

# Entwicklung eines erworbenen Angioödems mit C1-Esterase-Inhibitormangel bei bestehendem Marginalzonenlymphom

Julia Pieves<sup>1</sup>; Laura Busse<sup>1</sup>; Prof. Dr. Natalija Novak<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Zentrum für Hauterkrankungen, Universitätsklinikum Bonn

## Hintergrund

Bei Angioödem kommt es zur Schwellung der Kutis und Subkutis. Manifestationsorgane Haut, Gastrointestinaltrakt, Zunge, Larynx und Pharynx sowie andere Weichteilorgane [1].

Kommt es zeitgleich nicht zur Ausprägung einer Urtikaria, muss ein erworbenes oder hereditäres Angioödem bedacht werden. Das hereditäre Angioödem resultiert bei der Mehrzahl der Patienten aus einer Mutation im C1-Inhibitor-Gen. [2]

Erworbene Angioödeme mit gesichertem C1-Inhibitor-Mangel (laborchemisch: Konzentration des C1-Esterase-Inhibitors < 50% der Norm; Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors < 50%, Reduktion des C4-Komplementes) können im Rahmen lymphoproliferativer oder autoimmuner Erkrankungen auftreten. [3].

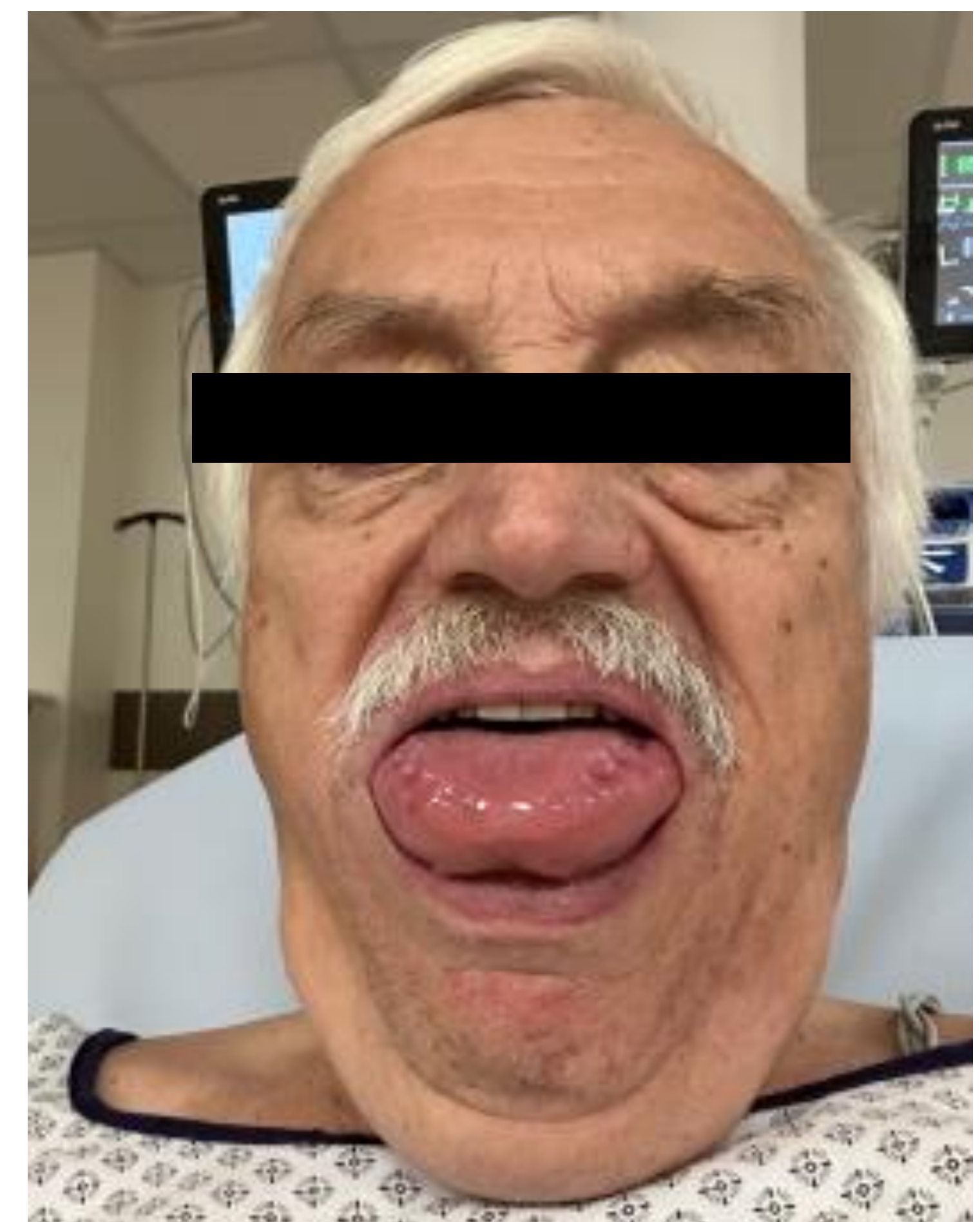
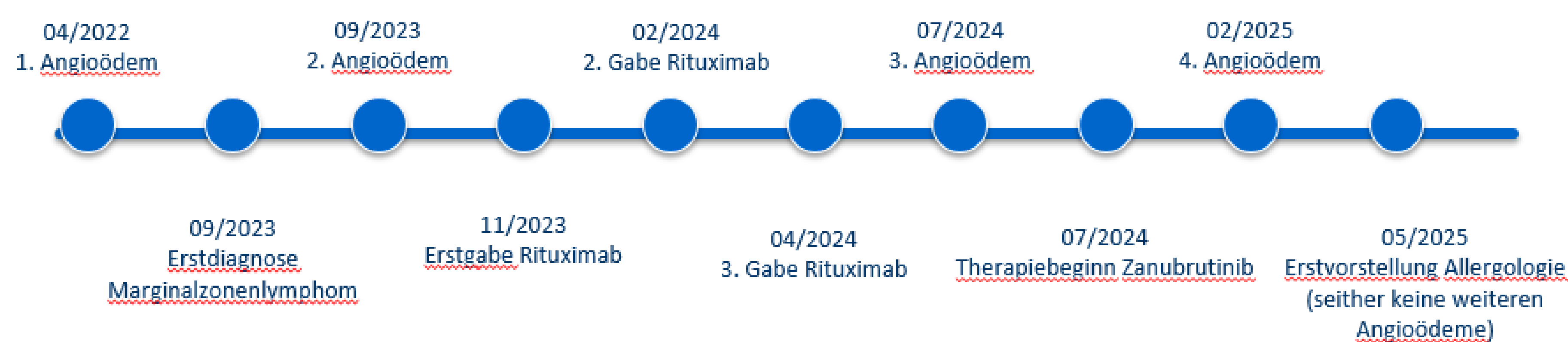
## Anamnese

Die Vorstellung des 77-jährigen Patienten erfolgte aufgrund unklarer facialer Angioödeme. Betroffen waren während der Episoden stets Augen, Zunge und Lippen. Zur Dyspnoe oder der Ausprägung einer Urtikaria sei es nie gekommen. Zum Zeitpunkt der Vorstellung werden vier zurückliegende Episoden angegeben (erstmalig im April 2022). Das Ansprechen auf die Behandlung mit intravenösen Glukokortikoiden und Antihistaminika war unzureichend. Eine selbstständige Regredienz der Symptomatik wurde jeweils nach etwa 12 Stunden verzeichnet.

Eine familiäre Häufung von Angioödem wurde nicht beschrieben. Im September 2023 wurde ein Marginalzonenlymphom diagnostiziert (Stadium IV nach Ann Arbor). Dieses wurde zum Zeitpunkt der Vorstellung mit dem Tyrosinkinasehemmer Zanubrutinib therapiert. Zwei der vier beschriebenen Episoden ereigneten sich unter dieser Therapie.

## Diagnostik

- ❖ C1-Esterase-Inhibitor: Aktivität < 10% (Norm: 70%-130%)
- ❖ C1-Esterase-Inhibitor: quantitativ < 2,4 mg/dl (Norm: 18-32 mg/dl)
- ❖ Komplement C4: < 8 mg/dl (Norm: 10-40 mg/dl)



## Diskussion

Vor dem Hintergrund der klinischen Präsentation und zeitlichen Korrelation lässt sich in diesem Fall die Diagnose eines erworbenen Angioödems im Rahmen einer lymphoproliferativen Erkrankung vermuten. In vielen Fällen kommt es zum Erstauftreten des Angioödems noch vor der Diagnosestellung der lymphoproliferativen Erkrankung [4].

Verantwortliche Mechanismen sind bisher nicht vollends zu erklären und eignen sich als Gegenstand weiterer Forschung. Autoimmune Antikörper, die sich gegen den C1-Inhibitor richten, wurden in der Literatur bereits beschrieben. Sie binden an Epitope des C1-Esterase-Inhibitors und bewirken eine Inaktivierung bzw. einen gesteigerten Abbau. Letztlich besteht ein Überschuss des Bradykinins und es kommt zur Entstehung oben beschriebener Ödeme. [5], [6]

Leitliniengerecht wurde der Patient aus dem Fallbeispiel mit einer Notfallmedikation bestehend aus einem Bradykininrezeptor-Antagonisten (Icatibant) zur Selbstinjektion ausgestattet. Seit der Erstvorstellung zeigte er sich beschwerdefrei.

Anhand dieser Kasuistik wird deutlich, dass Patienten mit C1-Inhibitor-mangel und fehlender genetischer Komponente für hereditäre Angioödeme von einer Umfelddiagnostik in Bezug auf eine lymphoproliferative Erkrankung profitieren können.

### Literatur

- [1] Lang DM, Aberer W, Bernstein JA, Chng HH, Grumach AS, Hide M, Maurer M, Weber R, Zuraw B: International consensus on hereditary and acquired angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. (2012)
- [2] Bova M, De Feo G, Parente R, De Pasquale T, Gravante C, Pucci S, Nettis E, Triggiani M: Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. Int Arch Allergy Immunol. (2018)
- [3] Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, Suffritti C, Maggioni L, Caccia S, Perego F, Vacchini R, Cicardi M: Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract. (2017)
- [4] Castelli R, Deliliers DL, Zingale LC, Pogliani EM, Cicardi M.: Lymphoproliferative disease and acquired C1 inhibitor deficiency. Haematologica. (2007)
- [5] Mandle R, Baron C, Roux E, Sundel R, Gelfand J, Aulak K, Davis AE 3rd, Rosen FS, Bing DH: Acquired C1 inhibitor deficiency as a result of an autoantibody to the reactive center region of C1 inhibitor. J Immunol. (1994)
- [6] Cugno M, Castelli R, Cicardi M: Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. Autoimmun Rev. (2008)