

# Angioödem und Lupus erythematodes

Michael Mayr<sup>a</sup>, Olivier Giannini<sup>a</sup>, Andreas W. Jehle<sup>a</sup>, Salima Sadallah<sup>b</sup>, Martin Buess<sup>b</sup>,  
Michael Mihatsch<sup>c</sup>, Marten Trendelenburg<sup>b</sup>


<sup>a</sup>Abteilung für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, <sup>b</sup>Medizinische Universitätsklinik B, <sup>c</sup>Institut für Pathologie, Universitätsspital Basel


## Fall

Eine 24jährige Studentin wurde uns mit Polyarthritiden, Myalgien, Asthenie und Fieber zugewiesen. Bei stark erhöhtem ANA-Titer (2560, Norm <21) und Anti-ds-DNS-Antikörpern (1107 kU/L, Norm <93 kU/L) bestand ein dringender Verdacht auf einen systemischen Lupus erythematodes (SLE). Anamnestisch litt die Patientin seit 4 Monaten an schmerzhaften rezidivierenden Schwellungen der Fingermittel- und Grundgelenke, der Hand- und Kniegelenke sowie der oberen Sprunggelenke und der Vorfüsse, welche von einer morgendlichen Gelenksteifigkeit und abendlichen subfebrilen Temperaturen begleitet wurden.

Bei Eintritt war die Patientin in deutlich reduziertem allgemeinem Zustand und schmerzgeplagt. Es imponierte eine schmerzbedingte Bewegungsunfähigkeit der Schultern, der Knie und Hände. Es fand sich eine schmerzhafte zervikale und submandibuläre Lymphadenopathie. Auf der Zunge fanden sich mehrere Erosionen.

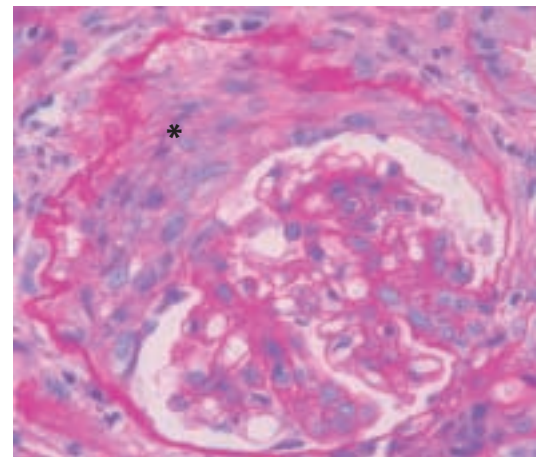
Das Labor zeigte eine Anämie (9,3 g/dl), Leukopenie ( $2,6 \times 10^9/l$ ) und Lymphopenie ( $0,62 \times 10^9/l$ ). Die BSR betrug 62 mm/h, das CRP 33 mg/l. Neben den bereits bekannt hohen ANA- und Anti-ds-DNS-Antikörper-Titern fanden sich IgG- und IgM-Antikörper gegen Cardiolipin und  $\beta_2$ -Glykoprotein-I, einhergehend mit einer positiven Lupus-antikoagulans-Aktivität. Ausserdem liessen sich Kryoglobuline nachweisen (0,2 mg/ml, Norm 0,05 mg/ml). Komplement C4 und C3 waren mit 3 mg/dl (10–40 mg/dl) und 16 mg/dl (50–90 mg/dl), CH50 mit 18% stark erniedrigt. Weiter fand sich ein erniedrigtes C1q mit 0,05 g/l (0,1–0,25 g/l). Die Anti-C1q-Antikörper waren mit 424 U/ml positiv (<80U/ml).

Bei aktivem Urinsediment, einer Proteinurie von 500 mg/d und erhaltener Nierenfunktion (Kreatinin 74  $\mu\text{mol/l}$ ) wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Diese zeigte eine segmental und fokal betonte proliferative Glomerulonephritis mit kleinen segmentalen Halbmonden (Abb. 1 ). Somit konnte die Diagnose eines systemischen Lupus erythematodes mit Nierenbeteiligung (WHO III) gestellt werden.

4 Tage nach Eintritt entwickelte die Patientin nach Einnahme von Ramipril (Traitec<sup>®</sup>) ein Angioödem der Zunge (Abb. 2 ). Nach Absetzen des ACE-Hemmers verschwand das Angioödem rasch. Zu einer erneuten Zungenschwellung kam es 5 Tage später unter Einnahme von Losartan



**Abbildung 1.**  
Angioödem der Zunge.



**Abbildung 2.**  
Segmental und fokal betonte proliferative Glomerulonephritis mit segmentalen Halbmonden\* (400  $\times$ , PAS).

(Cosaar<sup>®</sup>). Auf Nachfrage gab die Patientin jetzt an, dass es bereits unter Ibuprofen (Irfen<sup>®</sup>) und Diclofenac (Olfen<sup>®</sup>) etwa ein oder zwei Monate nach Krankheitsbeginn zu Halsschwellungen gekommen war, welche jeweils nach Absetzen der Medikamente verschwanden. Ein C1-Inhibitor-Mangel oder eine Dysfunktion des C1-Inhibitors konnte nicht nachgewiesen werden. Es fanden sich keine anti-C1-Inhibitor-Antikörper. Auf den weiteren Einsatz von ACE-Inhibitoren, AT-II-Antagonisten und NSAR wurde verzichtet. Die Patientin wurde mit 3 Zyklen Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen) und Steroiden –

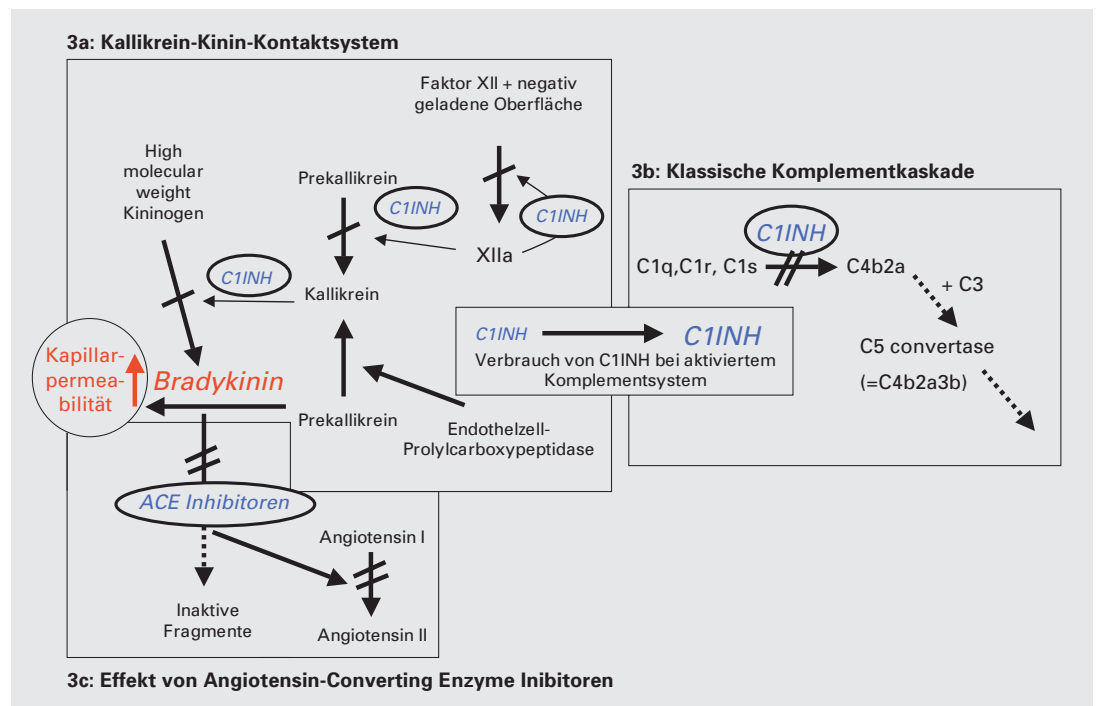
mit gutem klinischen Ansprechen – behandelt. Unter einer Erhaltungstherapie mit Azathioprin (1,5 mg/kg Körpergewicht) und Steroiden kam es zu einer Reaktivierung der Erkrankung, wobei eine erneute Nierenbiopsie wiederum eine renale Mitbeteiligung – wenn auch weniger stark ausgeprägt – zeigte. Nach weiteren 6 Zyklen Cyclophosphamid (750 mg/m<sup>2</sup>) und Steroiden ist die Patientin derzeit unter einer Erhaltungstherapie mit Prednisolon (7,5 mg) und Mycophenolat Mofetil (CellCept) 2 × 500 mg in klinischer Remission. Die Nierenfunktion blieb erhalten (Kreatinin 62 µmol/l), die Proteinurie verschwand vollständig. Unter der immunsuppressiven Behandlung kam es zu rezidivierenden Harnwegsinfekten und einer Pyelonephritis. Unter einer Prophylaxe mit 100 mg Azetylsalizylsäure (Aspirin®) täglich traten keine thromboembolischen Ereignisse bei positiven Antiphospholipid-Antikörpern auf.

**Kommentar**


Das interessante an diesem Fall ist das gleichzeitige Auftreten eines systemischen Lupus erythematoses, einer Erkrankung, welche in der Regel Spezialisten vorbehalten ist und rezidivierender Angioödeme, welche im ärztlichen Alltag häufig beobachtet werden. Hierbei handelt es sich nicht um eine einfache Koinzidenz, sondern um ein ineinandergreifendes pathophysiologischer Vorgänge. Angioödeme sind Folge eines Verlustes der lokalen Endothelbarriere im Bereich der postkapil-

lären Venolen mit Extravasation von Flüssigkeit ins Interstitium. Die erhöhte Gefässpermeabilität ist in der Regel weder von Entzündungszeichen noch einer allergischen Komponente begleitet. Unmittelbarer Mediator eines Angioödems ist das Hormon Bradykinin im Rahmen eines aktivierten Kontakt-Kallikrein-Kinin-Systems. Eine Schlüsselrolle in der Suppression der Kontaktaktivierung und somit in der Vermeidung von Angioödem nimmt das C1-Inhibitor-Protein (C1 INH), ein Proteaseinhibitor, ein. Als wichtigster Inhibitor der Bradykininbildung wirkt es einer unkontrollierten Permeabilität und Vasodilatation der Kapillaren über eine Inaktivierung von Plasma-Kallikrein und Faktor XIIa entgegen (Abb. 3a [1]). Typischerweise kommt es deshalb beim autosomal dominant vererbten C1-Inhibitor-Mangel (Hereditäres Angioödem Typ 1) und bei Mutationen mit dysfunktionalem C1-Inhibitor-Protein (Hereditäres Angioödem Typ 2) zur Entstehung von Angioödem [1].


Bei unserer Patientin konnte ein solcher Mangel oder Defekt nicht nachgewiesen werden. Weshalb unsere Patientin trotzdem Angioödeme entwickelte, führen wir auf den vermehrten Verbrauch von C1-Inhibitor-Protein im Rahmen des SLE und den Einsatz von Substanzen zurück, welche den Abbau von Bradykinin hemmen. Neben der Rolle als wesentlicher Regulator/Inhibitor des Kontaktsystems besitzt der C1-Inhibitor eine weitere wichtige Funktion. Es reguliert/inhibiert die Aktivierung der klassischen Komplementkaskade durch Inaktivierung von C1r



**Abbildung 3.** Vereinfachte Darstellung des Kallikrein-Kinin-Kontaktsystems, der initialen klassischen Komplementkaskade und der Wirkung von ACE-Inhibitoren (modifiziert nach [1] und [4]).

und C1s, welche am Anfang der Komplementkaskade stehen (Abb. 3b ) [1]. Eine Aktivierung der klassischen Komplementkaskade mit Komplementverbrauch ist beim Lupus keine Seltenheit. In den meisten Fällen ist diese Hypokomplementämie mit Antikörpern gegen das erste Protein des klassischen Aktivierungsweges der Komplementkaskade (C1q) assoziiert [2, 3]. 30–50% aller Lupuspatienten haben solche Antikörper gegen C1q. Anti-C1q-Antikörper sind neben einer Hypokomplementämie vor allem mit einer aktiven Nierenbeteiligung (proliferative Lupusnephritis) assoziiert [2,3]. Dies zeigt sich bei unserer Patientin. Der deutlich erhöhte Titer für Anti-C1q ging mit tiefen Werten für C1q, C4 und C3 einher. Entsprechend war CH50, welches die Gesamtaktivität des Komplementsystems misst, erniedrigt. Ein chronisch aktiviertes Komplementsystem kann beim Lupus auch zum vermehrten Verbrauch von C1-Inhibitor im Sinne eines akquirierten C1-Inhibitor-Mangels führen [2]. Da es sich um ein dynamisches Regulationssystem handelt, schliesst eine normale C1-Inhibitor-Menge und eine normale C1-Inhibitor-Aktivität einen überschüssenden Verbrauch, insbesondere auf lokaler Ebene, nicht aus. In unserem Fall zeigte nur *eine* von vier Serumproben eine tiefe C1-Inhibitor-Aktivität.

Der Verbrauch von C1-Inhibitor alleine genügt bei unserer Patientin nicht, Angioödem auszulösen. Getriggert wurden diese durch die Einnahme von Ramipril und Losartan und anamnestisch durch die Einnahme von Diclofenac und Ibuprofen. ACE-Inhibitoren sind als Auslöser von Angioödem gut bekannt und führen über die Hemmung des Angiotensin-converting-En-

zyms (Kininase II) zu einer verminderten Degradierung von Bradykinin bzw. einem Anstieg der Plasma-Bradykinin-Werte (Abb. 3c ) [4]. Seltener werden Angioödem auch durch AT-II-Rezeptor(Typ I)-Antagonisten ausgelöst. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht bekannt. Die Blockade des AT<sub>1</sub>-Rezeptors führt zu einer Aktivierung des AT<sub>2</sub>-Rezeptors. Man nimmt an, dass diese Aktivierung zu einem leichten, AT<sub>2</sub>-vermittelten Anstieg von Bradykinin führt [4]. Bei den NSAR hingegen geht man davon aus, dass die Hemmung der Cyclooxygenasen den Abbau von Arachidonsäure via Lipooxygenasen zu Leukotrienen, potenten Entzündungsmediatoren, begünstigt und diese zur Entstehung von Angioödem beitragen [5].

Zusammenfassend zeigt dieser Fall exemplarisch die Entstehung eines Angioödems auf: Die eigentliche Ursache liegt in der unkontrollierten Generation von Bradykinin bei aktiviertem Kontaktsystem. Verantwortlich für die unkontrollierte Generation ist ein Mangel, – lokal oder systemisch – von C1-Inhibitor, dem wesentlichen Regulator/Inhibitor von Bradykinin bzw. des Kontaktsystems. Neben hereditären Störungen (Mangel oder Defekt) von C1-Inhibitor kann auch ein konsumierender Prozess, in diesem Fall der SLE mit Komplementaktivierung und -verbrauch, dahinterstehen. Begünstigt wird die Genese von Angioödem durch Substanzen, welche auf der anderen Seite zu einem verzögerten bzw. verminderten Abbau von Bradykinin führen.

#### Dank

Wir danken Prof. Jürg Schifferli für die interessante Diskussion des Falles.

#### Korrespondenz:

Dr. med. Michael Mayr  
Abteilung für Transplantations-  
immunologie und Nephrologie  
Universitätsspital  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel  
[mmayr@uhbs.ch](mailto:mmayr@uhbs.ch)

#### Literatur

- 1 Davis AE 3rd. The pathogenesis of hereditary angioedema. *Transfus Apheresis Sci* 2003;29:195–203.
- 2 Cacoub P, Frémeaux-Bacchi V, De Lacroix I, Guillien F, Kahn MF, Kazatchkine MD, et al. A new type of acquired C1 inhibitor deficiency associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:1836–40.

- 3 Siegert CE, Daha MR, Tseng CM, Coremans IE, van Es LA, Breedveld FC. Predictive value of IgG autoantibodies against C1q for nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1993;52:851–6.
- 4 Hilgers KF, Mann JF. ACE inhibitors versus AT(1) receptor antagonists in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1100–8.
- 5 Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf* 2001;24:599–606.