

# Entlarvt: Erworbenes Angioödem bei Nicht-Hodgkin-Lymphom

BRUNELLO WÜTHRICH, ZOLLIKERBERG; PAUL SCHEIDEGGER, BRUGG

Eine 54-jährige Hausfrau erlitt eine akute Episode eines Angioödems der Zunge und der Rachenhinterwand und musste auf der Intensivstation notfallmässig behandelt werden (Abb. 1). Da die Schwellungen 30 Minuten nach dem Essen von Spaghetti mit Tomatensauce und Venusmuscheln auftraten, wurde an ein allergisches Geschehen gedacht und die Patientin zu einer allergologischen Abklärung überwiesen. Im Arztbericht wurde eine vorbestehende leichte Panzytopenie erwähnt.

Die allergologische Vorgeschichte war bezüglich vorbestehender atopischer Vorerkrankungen unergiebig, insbesondere gab es keine Hinweise für frühere allergische- oder Intoleranzreaktionen im Zusammenhang mit der Nahrung. Entsprechend waren Pricktests (Atopie-Screening, Nahrungsmittel-Übersicht, inkl. Miesmuscheln) und IgE-Bestimmungen negativ. Vor der Episode nahm die Patientin weder ASS-haltige Präparate oder nichtsteroidale Antirheumatika ein, noch stand sie un-

ter einer Therapie mit ACE-Hemmern oder Angiotensin (AT)-II-Antagonisten (Sartane) [1, 2].

Bei der differenzialdiagnostischen Überlegung der Angioödeme (Tab. 1) wurden, bei fehlenden anamnestischen Anhaltspunkten für auslösende Faktoren, die gelegentlich beklagten Bauchschmerzen in Zusammenhang mit der besonderen Lokalisation des Angioödem-Schubes im Sinne eines hereditären Angioödems gedeutet und das Komplementprofil untersucht.

Sowohl das C1-Inhibitor-Protein ( $<0,03$  g/l; Normbereich 0,2–0,36) als auch der C4-Spiegel ( $<0,01$  g/l; Normbereich 0,1–0,4) waren nicht messbar. Ebenso war die C1-Inhibitor-Funktion mit  $<18\%$  (Norm 70–135%; Immunologisches Labor, USZ) sehr tief.

Unter der Arbeitsdiagnose eines hereditären Angioödems (Typ I) wurde zur Anfallsprophylaxe eine Therapie mit dem attenuierten Androgen Danazol (Danatrol), zunächst 40 mg/die für zwei Wochen, anschliessend 200 mg/die für weitere zwei Wochen eingeleitet. Eine Überprüfung der Gerinnungsparameter ergab das Vorhandensein von Antiphospholipid Antikörpern (Anticardiolipin – IgM 520 IU/l; Norm  $<15$  IU/l); die Serologie für antinukleäre und anti-DNA-Autoantikörper war negativ, womit ein systemischer Lupus erythematoses (SLE) ausgeschlossen werden konnte. Die ursprüngliche Diagnose eines hereditären Angioödems wurde in Richtung «erworbenes Angioödem (Acquired-Angioedema [AAE]) mit C1-Inhibitor-Mangel in Assoziation mit einem Antiphospholipid-Syndrom (APS)» revidiert.

Die Diagnose von AAE konnte anschliessend mit der zweimaligen Bestimmung von verminderten C1q- und C1r-Werten (C1q 0,014 g/l; Norm: 0,0460–1116 g/l und C1r 37%; Norm: 75–125%) bestätigt werden. Schliesslich führte eine Knochenmark-Biopsie zu der Diagnose eines B-Zell-Nicht-Hodgkin-Lymphoms (NHL, IgG  $\kappa$ ).

## Diagnose

Erworbenes Angioödem (AAE) bei erworbenem C1-Inhibitor-Mangel (Typ I) durch Verbrauch/Vorhandensein eines Hemmstoffs bei einem Non-Hodgkin-Lymphom.

## Diskussion

Aufgrund der beteiligten Mediatoren werden heute pathogenetisch die Angioödeme in Mastzell-vermittelte oder histaminerge (häufig auch mit Urtikaria



Foto: Wüthrich

Abb. 1: Angioödem der Zunge (hier bei hereditärem Angioödem Typ I), gleichzeitig bestand ein Larynxödem.

einhergehend) und in Bradykinin-vermittelte (ohne Quaddeln einhergehend) eingeteilt (Tab. 1) [1, 5]. Bei den letzteren gibt es neben den hereditären Angioödem (HAE) (Typ II und III) auf Grund eines C1-Inhibitor-Mangels und den Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-(RAAS-)Inhibitor-induzierten Angioödem (RAE), verursacht durch ACE-Hemmer oder AT-II-Antagonisten, eine weitere, äusserst seltene Form eines Angioödems, welche auch durch einen Mangel an C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) gekennzeichnet ist [4]. Allerdings entsteht der Mangel hier nicht durch eine Veränderung der Gene (Erbanlagen), sondern durch bestimmte «erworbene» Erkrankungen oder Prozesse im Körper, die vermehrt C1-INH verbrauchen oder inaktivieren (resp. hemmen). Die Folge: Es steht zu wenig (funktionales) C1-INH zur Verfügung, um eine übermässige Bradykinin-Bildung zu bremsen. Die Bradykinin-Spiegel steigen an und es können sich Schwellungen an Haut und Schleimhäuten ausbilden. Im Unterschied zum hereditären Angioödem tritt diese seltene Form des Bradykinin-vermittelten Angioödems meist erst nach dem 30. Lebensjahr auf, wobei andere Familienangehörige nicht davon betroffen sind. Das erworbene Angioödem kann die Begleiterscheinung einer anderen Grunderkrankung sein, die auf jeden Fall ärztlich abgeklärt werden muss.

Im vorliegenden Fall war zunächst entscheidend, dass die Komplementfaktoren C4- und C1-Inhibitor bestimmt wurden, um histaminerge Angioödem, z.B. bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelallergie, auszuschliessen. Die weitere Bestimmung der ersten Komplementkomponenten C1q und C1r diente zur Differenzierung zwischen einem HAE und einem AAE. Die unterliegende Erkrankung bei einem AAE musste weiter serologisch (Ausschluss von Autoimmunkrankheiten, wie SLE u.a.) und mittels Knochenmarkbiopsie erforscht werden [6]. Die Panzytopenie konnte im Rahmen einer Knochenmarksbeteiligung des Non-Hodgkin-Lymphoms erklärt werden.

**Fazit**

In den meisten Fällen sind Angioödem auf allergische Ursachen zurückzuführen. Dennoch gibt es auch nicht durch Allergien bedingte Angioödem, die vergleichsweise äusserst selten vorkommen und deren medizinischer Hintergrund

**Tab.1: Klassifikation von Angioödem**

<b>I. Mastzellmediator-vermittelte (histaminerge) Angioödem («mit Quaddeln») (erworbene Angioödem)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergisch (IgE-vermittelt) (Insektenstiche, Nahrungsmittel, Medikamente)</li> <li>• Pseudoallergisch (z.B. bei Aspirin-Intoleranz-Syndrom, unspezifischer Histaminliberation)</li> <li>• Autoimmunangioödem</li> <li>• Idiopathische Angioödem</li> </ul>	
<b>II. Bradykinin-vermittelte Angioödem («ohne Quaddeln»)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hereditäre Angioödem (HAE)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Typ I C1-Inhibitor Plasmakonzentration (und Aktivität) reduziert</li> <li>– Typ II C1-Inhibitor Aktivität vermindert (verändertes Molekül)</li> <li>– Typ III a) mit Faktor-XII-Defekt b) ohne Faktor-XII-Defekt</li> </ul> </li> <li>• Erworbener C1-Inhibitor-Mangel (Acquired Angioedema [AAE])                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Typ I Verbrauch durch lymphoproliferative Erkrankungen oder andere Systemerkrankungen</li> <li>– Typ I Auto-Antikörper gegen C1-Inhibitor</li> </ul> </li> <li>• RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Inhibitor-induziertes Angioödem (RAE) (verursacht durch ACE [Angiotensin Converting Enzyme]-Hemmer oder durch Angiotensin [AT]-II-Antagonisten)</li> </ul>	
<b>III. Andere Angioödem (nicht Mastzellmediator-oder Bradykinin-vermittelt)</b>	

modifiziert nach [1] und [5]

oft über einen längeren Zeitraum un beobachtet bleibt. Weil die unterschiedlichen Arten von Angioödem jeweils auch andere Behandlungsmethoden erfordern, muss vorab der Grund für die Schwellung aufgefunden gemacht werden.

Grundsätzlich wird zwischen folgenden Formen von Angioödem differenziert:

- Histamin-vermittelte Angioödem (darunter fallen sowohl durch Allergien als auch durch Medikamente verursachte Angioödem)
- Bradykinin-vermittelte bzw. hereditäre Angioödem (HAE), die durch C1-Inhibitor-Mangel oder -Defekt ausgelöst werden.

Dieser klinische Fall hat aufgezeigt, dass der C1-Inhibitor-Mangel nicht nur vererbt, sondern selten auch erworben werden kann, wobei man dann von einem erworbenen Angioödem (AAE) spricht. Ausschlaggebend für die Diagnosestellung ist die Laboruntersuchung. Die Durchführung von Pricktests und die Bestimmung der C1- und C4-Inhibitoren lässt in einem ersten Schritt ein histaminerges Angioödem ausschliessen. Durch die Messung der Spiegel von den einzelnen Blutwerten C1q und C1r kann in einem weiteren Schritt zwischen einem HAE und AAE unterschieden werden. Während die ersten Schwellungsattacken bei einem HAE grundsätzlich immer vor dem 30. Lebensjahr auftreten, erscheint das seltene AAE meist erst

danach. Ein AAE kann als Indikator auf eine unterschwellige Grunderkrankung hindeuten und darf keinesfalls ignoriert werden.

**Prof. em. Dr. med. Brunello Wüthrich**

Facharzt FMH für Dermatologie und Venerologie  
 Facharzt FMH für Allergologie und Immunologie  
 8125 Zollikerberg  
 bs.wuethrich@bluewin.ch



**Dr. med. Paul E. Scheidegger**

Facharzt FMH für Dermatologie und Venerologie  
 Facharzt FMH für Allergologie und Immunologie  
 Bahnhofstrasse 25, 5200 Brugg  
 paul.scheidegger@allergieundhaut.ch



**Literatur:**

1. Wüthrich B: Angioödem. Selten allergisch bedingt. Erster Teil: Klassifikation, Pathophysiologie, Diagnostik. Schweiz Med Forum 2012; 12 (7): 138–143.
2. Wüthrich B: Angioödem. Selten allergisch bedingt. Zweiter Teil: Therapie. Schweiz Med Forum 2012; 12 (8): 175–178.
3. Wüthrich B: Liegt ein Quincke-Ödem vor? Differenzialdiagnose zum Angioödem. DERMATOLOGIE PRAXIS 2012; 1: 20.
4. Wüthrich B: Wie lautet ihre Diagnose? (Quiz). DERMATOLOGIE PRAXIS 2011; 3: 38 und 42.
5. Maurer M, Magerl M: JDDG 2010; 8/9: 663–672.
6. Beretta KR, et al.: Schweiz Med Wschr 1991; 121: 943–947.