



Erworbenes Angioödem mit C1-INH-Defizienz und begleitender chronisch spontaner Urtikaria bei chronisch lymphatischer B-Zell-Leukämie

Anamnese

Ein 57-jähriger Patient stellte sich in unserer Ambulanz mit seit 3 Monaten bestehenden, rezidivierend auftretenden Schüben einer chronischen Urtikaria vor. Seit 2 Wochen seien zudem mehrere Tage persistierende Schwellungen insbesondere im Gesicht aufgetreten, die teilweise mit Schluckbeschwerden einhergegangen seien. Eine Kreislaufdysregulation oder das subjektive Gefühl von Dyspnoe sei nicht bemerkt worden. Spezifische Triggerfaktoren ließen sich anamnestisch nicht identifizieren. Allergien seien keine bekannt und der Patient habe auch keine Therapie mit einem ACE-Inhibitor erhalten. Vor 9 Monaten war eine chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie

diagnostiziert worden. Die weitere Eigen- und Familienanamnese gestaltete sich unauffällig.

Befunde

Hautbefund

In der körperlichen Untersuchung stellten sich ausgeprägte Angioödeme beider Augenlider sowie der Ober- und Unterlippe dar. Am Rumpf fanden sich multiple, teils großflächig konfluierende Urtikae.

Laborbefunde

Laborchemisch waren ein diskret erhöhtes CRP (2,9 mg/dl, Normwert <0,5 mg/dl), eine Leukozytose von 66.800/μl mit be-

gleitender Lymphozytose sowie atypische Lymphozyten im Differenzialblutbild auffällig. In der weiteren Diagnostik zeigten sich die Borrelien-, Helicobacter pylori- und auch die Hepatitis-Serologie negativ. Eine allergologische Serumuntersuchung ergab lediglich eine Typ-I-Sensibilisierung gegen Schimmel (*Cladosporium herbarum*). Das eosinophile kationische Protein, die Serum-Tryptase und das Gesamt-IgE waren unauffällig. Urin- und Stuhlproben erbrachten keinen Anhalt für eine zugrunde liegende Infektionskrankheit. In wiederholt durchgeführten Analysen zeigten sich eine verminderte Konzentration des Komplementfaktors C4 (<6 mg/dl, Normwert 10–40 mg/dl) sowie eine quantitative als auch qualitative Reduktion des C1-Esterase-Inhibitors

Tab. 1 Klassifikation der Angioödeme ohne begleitende Urtikaria, modifiziert nach den Empfehlungen der HAWK-Gruppe [1]

Erworbenes Angioödem	Idiopathisch	Responsibel auf Antihistaminika	IH-AAE „Idiopathic histaminergic acquired angioedema“	Erworbenes, idiopathisches, auf Antihistaminika responsables Angioödem
		Nicht responsibel auf Antihistaminika	InH-AAE „Idiopathic non histaminergic acquired angioedema“	Erworbenes, idiopathisches, auf Antihistaminika nicht responsables Angioödem
	Behandlung mit ACE-Hemmern	Keine andere Ursache für Angioödeme	ACEI-AAE „Acquired angioedema related to ACEI“	ACE-Hemmer-assoziiertes Angioödem
	C1-INH-Defizienz	Familienanamnese negativ, Auftreten nach dem 40. Lebensjahr	C1-INH-AAE „Acquired angioedema with C1-INH deficiency“	Erworbenes Angioödem mit C1-INH-Defizienz
Hereditäres Angioödem	C1-INH-Defizienz	Genetische C1-INH-Defizienz	C1-INH-HAE „Hereditary angioedema with C1-INH deficiency“	Hereditäres Angioödem Typ I und Typ II
	Normwertiger C1-INH	FXII-Mutation	FXII-HAE „Hereditary angioedema with FXII mutations“	Hereditäres Angioödem mit FXII-Mutation
		Idiopathisch	U-HAE „Hereditary angioedema of unknown origin“	Hereditäres Angioödem unklarer Ursache

HAWK Hereditary Angioedema International Working Group, C1-INH C1-Esterase-Inhibitor.

(C1-INH; 0,04 g/l, Normwert 17–44 g/l; 17 %, Normwert 70–129 %). Die im Verlauf durchgeführten Bestimmungen von C1q sowie von Autoantikörpern gegen den C1-INH ergaben keinen Nachweis von Antikörpern bei einer deutlichen Verminderung von C1q (7,2 mg/dl, Normwert 13–32 mg/dl).

Diagnose

Erworbenes Angioödem mit C1-INH-Defizienz (C1-INH-AAE) und begleitender chronisch spontaner Urtikaria (CsU) bei chronisch lymphatischer B-Zell-Leukämie

Therapie und Verlauf

Initial wurde bei Verdacht auf eine CsU mit begleitenden Angioödem und bei noch unvollständiger Labordiagnostik eine Therapie mit systemischen Glukokortikosteroiden und Antihistaminika bis zur 4-fachen Tagesdosierung durchgeführt. Hierunter ergab sich lediglich eine diskrete Befundbesserung der Urtikaria ohne Ansprechen der Angioödem. Im Verlauf wurde der Patient bei nachweislicher C4- und C1-INH-Verminderung im Akutfall mit dem C1-INH-Konzentrat Berinert® (500 IE i.v.) behandelt. Darunter tissue without waren die Schwellungen kurzzeitig rückläufig, jedoch konnte der chronisch rezidivierende Verlauf nicht adäquat eingestellt werden, sodass die Behandlung des Patienten auf den Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonisten Icatibant (Firazyr®) umgestellt wurde. Begleitend wurde zur Besserung der CsU eine Therapie mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®) 300 mg s.c. initiiert, parallel zur täglichen oralen Gabe von Prednisolon 5 mg und Ebastin 10 mg. Auch unter diesem Regime konnte keine Remission erzielt werden. Bei weiterhin zunehmender, für den Patienten sehr belastender Symptomatik sowie bei Nachweis der C1q-Verminderung wurde schließlich die aggressive Therapie der niedrigmalignen Grunderkrankung diskutiert und in der Folge eine Chemotherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Schema) eingeleitet. Daraufhin zeigte sich erstmals eine Komplettremission der An-

Hautarzt 2015 · 66:723–725 DOI 10.1007/s00105-015-3679-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

N. Klossowski · S.A. Braun · V. von Gruben · C. Losem · D. Plewe · B. Homey · S. Meller

Erworbenes Angioödem mit C1-INH-Defizienz und begleitender chronisch spontaner Urtikaria bei chronisch lymphatischer B-Zell-Leukämie

Zusammenfassung

Bei erworbenen Angioödem mit C1-Esterase-Inhibitor-Defizienz spielt die Bildung von Autoantikörpern bzw. der erhöhte Verbrauch des Komplementfaktors C1q eine bedeutende pathogenetische Rolle. Sie sind zudem häufig mit lymphoproliferativen Erkrankungen assoziiert. Das gleichzeitige Auftreten von Quaddeln ist jedoch untypisch für diese Art von Angioödem. Hier präsentieren wir den Fall eines Patienten mit einer chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie, der neben einer chronisch spontanen Urtikaria zusätzlich ein erworbenes Angioödem mit C1-Inhibitor-Mangel entwickelte. Eine Behandlung mit systemischen Glukokortikosteroiden, Antihistaminika und Omalizumab konnte nur

eine diskrete Linderung der Urtikaria bewirken. Das humane C1-Inhibitor-Konzentrat Berinert® und der Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant wurden zur Therapie des erworbenen Angioödems verabreicht, erzielten jedoch nur eine vorübergehende Besserung, sodass eine auf Rituximab basierende Polychemotherapie zur Behandlung der Grunderkrankung eingeleitet wurde. Hierunter konnte eine Komplettremission sowohl der Urtikaria als auch der Angioödem erzielt werden.

Schlüsselwörter

Urtikaria · Icatibant · Rituximab · Omalizumab · Lymphoproliferative Erkrankung

Acquired angioedema with C1-INH deficiency and accompanying chronic spontaneous urticaria in a patient with chronic lymphatic B cell leukemia

Abstract

Acquired angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-AAE) is characterized by recurrent edema of the subcutaneous and/or submucosal tissue without wheals and negative family history of angioedema. Here, we present the case of a patient with a chronic lymphatic B cell leukemia who suffered from both C1-INH-AAE and chronic spontaneous urticaria. Oral corticosteroids, antihistamines, and the anti-IgE antibody omalizumab were applied to treat the chronic urticaria in combination with the plasma-derived C1 ester-

ase inhibitor concentrate Berinert® and the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant, but the symptoms did not improved significantly. Thus, polychemotherapy targeting the slow-growing lymphoproliferative disease including rituximab was initiated, which resulted in remission of both the urticaria and the angioedema.

Keywords

Urticaria · Icatibant · Rituximab · Omalizumab · Lymphoproliferative disorders

gioödem und auch der chronisch spontanen Urtikaria, sodass die Antihistaminika-, Prednisolon- und Omalizumab-Applikationen beendet werden konnten und die Anwendung von Berinert® und Firazyr® ebenfalls nicht mehr erforderlich war. Auch eine Stabilisierung der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) konnte erzielt werden.

Diskussion

Nach der 2014 veröffentlichten Klassifikation der Angioödem ohne begleitende Urtikaria (■ Tab. 1) können 4 Typen von erworbenen und 3 hereditäre Angio-

ödem unterschieden werden [1]. Aufgrund des erniedrigten Komplementfaktors C4 sowie der qualitativen und quantitativen Verminderung des C1-INH von über 50 % des Normwertes kam bei unserem Patienten zunächst ein hereditäres Angioödem Typ I in Betracht. Die unauffällige Familienanamnese, das späte Manifestationsalter über 40 Lebensjahre sowie die Verminderung des Komplementfaktors C1q als auch das Vorliegen einer chronisch lymphatischen B-Zell-Leukämie führten trotz negativem C1-INH-Autoantikörper-Nachweis zu der Diagnose eines C1-INH-AAE. Die Assoziation zu B-Zell-lymphoproliferativen Er-

krankungen ist typisch für diese Unterform der erworbenen Angioödeme. Pathogenetisch führen Autoantikörper und der Umsatz am neoplastischen Gewebe zu einem Aktivitätsverlust und erhöhten Abbau von C1-INH mit daraus resultierendem vermehrtem Verbrauch von C1q [2]. Das Auftreten von Quaddeln zählt nicht zu den Symptomen erworbener Angioödeme, sodass wir in unserem Fall zusätzlich eine CsU diagnostizierten. Die Assoziation einer Urtikaria mit einer malignen Grunderkrankung ist zwar selten, jedoch finden sich in der Literatur hierzu mehrere Fallberichte [3–6].

Die Therapie der CsU besteht in der Gabe von Antihistaminika bis zur 4-fachen Normaldosierung und bei unzureichendem Ansprechen in der Eskalation mit Omalizumab [7], was in unserem Fall jedoch nur zu einer leichten Befundverbesserung der Urtikaria führte. Bei der Behandlung der Angioödeme zeigte der Patient nur ein vorübergehendes Ansprechen auf eine Ersatztherapie mit dem humanen C1-INH-Konzentrat Berinert®. Dies kann möglicherweise an der kurzen Halbwertszeit des C1-INH liegen. Die Kurzzeitprophylaxe mit Icatibant konnte die Symptomatik lindern, eine vollständige Rezidivfreiheit jedoch nicht erzielen.

Eine wichtige Therapieoption des C1-INH-AAE stellt in diesen Fällen die Behandlung der Grunderkrankung dar [1]. Es sollten dabei allerdings immer Nutzen und Risiko abgewogen werden, da niedrigmaligne lymphoproliferative Erkrankungen aufgrund ihrer sehr langsamen Progredienz häufig keine Behandlung benötigen und eine Polychemotherapie mit einer hohen Toxizität und Morbidität verbunden sein kann.

Der vorliegende Fall beschreibt die sehr seltene Koinzidenz einer CsU mit einem C1-INH-AAE. Er demonstriert, dass insbesondere bei Vorliegen von lymphoproliferativen Erkrankungen und therapieresistenter CsU mit Angioödem auch an eine erworbene C1-INH-Defizienz gedacht werden sollte. Beim Vorliegen eines C1-INH-AAE ist die Behandlung der Grunderkrankung in ausgewählten Fällen die Therapie der Wahl.

Korrespondenzadresse

S. Meller

Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Stephan.Meller@uni-duesseldorf.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Klossowski, S.A. Braun, V. von Gruben, C. Losem, D. Plewe, B. Homey und S. Meller geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studie an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K et al (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 69(5):602–616
2. Cugno M, Castelli R, Cicardi M (2008) Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev* 8(2):156–159
3. O'Donnell E, Hayry R (2014) Breast malignancy masquerading under the cloak of acute urticaria. *BMJ Case Rep*. doi:10.1136/bcr-2013-202494
4. Kartal O, Abdullah B, Ramazan E, Mustafa G, Zafer C, Osman S (2012) Acute urticaria associated with thyroid papillary carcinoma: a case report. *Ann Dermatol* 24(4):453–454
5. Alonso R, Cisteró-Bahima A, Enrique E, Besses C (2000) Chronic urticaria associated with chronic myelomonocytic leukemia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 10(6):380–381
6. Manganoni AM, Tucci G, Venturini M, Farisoglio C, Baronchelli C, Calzavara Pinton PG (2007) Chronic urticaria associated with thyroid carcinoma: report of 4 cases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 17(3):192–195
7. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, Sussman G, Sánchez-Borges M (2015) Management and treatment of chronic urticaria (CU). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:16–32

Hautarzt 2015 · 66:725–727
DOI 10.1007/s00105-015-3680-3
Online publiziert: 8. September 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015



V.v. Gruben · N. Klossowski · B. Homey · S. Meller

Hautklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Erfolgreiche Therapie mit Etanercept bei Psoriasis im Kindesalter

Anamnese

Wir berichten über 3 Jungen, die sich seit dem 6., 8. und 9. Lebensjahr bestehenden Hautveränderungen am Stamm und vor allem im Bereich der Extremitätenstreckseiten vorstellten. Es bestand eine positive Familienanamnese bezüglich des Vorliegens einer Psoriasis für 2 der 3 Kinder (Mutter; Urgroßmutter, Großvater). Gelenksbeschwerden wurden von einem der 3 Jungen im Bereich der Hüfte geäu-

bert. Eine psoriatische Gelenkbeteiligung konnte ausgeschlossen werden. Bei allen 3 Patienten war eine topische Therapie mit Glukokortikosteroiden erfolglos geblieben. Zudem war bei einem der Kinder eine Phototherapie ohne nachhaltigen Erfolg durchgeführt worden.

Hautbefund

Bei den 3 Patienten zeigten sich am Stamm und im Bereich der Extremitä-

ten streckseitenbetont scharf begrenzte, disseminierte erythematosquamöse, teils großflächig konfluierende Plaques (Abb. 1a und 2a). Die PASI-Werte betrugen 16, 12 und 13.

Diagnose

Psoriasis vulgaris.