

KLINISCHE LES

Geïsoleerd angio-oedeem door verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie

Jacob W. Bosma, Jesse M. Bijl, Carl E.H. Siegert en Wies L.E. Vasmel

DAMES EN HEREN,

Angio-oedeem wordt veelvuldig gezien bij patiënten met een allergische reactie. Hierbij zijn meestal ook andere klachten zoals jeuk, erytheem of urticaria en bronchospasmen aanwezig. Angio-oedeem kan ook optreden door niet-allergische mechanismen en gaat dan niet gepaard met deze begeleidende symptomen. Bij recidiverend, geïsoleerd angio-oedeem op volwassen leeftijd dient diagnostiek naar verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie ingezet te worden. Deze zeldzame en potentieel levensbedreigende aandoening is geassocieerd met lymfoproliferatieve aandoeningen. Door behandeling van de onderliggende aandoening kan het aanvalsgewijze angio-oedeem in remissie gaan.

Patiënt A, een 41-jarige vrouw, bezocht 's avonds de huisartsenpost vanwege een gezwollen tong en keel. Zij gebruikte al ruim een jaar het combinatiepreparaat valsartan/hydrochloorthiazide 80 mg/12,5 mg 1 dd voor essentiële hypertensie. De dienstdoende huisarts concludeerde dat er sprake was van een allergische reactie, mogelijk op basis van valsartangebruik. Om die reden werd direct een oraal antihistaminicum gegeven, waarna de klachten snel en vrijwel geheel verdwenen. Zij kreeg het advies om het gebruik van deze antihypertensiva te staken en ging naar huis.

Enkele uren later trad opnieuw zwelling van de tong op en nu werd patiënte verwezen naar de Spoedeisende Hulp van ons ziekenhuis. Zij had een gezwollen tong en hierdoor een moeizame spraak. Er was geen sprake van jeuk, kortademigheid of buikklachten. Zij noch haar familieleden waren bekend met allergische aandoeningen.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een patiënte met een fors gezwollen tong. De bloeddruk was niet verlaagd en er was geen sprake van bronchospasmen of huidafwijkingen. Wij veronderstelden dat het angio-oedeem nog een late reactie was op het gebruik van valsartan en startten behandeling met glucocorticoiden. Omdat angio-oedeem bij valsartangebruik slechts incidenteel wordt beschreven werd differentiaaldiagnostisch gedacht aan idiopathisch angio-oedeem of verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie. Diagnostiek naar de laatste werd ingezet. De volgende dag waren de klachten verdwenen en in afwachting van de uitslagen van de vervolgdagnostiek kon patiënte naar huis worden ontslagen.

Een maand later werd zij opnieuw opgenomen, ditmaal met geïsoleerd peri-orbitaal oedeem en gezwollen wan-

Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, afd. Interne geneeskunde, Amsterdam.

Drs. J.W. Bosma, aios interne geneeskunde (thans: arts-onderzoeker, NKI-AvL, afd. Medische Oncologie, Amsterdam);

drs. J.M. Bijl, aios cardiologie (thans: St. Antonius Ziekenhuis, afd. Cardiologie, Nieuwegein); dr. C.E.H. Siegert, internist-nefroloog;

dr. W.L.E. Vasmel, internist-hematoloog.

Contactpersoon: drs. J.W. Bosma (j.bosma@nki.nl).

UITLEG

Immunofenotypering

Bij de diagnostiek van lymfoproliferatieve aandoeningen is immunofenotypering van bloed en beenmerg van belang. Gelabelde antistoffen herkennen de antigenen die aan de buitenkant van cellen aanwezig zijn. Op die manier kunnen afwijkingen in de samenstelling van de bloedcellen en in de aantallen cellen per volume-eenheid worden opgespoord.

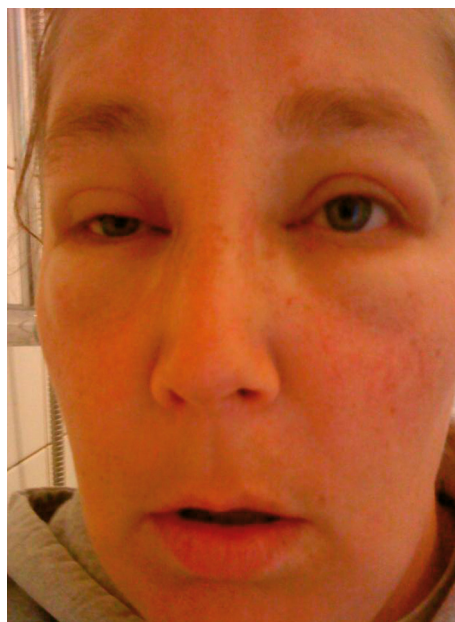
gen (figuur). Na het staken van de antihypertensiva bij de vorige opname had de huisarts inmiddels hydrochloorthiazide 12,5 mg 1 dd en amlodipine 10 mg 1 dd voorgeschreven voor de hypertensie. Er werd opnieuw gestart met behandeling met glucocorticoiden en na 2 dagen waren de klachten geheel verdwenen. Op dat moment waren de resultaten bekend van de eerder ingezette diagnostiek en bleek sprake te zijn van een C1-esteraseremmerdeficiëntie (tabel). Haar leeftijd, de negatieve familieanamnese voor angio-oedeem en de verlaagde C1q-waarde pasten bij de verworven vorm. Patiënte ging met ontslag naar huis en kreeg een afspraak op de polikliniek Interne geneeskunde voor analyse naar een eventuele onderliggende aandoening.

Anderhalve week na de 2e episode werd zij echter opnieuw opgenomen met angio-oedeem, nu van de linker arm, en de voorgenomen aanvullende diagnostiek werd daarna klinisch verricht. Bloedonderzoek liet een licht verhoogde lactaatdehydrogenasewaarde van 266 U/l (referentiewaarde: < 248 U/l) zien. De antinucleaire antistoffen (ANA) waren negatief. In het eiwitspectrum waren 2 monoklonale bandjes aantoonbaar: type IgM-kappa en type IgG-kappa. Immunofenotypering van het bloed en het beenmerg toonde een kleine monoklonale B-celpopulatie (zie uitlegkader). CT-scans van de hals, de thorax en het abdomen toonden geen lymfadenopathie. Wij concludeerden dat er sprake was van een verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie bij een laaggradig B-cel-non-Hodgkin-lymfoom met uitsluitend lokalisaties in het bloed en beenmerg. Patiënte werd behandeld met tranexaminezuur en wekelijkse toediening van rituximab gedurende 4 weken. Deze immunotherapie werd goed verdragen. Direct na de 4e kuur normaliseerde de C1-esteraseremmerconcentratie in het bloed. In het eiwitspectrum was geen M-proteïne meer aantoonbaar. Tot op heden, ruim 2 jaar na behandeling, heeft patiënte geen angio-oedeem meer gehad. Zij wordt poliklinisch gecontroleerd voor haar lymfoom.

BESCHOUWING

Angio-oedeem door een verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie is een zeldzame aandoening. De incidentie wordt geschat op 1 op 100.000 tot 1 op 500.000 personen.¹ De symptomen ontstaan klassiek na het 40e levensjaar en er bestaat een associatie met lymfoproliferatieve aandoeningen. Aangeboren of hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie is minder zeldzaam en berust op mutaties in het C1-esteraseremmer-gen. Deze vorm manifesteert zich meestal tijdens de adolescentiefase en de familieanamnese is vaak positief voor angio-oedeem.

De typische klachtenpresentatie van C1-esteraseremmerdeficiëntie bestaat uit aanvallen met niet-jeukend, niet-wegdrukbaar angio-oedeem. Urticaria zijn afwezig. Dit is een verschil met angio-oedeem dat ontstaat door mestcelactivatie, zoals wordt gezien bij allergische reacties. De klachten gaan vanzelf over en een aanval duurt gemiddeld 1-5 dagen. De voorkeurslokalisaties van het oedeem zijn de subcutis, en de slijmvliezen van de tractus digestivus en van de bovenste luchtwegen. Angio-oedeem van de huid treedt voornamelijk op in het gezicht, de extremiteiten, de genitaliën en de billen. In de tractus digestivus kan angio-oedeem leiden tot een subocclusie van de darmen. Dit kenmerkt zich door braken, koliekpijn en soms diarree. Deze maag-darmklachten



FIGUUR Bij de tweede opname van patiënt A was er sprake van peri-orbitaal angio-oedeem en een zwelling van de wangen. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

TABEL Uitslagen van laboratoriumdiagnostiek naar C1-esteraseremmerdeficiëntie bij patiënt A

bepaling	uitslag*	referentiewaarde
C1q	8	81-128 IE/ml
C4	16,9	150-400 mg/l
C1-esteraseremmeractiviteit	0,07	0,76-1,33 E/ml
CH50-titer†	< 4	68-133%
antistoffen tegen C1-esteraseremmer	niet aantoonbaar	

* Afwijkende waarden zijn in rood weergegeven

† CH50-titer is een maat voor de activiteit van de klassieke route van het complementsysteem.

kunnen de enige uiting zijn van C1-esteraseremmerdeficiëntie. Door larynxoedeem kan een levensbedreigende obstructie van de ademweg optreden. Hierbij kan direct ingrijpen levensreddend zijn. Het aantal aanvallen varieert van een enkele aanval per jaar tot meerdere aanvallen per maand.

DIFFERENTIAALDIAGNOSE

De differentiaaldiagnostische overwegingen bij volwassen patiënten met geïsoleerd angio-oedeem zijn beperkt. Geïsoleerd angio-oedeem kan uitgelokt worden door medicatie, een mestcel-gemedieerde allergische reactie, zoals een voedselallergie, of C1-esteraseremmerdeficiëntie. Ook een idiopathische vorm is beschreven.

Angio-oedeem is een bekende bijwerking van ACE-remmers en vormt dan vaak een reden om het gebruik te staken. Het aanvalsgewijze angio-oedeem door ACE-remmers wordt veroorzaakt door het vrijkomen van bradykinine en kan nog maanden ná het staken van het medicament optreden. Als angio-oedeem blijft optreden ná het staken van de ACE-remmer is diagnostiek om C1-esteraseremmerdeficiëntie uit te sluiten geïndiceerd. Ook bij patiënten die angiotensine(AT)-II-blokkers gebruiken wordt angio-oedeem zeer sporadisch beschreven.

De diagnose 'C1-esteraseremmerdeficiëntie' wordt gesteld op basis van het klinisch beeld met daarbij een verlaagde of afwezige hoeveelheid C1-esteraseremmer (of een verlaagde C1-esteraseremmeractiviteit) en een verlaagde C4-waarde in het serum. De verworven deficiëntie gaat in tegenstelling tot de erfelijke vorm bijna altijd gepaard met een verlaagde C1q-waarde. Als de waarden van C1-esteraseremmer en C4 verlaagd zijn, is het zinvol om autoantistoffen tegen C1-esteraseremmer te bepalen. Men spreekt van idiopathisch angio-oedeem als de concentraties van de complementfactoren niet verlaagd zijn.

PATHOGENESE

Verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie wordt veroorzaakt door de afbraak van C1-esteraseremmer door autoantilichamen of door consumptie van C1-esteraseremmer door neoplastisch weefsel.² C1-esteraseremmer heeft een remmend effect op het complementsysteem, op het contactstelsel en op het fibrinolytische systeem. Door een tekort aan C1-esteraseremmer treedt een overmatige activatie van de klassieke route van het complementsysteem op, wat resulteert in consumptie van de complementfactoren C1 en C4.

Het contactstelsel heeft ook een rol in de inflammatierespons. Door activering van de contactroute komt via stollingsfactor XII en kallikreïne het vasoactieve bradykinine vrij. Bradykinine is de belangrijkste mediator voor het ontwikkelen van angio-oedeem doordat het een verhoogde permeabiliteit van de vaatwand geeft. C1-esteraseremmer remt kallikreïne. Een tekort aan C1-esteraseremmer resulteert in het aanvalsgewijs vrijkomen van bradykinine en hierdoor in het ontstaan van angio-oedeem. De activatie van het contactstelsel wordt verder versterkt door verhoogde activiteit van het fibrinolytische systeem.³

LYMFOPROLIFERATIEVE AANDOENINGEN

Verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie is sterk geassocieerd met lymfoproliferatieve aandoeningen. In een serie met verzamelde data van 128 patiënten werd bij 85% een onderliggende ziekte gevonden, soms pas enkele jaren na de eerste aanvallen van angio-oedeem. Bij 35% van de patiënten was er sprake van een lymfoom en bij 32% van monoclonale gammopathie van onbekende betekenis ('monoclonal gammopathy of uncertain significance', MGUS). Andere geassocieerde aandoeningen betroffen solide maligniteiten (6%) en auto-immuunaandoeningen (8%), bijvoorbeeld systemische lupus erythematoses (SLE).⁴

Het onderliggende mechanisme van deze associatie is niet volledig opgehelderd. Bij verschillende auto-immuunziekten is een verhoogde incidentie van lymfomen aangetoond. Dit patroon suggereert een gemeenschappelijke pathogenese waarbij de controle op zowel de proliferatie van B-cellen als de groei van auto-immuunlymfocyten verloren is gegaan. Ook bij verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie wordt verondersteld dat proliferatie van een B-celkloon gepaard gaat met het ontstaan van auto-immuniteit. Dit resulteert in zowel auto-immuungemedieerde afbraak van C1-esteraseremmer als proliferatie van lymfocyten. Daarnaast is de hypothese dat een verhoogde consumptie van C1-esteraseremmer optreedt door directe binding aan lymfoproliferatief weefsel. Door deze 2 mechanismen, afbraak en consumptie, ontstaat een tekort aan C1-esteraseremmer.^{1,5}

LEERPUNTEN

- **Angio-oedeem is een bekende bijwerking van het gebruik van ACE-remmers.**
- **Verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie is een zeldzame, potentieel levensbedreigende oorzaak van geïsoleerd angio-oedeem.**
- **Bij patiënten met recidiverend, geïsoleerd angio-oedeem dient diagnostiek naar een eventueel onderliggende aandoening ingezet te worden.**
- **Er is een sterke associatie tussen verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie en lymfoproliferatieve aandoeningen.**
- **Behandeling van de onderliggende aandoening kan het aanvalsgewijze angio-oedeem in remissie brengen.**

Verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie kan het beloop compliceren bij patiënten met een bekende, al dan niet lymfoproliferatieve aandoening, maar het kan ook de eerste uiting van een onderliggende aandoening zijn. Bij onze patiënte werd na het diagnosticeren van de verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie een indolent lymfoom vastgesteld op basis van aanvullend onderzoek.

BEHANDELING

De behandeling van C1-esteraseremmerdeficiëntie wordt onderverdeeld in het bestrijden van een acute aanval, de profylactische behandeling en de therapie voor een eventuele onderliggende aandoening.

Aanvalsbehandeling In de acute fase van angio-oedeem kan intraveneus C1-esteraseremmerconcentraat worden gegeven. Om de tijd tussen het ontstaan van de symptomen en het starten van behandeling zo veel mogelijk te beperken is in studieverband het door patiënten zelf laten toedienen van C1-esteraseremmerconcentraat een veilige en effectieve methode gebleken.⁶ Omdat resistentie voor dit concentraat kan optreden, of patiënten steeds hogere doseringen nodig hebben, is gezocht naar andere behandelopties. Mogelijk geschikte alternatieven voor C1-esteraseremmerconcentraat vormen ecallantide, een remmer van kallikreïne, en het al voor hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie geregistreerde icatibant, een bradykininereceptorantagonist. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen welke plaats deze middelen verdienen in de behandeling van verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie.^{7,8}

Profylaxe Na de behandeling van een eerste aanval komen patiënten met recidiverende aanvallen in aanmerking voor een profylactische behandeling. Hierbij bestaat de keus uit tranexaminezuur en danazol. Tranexaminezuur is een medicament dat anti-fibrinolytisch werkt. Hiervan wordt verondersteld dat het de produc-

tie van bradykinine vermindert. Danazol, een androgeen middel, stimuleert de aanmaak van C1-esteraseremmer in de lever en is geregistreerd als profylactische behandeling bij patiënten met hereditaire C1-esteraseremmerdeficiëntie. Studies naar de effectiviteit van danazol bij patiënten met verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie zijn niet verricht. Hoewel danazol voor deze indicatie soms wordt voorgeschreven is dit middel bij de verworven vorm minder effectief dan bij de hereditaire vorm. Het mechanisme hierachter is niet geheel opgehelderd.

Onderliggende aandoening behandelen In het verleden zijn enkele patiënten met een lymfoproliferatieve aandoening en verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie behandeld met chemotherapie of chirurgie. Dit leidde vaak tot een normalisering van de complementfactoren en het verdwijnen van de symptomen.² Bij patiënten met een laaggradig lymfoom of MGUS zonder C1-esteraseremmerdeficiëntie wordt veelvuldig een expectatief beleid gevoerd, totdat een behandelindicatie ontstaat; bij laaggradige lymfomen vormen onder andere de aanwezigheid van B-symptomen (koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies van meer dan 10 kg), een symptomatische splenomegalie of compressie van andere structuren een behandelindicatie.

Als een reguliere behandelindicatie ontbreekt, kan de aanwezigheid van een C1-esteraseremmerdeficiëntie de reden zijn om toch therapie te starten. In 2004 werd de eerste patiënt met verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie bij een indolent B-cel-non-Hodgkin-lymfoom beschreven die succesvol werd behandeld met rituximab.⁹ Rituximab is een monoklonaal antilichaam dat zich specifiek bindt aan het CD20-antigeen op B-lymfocyten, wat resulteert in celdood van B-cellen. Na deze eerste publicatie zijn meerdere patiënten behandeld met rituximab.^{1,10} De resultaten bij deze kleine populatie waren wisselend, maar overwegend positief: een complete remissie bij 8 patiënten, een partiële remissie bij 2 patiënten en geen effect van rituximab bij 2 patiënten. Immunotherapie met rituximab wordt in het algemeen goed verdragen en hierdoor kunnen zwaardere behandelingen, zoals combinatiechemo-immunotherapie of splenectomieën bij miltlymfomen, soms worden voorkomen of uitgesteld.

Dames en Heren, bij geïsoleerd angio-oedeem is er een beperkte differentiaaldiagnose. Overweeg bij recidiverend angio-oedeem zonder urticaria, naast het gebruik van ACE-remmers, een verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie. Een tekort aan C1-esteraseremmer is potentieel levensbedreigend door de ontwikkeling van larynxoedeem. Er bestaat een sterke associatie met lymfoproliferatieve aandoeningen, en in mindere mate

met solide maligniteiten en auto-immuunziekten. Alle patiënten met verworven C1-esteraseremmerdeficiëntie dienen hierop gescreend te worden. Angio-oedeem door een verworven tekort aan C1-esteraseremmer kan verdwijnen door succesvolle behandeling van de onderliggende aandoening.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 7 februari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7184

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 Lam DH, Levy NB, Nickerson JM, Gruenberg DA, Lansigan F. Acquired angioedema and marginal zone lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:e151-3.
- 2 Castelli R, Zanichelli A, Cicardi M, Cugno M. Acquired C1-inhibitor deficiency and lymphoproliferative disorders: A tight relationship. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013;87:323-32.
- 3 Cicardi M, Johnston DT. Hereditary and acquired complement component 1 esterase inhibitor deficiency: a review for the hematologist. *Acta Haematol.* 2012;127:208-20.
- 4 Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:274-81.
- 5 Cugno M, Castelli R, Cicardi M. Angioedema due to acquired C1-inhibitor deficiency: a bridging condition between autoimmunity and lymphoproliferation. *Autoimmun Rev.* 2008;8:156-9.
- 6 Levi M, Choi G, Picavet C, Hack CE. Self-administration of C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary or acquired angioedema caused by C1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:904-8.
- 7 Zanichelli A, Bova M, Coerezza A, Petraroli A, Triggiani M, Cicardi M. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. *Allergy.* 2012;67:1074-7.
- 8 Patel NS, Fung SM, Zanichelli A, Cicardi M, Cohn JR. Ecallantide for treatment of acute attacks of acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:72-7.
- 9 Ziakas PD, Giannouli S, Psimenou E, Evangelia K, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Acquired angioedema: a new target for rituximab? *Haematologica.* 2004;89:ELT13.
- 10 Branellec A, Bouillet L, Javaud N, Mekinian A, Boccon-Gibod I, Blanchard-Delaunay C, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency: 7 patients treated with rituximab. *J Clin Immunol.* 2012;32:936-41.