan plasma. Het middel wordt gegeven in een dosering

van 500-1000 U per keer intraveneus.<sup>7</sup> De patiënt leert zichzelf prikken en als het een jong kind betreft, kunnen ouders of andere verzorgers leren hoe zij het kind intraveneus de C1-esteraseremmer kunnen toedienen. Dit is noodzakelijk gezien de snelheid en de ernst waarmee een aanval kan optreden. Tot die tijd moeten patiënten binnen zo kort mogelijke afstand van een ziekenhuis verblijven. Het meest praktisch is dan om de patiënt het middel in eigen beheer te geven en dit tijdens een aanval mee te laten nemen naar het ziekenhuis, omdat het in de meeste ziekenhuizen niet op een eerstehulpafdeling voorradig is.

Een ander werkzaam medicament is tranexaminezuur, een antifibrinolyticum, waarvan het exacte werkingsmechanisme wat betreft deze indicatie nog onbekend is.<sup>5</sup> De dosering is 50-75 mg/kg/dag in 3 giften oraal of intraveneus. Als bijwerkingen kunnen spierpijn, rhabdomyolyse, spierzwakte, duizeligheid en hypotensie optreden.<sup>7</sup>

De keuze van behandelen tijdens een acute aanval wordt bepaald door de ernst van de verschijnselen en met name het risico op larynxoedeem.<sup>7</sup> Bij oedeem van de romp of extremiteiten kan men volstaan met pijnstilling zo nodig en met observatie. Bij oedeem van gelaat of nek wordt gestart met tranexaminezuur oraal en eventueel intraveneus. Afhankelijk van het risico op larynxoedeem wordt daarnaast C1-esteraseremmer gegeven. Bij bedreiging van de larynx wordt direct C1-esteraseremmer gegeven en in noodsituaties zal intubatie of zelfs een tracheostomie noodzakelijk zijn. Bij acute buikpijnlachten wordt direct een C1-esteraseremmer gegeven teneinde de ernstige symptomen te verlichten en de werkdiagnose te bevestigen; de symptomen verminderen namelijk reeds kort na toediening als de diagnose juist is.<sup>2</sup>

Incidentele profylaxe is geïndiceerd bij ingrepen in het hoofd-halsgebied, zoals adenotonsillectomie, tandheelkundige ingrepen of intubaties. Bij geringe manipulatie kan men ervoor kiezen om tranexaminezuur oraal te geven vanaf 2 dagen vóór de ingreep tot 5 dagen daarna. Het C1-esteraseremmerpreparaat moet daarnaast voor acuut gebruik beschikbaar zijn. Bij uitgebreide tandheelkundige ingrepen, intubaties of chirurgische ingrepen in het hoofd-halsgebied, wordt geadviseerd 1 h vóór de ingreep eenmalig C1-esteraseremmer te geven; eventueel kan dit herhaald worden, zolang er risico bestaat op larynxoedeem.<sup>7</sup>

Onderhoudsbehandeling wordt overwogen als de patiënt meer dan 1 ernstige aanval per maand doormaakt.<sup>7</sup> Tranexaminezuur heeft de voorkeur bij kinderen.<sup>10</sup> Behandeling met androgenen is effectiever gebleken dan behandeling met tranexaminezuur; androgenen verhogen namelijk direct de C1-esteraseremmerwaarde in het bloed. Androgenen nemen daarom bij volwassenen een belangrijke plaats in bij de behandeling,<sup>11</sup> maar zijn gecontra-indiceerd bij kinderen, gezien het risico op stoornissen in de groei- en geslachtsontwikkeling.<sup>12</sup> C1-esteraseremmer verdient geen

plaats in de onderhoudsbehandeling, omdat deze een korte halfwaardetijd heeft en erg kostbaar is.<sup>10</sup>

## CONCLUSIE

C1-esteraseremmerdeficiëntie is een zeldzame, maar ernstige aandoening, met als belangrijkste fatale complicatie larynxoedeem. Bij een patiënt met angio-oedeemaanvallen zonder urticaria dient men aan een C1-esteraseremmerdeficiëntie te denken, ook als de familieanamnese negatief is. Bij een acute aanval met risico op larynxoedeem is behandeling met C1-esteraseremmerconcentraat aangewezen. Als onderhoudsbehandeling kan tranexaminezuur overwogen worden bij kinderen met meer dan één ernstige aanval per maand.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 5 december 2005

---

### Literatuur

- 1 Eseverri JL, Cozzo M, Castillo M, Marin A. Mesa redonda: urticarias inmunológicas mediadas por IgE. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1999;27:104-11.
- 2 Farkas H, Harmat G, Fust G, Varga L, Visy B. Clinical management of hereditary angio-oedema in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:153-61.
- 3 Agostoni A, Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:206-15.
- 4 Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:349-54.

- 5 Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med*. 2001;161:2417-29.
- 6 Klooster JM van der, Schelfhout LJDM, Grootendorst AF, Zweers PGMA. Recidiverende aanvallen van angio-oedeem toegeschreven aan het gebruik van oestrogeenpreparaten en aan zwangerschap (hereditair angio-oedeem type 3). *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146:1599-602.
- 7 Harlaar C, Roozendaal KJ, Hack CE. Een patiënt met angio-oedeem ten gevolge van een verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1987;131:1049-51.
- 8 Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:629-37.
- 9 Davis 3rd AE. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114:3-9.
- 10 Boyle RJ, Nikpour M, Tang ML. Hereditary angio-oedema in children: a management guideline. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:288-94.
- 11 Spaulding WB. Methyltestosterone therapy for hereditary episodic edema (hereditary angioneurotic edema). *Ann Intern Med*. 1960;35:739-45.
- 12 Zuraw BL. Current and future therapy for hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114:10-6.

---

### Abstract

#### **Episodes of angioedema in children with C1 esterase inhibitor deficiency.**

– A 6-year-old boy and a 3.5-year-old girl presented with unexplained episodes of angioedema without urticaria. Low serum C1 esterase inhibitor activity was found in both children. Family history revealed autosomal dominant inheritance in the girl. The boy had a negative family history for angioedema. C1 esterase inhibitor deficiency is a rare but serious condition that may cause oedema of the upper respiratory tract and death by asphyxiation. Episodes of angioedema occur spontaneously, usually subsiding within 48-72 h. Between episodes, the patients are symptom free. Treatment consists of substitution of synthetic C1 esterase inhibitor during episodes of edema carrying a risk of upper airway obstruction. In patients who have more than one episode of severe angioedema per month, daily treatment with tranexamic acid should be considered. Both of these patients were not receiving daily treatment. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:631-4