

Zapalenie tkanki podskórnej u nosicielki deficytowego wariantu S genu dla α 1-antytrypsyny leczone skutecznie infliksymabem – opis przypadku

Panniculitis in a patient with a deficit of S variant of the gene for α 1-antitrypsin treated effectively with infliximab – case report

Agata Maciejewska-Radomska¹, Aleksandra Wilkowska¹, Michał Skroński², Jadwiga Roszkiewicz¹

¹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

²Samodzielna Pracownia Diagnostyki Molekularnej i Immunologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Joanna Chorostowska-Wynimko

Przeegl Dermatol 2011, 98, 312–316

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

zapalenie tkanki podskórnej, α 1-antytrypsyna, infliksymab.

KEY WORDS:

panniculitis, α 1-antitrypsin, infliximab.

Wprowadzenie. Zapalenie tkanki podskórnej α 1-antytrypsynozależne (AAT-zależne) jest rzadkim objawem uwarunkowanych genetycznie zaburzeń układu proteazowo-antyproteazowego. Typowymi objawami są guzy zapalne, w obrębie których dochodzi do powstawania ognisk martwicy, ropni oraz przetok z oleistą wydzieliną. Zmianom skórny zwykle towarzyszy zmniejszone stężenie α 1-antytrypsyny w surowicy, co stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju zagrażających życiu powikłań narządowych. W piśmiennictwie odnajdujemy również opisy chorych z objawami zapalenia tkanki podskórnej typowymi dla niedoboru AAT i prawidłowymi stężeniami enzymu, co wiąże się ze znacznym polimorfizmem genu SERPINA 1.

Cel pracy. Przedstawienie 52-letniej chorej z zapaleniem tkanki podskórnej AAT-zależnym o rzadkim fenotypie MS, u której – wobec braku poprawy w trakcie leczenia standardowego – zastosowano infliksymab z bardzo dobrym efektem, oraz zwrócenie szczególnej uwagi na aspekt diagnostyczny zaburzeń genu SERPINA 1.

Opis przypadku. Pacjentka 52-letnia z nawracającymi od kilku lat zmianami o charakterze nacieków zapalnych i ropni zlokalizowanymi w obrębie przedramion i piersi, z towarzyszącymi nasilonymi dolegliwościami bólowymi oraz stanami gorączkowymi. W rutynowych badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono odchyłeń od stanu prawidłowego. Obraz histopatologiczny przemawiał za rozpoznaniem zapalenia tkanki podskórnej. W związku z występowaniem u chorej nieogojących się owrzodzeń, ropni i sączących przetok typowych dla zapalenia tkanki podskórnej AAT-zależnego, pomimo prawidłowego stężenia α 1-antytrypsyny w osoczu, przeprowadzono genotypowanie, w którym potwierdzono obecność mutacji S w genie SERPINA 1. Podejmowane próby leczenia standardowego nie przyniosły zadowalających efektów klinicznych lub były źle tolerowane przez chorą. Całkowitą remisję uzyskano po podaniu 14 infuzji dożylnych infliksymabu w dawce 5 mg/kg m.c.

Wnioski. Przedstawiony przypadek wskazuje, że infliksymab może być alternatywną metodą leczenia u osób z zapaleniem tkanki podskórnej AAT-zależnym o ciężkim przebiegu.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

dr n. med. Agata Maciejewska-Radomska

Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet
Medyczny

ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk

e-mail: kanika@autograf.pl

ABSTRACT

Introduction. Panniculitis is one of the rarest manifestations of α 1-antitrypsin (AAT) deficiency. The disease is characterised by a typical clinical picture with inflammatory tumours, necrosis, ulcerations, fistulas and oily liquid. It is usually accompanied by decreased AAT level which may be a high risk factor of systemic life-threatening symptoms. There are some cases of patients with typical manifestation of AAT-related panniculitis and normal AAT level in the serum. It may be related to high polymorphism of the SERPINA 1 gene. Different effects of treatment with dapsone, glucocorticosteroids or doxycycline are reported.

Objective. To present a rare case of α 1-antitrypsin-related panniculitis (MS phenotype) treated effectively with infliximab. Particular attention is paid to the diagnostic aspects of abnormalities in the SERPINA 1 gene.

Case report. The case of a 52-year-old patient with recurrent inflammatory infiltrates and abscesses located within the forearm and chest, accompanied by severe pain and febrile states, is reported. In laboratory tests there were no abnormal results. Histopathological examination revealed the typical picture for panniculitis. Because of non-healing ulcers, abscesses and fistulas with oily liquid, despite normal levels of α 1-antitrypsin in plasma, genotyping was performed. The S mutation in the SERPINA 1 gene was confirmed. The routine therapy gave no satisfactory results or was badly tolerated. Complete remission was achieved after 14 infliximab infusions at a dose of 5 mg/kg.

Conclusions. We believe that infliximab may be regarded as an alternative drug in therapy of severe cases of α 1-antitrypsin-related panniculitis.

WPROWADZENIE

Zapalenie tkanki podskórnej α 1-antytrypsynoza- zależne (AAT-zależne) stanowi rzadki objaw uwarunkowanych genetycznie zaburzeń układu proteazowo-antyproteazowego. Schorzenie charakteryzuje się typowym obrazem i ciężkim przebiegiem klinicznym. Objawy mają charakter guzów zapalnych, w obrębie których tworzą się ogniska martwicy, ropnie i przetoki z obecnością oleistej wydzieliny. Powstawanie zmian często jest indukowane przez uraz mechaniczny [1, 2]. Zmianom skórnym zwykle towarzyszy zmniejszone stężenie α 1-antytrypsyny (AAT) w osoczu, w związku z czym chorzy należą do grupy dużego ryzyka rozwoju zagrażających życiu powikłań narządowych (rozedma płuc, astma oskrzelowa, marskość wątroby) [3, 4]. Jednocześnie w piśmiennictwie odnajdujemy opisy chorych z objawami zapalenia tkanki podskórnej typowymi dla niedoboru AAT i prawidłowymi stężeniami enzymu. Wiąże się to ze znacznym polimorfizmem genu SERPINA 1 [5]. Obecność poszczególnych wariantów allelicznych (ZZ, SZ, SS, MZ, MS) koreluje bowiem ze stężeniem AAT, a tym samym z cięż-

kością niedoboru [5]. W przypadku chorych z zapaleniem tkanki podskórnej AAT-zależnym najczęściej stwierdza się wariant ZZ oraz małe stężenia enzymu w osoczu [2, 6–21], natomiast stosunkowo dość rzadko obserwuje się zmiany skórne u chorych heterozygotycznych. W piśmiennictwie odnajdujemy jedynie pojedyncze przypadki zapaleń tkanki podskórnej AAT-zależnych u osób o fenotypie SZ, MZ i MS [22–30].

Podjęmowane dotychczas próby leczenia zapaleń tkanki podskórnej AAT-zależnych preparatami standardowymi dawały dość dobre rezultaty. Zadowolające efekty uzyskiwano po zastosowaniu m.in. dapsonu, glikokortykosteroidów czy doksycykliny. Niestety, u większości pacjentów do uzyskania remisji konieczne było zastosowanie terapii wielolekowej. W piśmiennictwie nie ma doniesień na temat potencjalnej roli terapii anty-TNF- α w leczeniu tego rzadkiego schorzenia.

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie przypadku rzadko występującego w populacji zapalenia tkanki pod-



Ryc. 1. Naciek zapalny w obrębie piersi w przebiegu zapalenia tkanki podskórnej $\alpha 1$ -antytrypsynozależnego

Fig. 1. Inflammatory induration of the breast in the course of $\alpha 1$ -antitrypsin-related panniculitis

skórnej AAT-zależnego o fenotypie MS, w którym wobec braku reakcji na standardowe leczenie zastosowano infliksymab z dobrym efektem. W niniejszym opracowaniu zwrócono szczególną uwagę na aspekt diagnostyczny zaburzeń w obrębie genu SERPINA 1.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 52-letnia została przyjęta do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z powodu nawracających od kilku lat nacieków zapalnych i ropni zlokalizowanych w obrębie przedramion oraz piersi. Pierwsze objawy chorobowe wystąpiły kilka lat wcześniej po ukąszeniu przez trzmieła. Początkowo miały one charakter zmian naciekowo-obrzękowych w obrębie przedramienia prawego z towarzyszącym powiększeniem lokalnych węzłów chłonnych. Z czasem w obrębie zajętych tkanek tworzyły się ropnie, które po opróżnieniu przekształcały się w trudno gojące owrzodzenia. Z powodu nasilonych objawów podmiotowych kilkadziesiąt razy nacinano ropnie, ordynowano antybiotykoterapię ogólną i miejscową, jednak bez efektu. Ostatecznie chorej podano inter-

feron γ , co spowodowało ustąpienie zmian. Po kilku-nastu miesiącach objawy wystąpiły ponownie bez uchwytnej przyczyny, jednak w innej lokalizacji. W obrębie piersi obserwowano głębokie, bolesne nacieki zapalne, ropnie i przetoki (ryc. 1.). Zmianom skórnym towarzyszyły znaczne dolegliwości bólowe oraz stany gorączkowe. Z powodu astmy oskrzelowej pacjentka od wielu lat była leczona prednizonem w dawce 20 mg/dobę oraz wziewnymi preparatami glikokortykosteroidowymi, β -mimetycznymi i cholinolitycznymi. Poza tym wywiad osobniczy i rodzinny był nieistotny.

W toku diagnostyki różnicowej prowadzonej w Klinice Dermatologii oznaczono poziom przeciwciał ANA - Hep2 i ANCA (nie wykryto tych przeciwciał) i stężenie AAT (wynik był prawidłowy - 1,14 g/l). W badaniu rentgenograficznym klatki piersiowej wykazano obecność zmian rozedmowych w płucach. W badaniu ultrasonograficznym piersi stwierdzono obecność zbiorników płynu odpowiadających ropniom z odchodzącymi od nich nitkowatymi wypustkami, co przemawiało za szerzeniem się procesu na otaczające tkanki. W obrazie histopatologicznym zaobserwowano w tkance podskórnej przewlekły, rozlany proces zapalny z ogniskami zapalenia ropnego, z obecnością komórek olbrzymich i ziarninowaniem oraz cechy włóknienia podścieliska łącznotkankowego. Obraz kliniczny oraz wynik oceny mikroskopowej przemawiały za rozpoznaniem zapalenia tkanki podskórnej. W związku z obecnością u chorej niegojących się owrzodzeń, ropni i sączących przetok typowych dla zapalenia tkanki podskórnej AAT-zależnego, pomimo prawidłowego stężenia AAT w osoczu, przeprowadzono genotypowanie. Analiza metodą wykorzystującą enzymy restrykcyjne w celu identyfikacji mutacji w obrębie miejsc cięcia danego enzymu (ang. *polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism* - PCR-RFLP) potwierdziła występowanie u chorej heterozygotycznej mutacji S w genie SERPINA 1.

Podejmowane próby leczenia standardowymi lekami (azatiopryna, dapson, cyklosporyna A, prednizon, metotreksat, endoksan) nie przynosiły zadowalającej poprawy stanu klinicznego lub były źle tolerowane przez chorą. Ropnie wielokrotnie opracowywano chirurgicznie, jednak i to postępowanie okazało się nieskuteczne. W związku z brakiem efektów dotychczasowej terapii oraz postępem choroby podjęto próbę leczenia infliksymabem w dawce 5 mg/kg m.c. dożylnie w tygodniach 0-2.-6. i co 8 tygodni w terapii podtrzymującej. Chorej podano w sumie 14 infuzji i uzyskano całkowitą remisję zmian chorobowych (ryc. 2.). Pacjentka nie ma objawów. W trakcie 8-miesięcznej obserwacji nie stwierdzono nawrotu zmian.



Rycina 2. Efekt leczenia – stan miejscowy po dożylnym podaniu 14 infuzji infliksymbu
 Figure 2. The result of treatment with infliximab (after 14 injections)

OMÓWIENIE

Zapalenie tkanki podskórnej AAT-zależne jest bardzo rzadkim objawem klinicznym zaburzeń układu proteazowo-antyproteazowego w odniesieniu do dużej częstości mutacji w genie SERPINA 1 w populacji ogólnej. Choroba charakteryzuje się typowym obrazem i przebiegiem klinicznym. Trudno gojące się owrzodzenia w przebiegu zapalenia tkanki podskórnej powinny więc w każdym przypadku nasuwać podejrzenie zaburzeń w zakresie genu dla AAT, nawet wówczas, gdy nie stwierdza się zmniejszonego stężenia tego inhibitora w osoczu. Schorzenie może być bowiem związane z genetycznie uwarunkowanym zaburzeniem funkcjonalnym AAT, wykazującym obniżoną zdolność regulacji układu proteazowo-antyproteazowego w warunkach uruchomienia kaskady białek ostrej fazy (stan zapalny).

Czynnikiem wyzwalającym proces zapalny w obrębie tkanki podskórnej może być uraz, co potwierdza także opisywany przez autorów przypadek. Nie można więc wykluczyć, że podejmowane wielokrotnie u pacjentki interwencje chirurgiczne przyczyniły się do progresji procesu chorobowego.

Prezentowany przypadek potwierdza także konieczność określania genotypu chorych z objawami sugerującymi zapalenie tkanki podskórnej AAT-zależne, nawet przy prawidłowych stężeniach inhibitora w osoczu. Należy bowiem pamiętać, że rutynowo wykonywane oznaczenia stężenia AAT nie różnicują zmutowanej formy enzymu od jego form prawidłowych.

Trudne do jednoznacznej oceny są występujące u chorej zaburzenia w obrębie układu oddechowego.

Pacjentka obciążona jest wieloletnią astmą oskrzelową o ciężkim przebiegu, niepoddającą się leczeniu. W związku z tym nie można jednoznacznie wykluczyć, że w drzewie oskrzelowym toczy się niezależny proces chorobowy wynikający z deficytu jakościowego AAT, pomimo prawidłowego stężenia enzymu w osoczu. Obserwacje te potwierdzają także inni autorzy [31, 32].

Stosowane leki były nieskuteczne lub źle tolerowane przez chorą. Dopiero zastosowanie preparatu anty-TNF- α (infliksymb) pozwoliło na zahamowanie kaskady zjawisk zapalnych, a tym samym na uzyskanie trwałej remisji. Wydaje się więc, że lek ten może być alternatywą w leczeniu zapalenia tkanki podskórnej AAT-zależnego o ciężkim przebiegu.

Prezentowany przypadek zapalenia tkanki podskórnej AAT-zależnego związanego z fenotypem MS jest 6. opisanym w piśmiennictwie [22, 23, 28] i stanowi jednocześnie pierwsze doniesienie dotyczące zastosowania terapii biologicznej w tej chorobie.

Piśmiennictwo

1. Parr D.G., Stewart D.G., Hero I., Stockley R.A.: Panniculitis secondary to extravasation of clarithromycin in a patient with alpha-1-antitrypsin deficiency (phenotype PiZ). *Br J Dermatol* 2003, 149, 410-413.
2. Linares-Barrios M., Conejo-Mir I.S., Artola Igarza J.L., Navarrete M.: Panniculitis due to alpha-1-antitrypsin deficiency induced by cryosurgery. *Br J Dermatol* 1998, 138, 552-553.
3. Carrell R.W., Jeppsson J.O., Laurell C.B., Brennan S.O., Owen M.C., Vaughan L. i inni: Structure and variation of human alpha-1-antitrypsin. *Nature* 1982, 298, 329-334.
4. Stoller J.K., Aboussouan L.S.: Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005, 365, 2225-2236.
5. Bornhorst J.A., Procter M., Meadows C., Ashwood E.R., Mao R.: Evaluation of an integrative diagnostic algorithm for the identification of people at risk for alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol* 2007, 128, 482-490.
6. McBean J., Sable A., Maude J., Bostom L.R.: Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Cutis* 2003, 71, 205-209.
7. Ginarte M., Roson E., Peteiro C., Toribio J.: Treatment of alpha-1-antitrypsin-deficiency panniculitis with minocycline. *Cutis* 2001, 68, 86-88.
8. Voigtlander V., Roberg B.: Recurrent nodular panniculitis in hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Med Klin* 2001, 96, 242-245.
9. Filaci G., Contini P., Barbera P., Bernardini L., Indiveri F.: Autoantibodies to neutrophilic proteases in a case of panniculitis by deficit of alpha-1-antitrypsin. *Rheumatology (Oxford)* 2000, 39, 1289-1290.
10. Wemer A., Mera V.A., Cea Pereiro J.C.: Dapsone and panniculitis due to alpha-1-antitrypsin deficiency. *Rev Clin Esp* 1999, 199, 779-780.
11. Furey N.L., Golden R.S., Potts S.R.: Treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency, massive edema and panniculitis with alpha-1-antitrypsin inhibitor. *Ann Intern Med* 1996, 125, 699.
12. Geller J.D., Su W.P.: A subtle clue to the histopathologic diagnosis of early alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1994, 31, 241-245.
13. Traulsen J.B.: Panniculitis associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ugeskr Laeger* 1994, 156, 1474-1475.

14. **Martinon S.F., Fernandez Villar M.C., Otero Esteban J.J., Garcia Rodriguez J.L.:** Panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. *An Esp Pediatr* 1993, 38, 269-270.
15. **Hendrick S.J., Silverman A.K., Solomon A.R., Headington J.T.:** Alpha-1-antitrypsin deficiency associated with panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1988, 18, 684-692.
16. **Smith K.C., Su W.P., Pittelkow M.R., Winkelmann R.K.:** Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha-1-antitrypsin. *J Am Acad Dermatol* 1989, 21, 1192-1196.
17. **Viraben R., Massip P., Dicostanzo B., Mathieu C.:** Necrotic panniculitis with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14, 684-687.
18. **Lonchampt F., Blanc D., Terrasse F., Humbert P., Kienler J.L., Agache P.:** Weber-Christian disease associated with familial alpha-1-antitrypsin deficiency. A propos of case. *Ann Dermatol Venereol* 1985, 112, 35-39.
19. **Breit S.M., Clark P., Robinson J.P., Luckhurst E., Dawkins R.L., Penny R.:** Familial occurrence of alpha-1-antitrypsin deficiency and Weber-Christian disease. *Arch Dermatol* 1983, 119, 198-202.
20. **Rubinstein H.M., Jaffer A.M., Kudrna J.C., Lertraranakul Y., Chandrasekhar A.J., Slater D. i inni:** Alpha-1-antitrypsin deficiency with severe panniculitis. Report of two cases. *Ann Intern Med* 1977, 86, 742-744.
21. **Edmonds B.K., Hodge J.A., Rietschel R.L.:** Alpha-1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 1991, 8, 296-299.
22. **Albes B., Bayle-Lebey P., Bazex J., Lamant L.:** Panniculitis revealing alpha-1-antitrypsin deficiency. Report of 3 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 2001, 152, 502-506.
23. **Geraminejad P., DeBloom J.R., Walling H.W., Sontheimer R.D., VanBeek M.:** Alpha-1-antitrypsin associated panniculitis: the MS variant. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51, 645-655.
24. **Pianka J.D., Ricci P.:** Cirrhosis associated with heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency preceded by a remote history of panniculitis. *Am J Gastroenterol* 2000, 95, 1848.
25. **Gillard M.C., Bothwell J., Dreyer L.:** A case of systemic nodular panniculitis associated with M1 (Val213) Z phenotype of alpha-1-protease inhibitor. *Int J Dermatol* 1997, 36, 278-280.
26. **Su W.P., Smith K.C., Pittelkow M.R., Winkelmann R.K.:** Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis: a histopathologic and immunopathologic study of four cases. *Am J Dermatopathol* 1987, 9, 483-490.
27. **Olmos L., Superby A., Lueiro M.:** Alpha-1-antitrypsin deficiency in Weber-Christian panniculitis. *Actas Dermosifiliogr* 1981, 72, 371-376.
28. **Humbert P., Faivre B., Gibey R., Agache P.:** Use of anti-collagenase properties of doxycycline in treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta Dermatol Venereol* 1991, 71, 189-194.
29. **Chang W.J., Henderson C.A.:** Suppurative panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiSZ phenotype) treated with doxycycline. *Br J Dermatol* 2001, 144, 1282-1283.
30. **Pinto A.R., Maciel L.S., Carneiro F., Resende C., Chaves F.C., Freitas A.F.:** Systemic nodular panniculitis in a patient with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiSS phenotype). *Clin Exp Dermatol* 1993, 18, 154-155.
31. **Seersholm N., Wilcke J.T.R., Kok-Jensen A., Dirksen A.:** Risk of hospital admission for obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin heterozygotes of phenotype PiMZ. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161, 81-84.
32. **Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G.:** Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002, 136, 270-279.

Otrzymano: 30 XII 2010 r.

Zaakceptowano: 24 II 2011 r.