

## Aktuelle Labordiagnostik

Oktober 2007

### Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

#### Klinische Relevanz

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), auch als Rendu-Osler-Weber-Syndrom oder Morbus Osler bekannt, ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes. Das Spektrum der Symptome ist vielgestaltig (siehe Tabelle 1). Klinisch imponieren Epistaxis, Teleangiektasien im Mund-Nasen-Bereich und arteriovenöse (AV) Fehlbildungen der inneren Organe, vor allem der Lunge, des Gehirns und im Gastrointestinaltrakt. Als Folge der Blutungen kann es zur chronischen Anämie kommen. Unbehandelt können besonders die viszerale Beteiligungen aufgrund der Gefahr von Komplikationen (Embolien, Abszesse) lebensbedrohend sein. Die Penetranz ist

altersabhängig und in der Regel ab der 4. Dekade nahezu vollständig.

#### Diagnostik

Die im Jahr 2000 publizierten Kriterien (Am J Med Genet, Mar 6;91(1):66-7) basieren auf rein klinischen Parametern und stellen für die Praxis eine gute Entscheidungshilfe dar (siehe Tabelle 1 und 2). In Zweifelsfällen sollten Gerinnungsstörungen ausgeschlossen und nach viszerale Manifestationen gefahndet werden. Die genetische Analyse erlaubt eine sichere, auch präsymptomatische Identifizierung von Patienten.

**Tabelle 1: Kriterien zur Diagnosestellung der HHT** (Deutsches Ärzteblatt 2003;8,A490-493).

1	Epistaxis	spontan und rezidivierend, bei mehr als 90% der Patienten
2	Teleangiektasien	multipel und charakteristisch lokalisiert: Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase
3	viszerale Manifestation	gastrointestinale Teleangiektasien (evtl. blutend)
		pulmonale AV-Malformationen
		hepatische AV-Malformationen
		zerebrale AV-Malformationen
4	positive Familienanamnese	ein Verwandter ersten Grades mit HHT nach diesen Kriterien

**Tabelle 2: Nach Zahl der in Tabelle 1 erfüllten Kriterien ergibt sich die Diagnose einer HHT** (HNO 2002;50,114-128)

Anzahl erfüllter Kriterien	HHT-Diagnosesicherheit
3 oder 4	sicher
2	möglich oder verdächtig
1 oder 0	unwahrscheinlich

#### Genetik

Die HHT ist auf Mutationen in mindestens zwei Genen zurückzuführen, dem Endoglin-Gen (ENG-Gen) auf dem langen Arm von Chromosom 9 und dem `activin receptor-like kinase 1'-Gen (ALK-1-Gen) auf dem langen Arm von Chromosom 12. Sowohl Endoglin als auch ALK-1 spielen als membranständige Bindungsstelle eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion des `transforming growth factor  $\beta$ ' (TGF- $\beta$ ). Der Erbgang ist autosomal dominant. Bei der schweren HHT-Form (Typ 1) liegen Mutationen im ENG-Gen vor. Mutationen im

ALK-1-Gen (Typ 2) sind mit einem mildereren klinischen Verlauf in der Regel ohne pulmonale Beteiligung assoziiert. In der Literatur sind bislang im ENG-Gen über 260 Mutationen und im ALK-1-Gen über 230 Mutationen beschrieben worden (HGMD, Stand 09.2007), die sich jeweils über das komplette Gen verteilen.

#### Material/Anforderung

2 ml EDTA-Blut  
(Mutationsanalyse: ENG-Gen, ALK-1-Gen)

Bei entsprechender Indikation werden die Kosten dieser Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen und belasten **nicht** das Budget des einsendenden Arztes (Überweisungsschein mit Ausnahmeindikation 32010).