

# Een zeldzame presentatie van alfa-1-antitrypsine deficiëntie: panniculitis en gegeneraliseerd oedeem

A. Fongers, B. Horváth

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

### Anamnese

Een 34-jarige vrouw presenteerde zich op de polikliniek dermatologie met sinds begin maart 2008 bestaande, spontaan ulcererende, pijnlijke, nodulaire afwijkingen over het gehele lichaam. Patiënte is bekend met een homozygote ZZ alfa 1-antitrypsine-deficiëntie en een daaraan gerelateerde chronische hepatitis met fibrosevorming. Voorafgaand heeft patiënte geen malaise of koorts bemerkt. De afwijkingen waren progressief onder de behandeling van prednisolon 40 mg per dag en ciprofloxacine 500 mg tweemaal per dag.

### Dermatologisch onderzoek

Verspreid over de romp en de extremiteiten een tiental geïndureerde subcutane nodi en plaques, met overlappend paars-livide huid (Figuur 1). Enkele nodi en plaques ulcereren centraal met olieachtige uitvloed. Lymfeklieren: niet palpabel.

### Laboratoriumonderzoek

C-reactive eiwit: 255 mg/l (<5), bezinking: 28 mm (<20), leukocyten  $10,3 \times 10^9/l$  (4,0-10,0), neutrofielen  $9,44 \times 10^9/l$  (2,0-7,5), 91,4% (45,0-70,0), totaal eiwit 47 g/l (60-80), albumine 21 g/l (35-50), anti-nucleaire antistoffen (ANA): 40 grofgespikkeld (<20), extraheerbare nucleaire antigenen (ENA): negatief, anti-neutrofiel cytoplasma-antistoffen (ANCA): negatief, complement C3: normaal, complement C4: normaal, cryoglobulines: negatief, immunofixatie: negatief, alfa-1-antitrypsine 0.4 g/l (0.9-2.0), 24-uurs urine op eiwit: negatief.

### Histologisch onderzoek

Biopt bovenarm: dermaal oedeem met een necrotiserende en lymfocytair vasculitis met vaatproliferatie en een subcutane actieve septale panniculitis.

Biopt onderarm: dermale en subcutane interstitiële dermatitis met sterk oedeem en wijde uiteenliggende, deels gedestrueerde collageenbundels. Tevens een septale en lobulaire neutrofiële granulocytair panniculitis.

## Samenvatting

Wij presenteren een zeldzame casus betreffende een patiënte met een homozygote ZZ alfa-1-antitrypsine (AAT) deficiëntie geassocieerde panniculitis en capillary leakage-syndroom. Een 34-jarige vrouw presenteerde zich met spontaan ulcererende subcutane nodi en plaques, verspreid over de romp en de extremiteiten. Enkele weken later ontwikkelde patiënte gegeneraliseerd pitting oedeem, met spontane erosies en blaes. Histologisch onderzoek van de huid bevestigde een AAT-deficiëntie geassocieerde panniculitis. AAT-deficiëntie is een zeldzaam genetisch defect dat leidt tot een verhoogde activiteit van proteolytische enzymen, waardoor weefselschade ontstaat. Klinische manifestaties als chronische hepatitis en emfyseem zijn veel voorkomend, hoewel panniculitis zeldzaam is. In de literatuur zijn twee casus met geassocieerde gegeneraliseerde oedeemvorming beschreven.

## Summary

We present a unique case of a patient with a homozygous ZZ alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency associated panniculitis and capillary leakage syndrome. A 34-year old woman developed multiple spontaneous ulcerating nodules and plaques, extended over the trunk and extremities. Several weeks later she developed generalised pitting edema, with spontaneous erosions and blisters. Histological examination of the skin confirmed the diagnosis of AAT-deficiency associated panniculitis. AAT-deficiency is a rare genetic disorder characterized by an increased activity of proteolytic enzymes, with tissue damage as a result. Clinical manifestations as chronic hepatitis and emphysema are common, though panniculitis is rare. Until now only two cases with associated generalized massive edema have been reported.

## alfa-1-antitrypsine deficiëntie - panniculitis - gegeneraliseerd oedeem

## alpha-1-antitrypsin deficiency - panniculitis - generalized edema

### Diagnose

Panniculitis bij homozygote ZZ alfa-1-antitrypsine-deficiëntie.

### Therapie en beloop

Poliklinische behandeling met prednisolon 30 mg per dag en doxycycline 200 mg tweemaal per dag gaf geen verbetering. Enkele weken na het eerste poliklinische bezoek ontwikkelde patiënte gegeneraliseerd pitting

Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Correspondentieadres: Drs. A. Fongers, Afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen,  
E-mail: a.fongers@derm.umcg.nl

oedeem, met multipale bullae en erosies en nam haar gewicht met 25 kg toe (Figuur 2). Tijdens opname op de afdeling interne geneeskunde werd gestart met dapson 50 mg per dag en methylprednisolon 1000 mg intraveneus per dag gedurende drie dagen, waarna gecontinueerd werd met prednisolon 80 mg per dag. Initieel verbeterde de panniculitis en het oedeem van patiënte hierop. Na twee weken ontwikkelde patiënte een recidief panniculitis en toename van gewicht. Hierop werd doxycycline 200 mg per dag toegevoegd aan de behandeling met prednisolon 80 mg en dapson 100 mg, waarna het huidbeeld verbeterde. Op dit moment heeft patiënte geen actieve panniculitis en gebruikt zij doxycycline 200 mg per dag.

## BESPREKING

Alfa-1-antitrypsine (AAT) is de meest voorkomende serineprotease-inhibitor in het menselijk lichaam.<sup>1</sup> Het is een acute fase eiwit dat wordt geproduceerd in de lever en in mindere mate in de longen. Bij fysiologische stress, zoals trauma, ziekte en zwangerschap, is er een verhoogde productie van het eiwit. Er zijn meer dan 120 verschillende allelen op het gen (*SERPINA1*) dat codeert voor dit eiwit. De verschillende allelen worden ingedeeld in 4 groepen, gebaseerd op hun elektroforetische snelheid: F (fast), M (medium), S (slow), Z (very slow).<sup>2</sup> Het meest voorkomende fenotype MM is geassocieerd met normale AAT-serumtiters. Alle andere fenotypen zijn geassocieerd met een verminderde productie van het eiwit, dan wel een afwijkende vorm ervan.<sup>3</sup> Het fenotype ZZ is geassocieerd met de laagste serumtiters (<20-45 mg/dl) en komt voor bij 1:1500 tot 1:5000 van de Caucasische populatie. AAT remt de activiteit van verscheidene serineproteasen, waaronder elastase, trypsine, chymotrypsine en cathepsine G. Dit zijn proteolytische enzymen welke een rol spelen in de afbraak van weefsels. Het door neutrofiële granulocyten geproduceerde elastase degradeert elastine en andere bestanddelen van de bindweefselmatrix. Tevens spelen serineproteasen een belangrijke rol in de activatie van het immuunsysteem.

AAT-deficiëntie leidt tot onvoldoende inhibitie van de serineproteasen, waardoor een verhoogde activiteit van lymfocyten, macrofagen en complementcascade ontstaat. Dit resulteert weer in het vrijkomen van chemotactische factoren, accumulatie van neutrofielen en een verhoogde productie van proteolytische enzymen. Hierdoor ontstaat uiteindelijk verhoogde weefselschade.

De gevolgen van AAT-deficiëntie zijn enerzijds gerelateerd aan de lage serumtiters en het onvermogen om bij fysiologische stress de titer te verhogen. Anderzijds wordt er bij mutaties in het gen een afwijkend AAT geproduceerd, dat zich opstapelt in het endoplasmatisch reticulum van de hepatocyten.

AAT-deficiëntie met het fenotype ZZ is het sterkst geassocieerd met panniculitis, hoewel SS- en MZ-fenotypen ook beschreven zijn.<sup>4</sup> Kenmerkend voor panniculitis zijn persisterende erythemateuze plaques en nodi, met als voorkeurslokalisatie de proximale extremiteiten en de nates. In eenderde deel van de gevallen zijn de laesies anamnestic ontstaan na een voorafgaand trauma.<sup>5</sup> De laesies hebben de neiging tot ulcereren met een olieachtige uitvloed.

Histologisch kenmerkt de panniculitis zich in de vroege fase door de verspreiding van neutrofiële granulocyten tussen de collageenbundels in de reticulair dermis. In de daarop volgende fase lossen de collageenbundels op en ontstaat er een vervloeiende necrose met separatie van de vetlobuli. Kenmerkend zijn adherente gebieden van necrose met gebieden van niet aangedane vetlobuli. Een eventuele lokale vasculitis is waarschijnlijk secundair aan het neutrofiële infiltraat en trombose.

Er is geen overeenstemming over of de panniculitis primair septaal of lobulair is.

De long is klassiek aangedaan bij AAT-deficiëntie. Onvoldoende inhibitie van elastase, dat wordt geproduceerd als reactie op inflammatoire stimuli, beschadigt de alveoli. Dit resulteert uiteindelijk in panacinair emfyseem en bronchiectasieën. Roken bevordert dit proces.

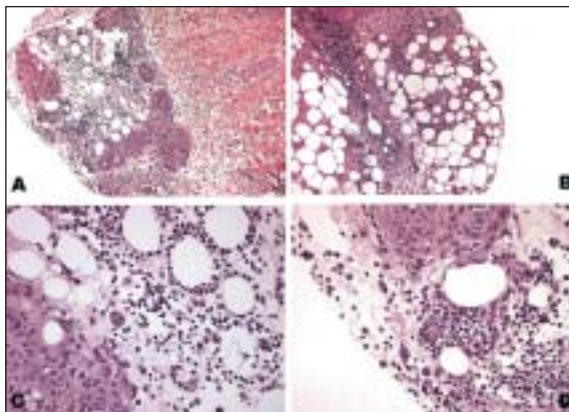
Levercirrose ontstaat door accumulatie van afwijkend AAT in de hepatocyten. Alle patiënten met het fenotype ZZ ondergaan dit proces, hoewel 10-15% hiervan uiteindelijk levercirrose en/of hepatocellulair carcinoom ontwikkelen.<sup>4</sup> Nefropathie komt geassocieerd voor met leverfalen en wordt veroorzaakt door een immuuncom-



Figuur 1. Op de rechter bovenarm een 2.5 cm grote geïn-dureerde paars-livide nodus.



Figuur 2. Pitting oedeem van het rechter bovenbeen met olieachtige uitvloed.



Figuur 3. Huidbiopsie nodus rechter onderarm (HE). A (10x): Overzicht: In de reticulaire dermis uiteenliggende collage vezels met een infiltraat van lymfocyten, neutrofiële granulocyten en macrofagen. B (10x), C-D (40x): Subcutaan een septale en lobulaire panniculitis met lymfocyten, neutrofiële granulocyten en macrofagen. D (40x): Hemofagocytose: In het cytoplasma van de macrofagen bevinden zich gefagocyteerde erythrocyten.

plex vasculitis. Vasculair manifesteert AAT-deficiëntie zich in ondermeer in aneurysmata en is geassocieerd met het fenotype ZZ.

De behandeling van alfa 1-antitrypsine-deficiëntie panniculitis is niet eenduidig. Intraveneuze toediening van alfa-1-antitrypsine is de meest effectieve, maar tevens meest kostbare therapie gebleken.<sup>6</sup> Dapson remt het door neutrofielen geproduceerde myeloperoxidase en wordt gegeven in de dosering van 50-150 mg per dag.<sup>7</sup> De werking van tetracyclines berust op de inactivatie van lipasen en kan gegeven worden in de vorm van o.a. doxycycline (100-200 mg per dag). Behandeling met prednisolon in de dosering 40-100 mg per dag, al dan niet in combinatie met cyclofosfamide 150 mg, of dapson 150 mg per dag wordt beschreven.<sup>8</sup> Andere beschreven therapieën zijn chloroquine, colchicine, indometacine, azathioprine en cyclosporine.<sup>4</sup>

Samenvattend presenteren wij een patiënte die bij haar AAT-deficiëntie panniculitis en een massaal perifeer oedeem ontwikkelde. Dit capillary leakage syndroom geassocieerd met AAT-deficiëntie is tweemaal eerder in de literatuur beschreven.<sup>9,10</sup> Het massale oedeem wat de patiënte liet zien is mogelijk te verklaren door een verhoogde vasculaire permeabiliteit, die ontstaat door beschadiging van de vaatwand door een verhoogde activiteit van proteolytische enzymen.<sup>9</sup>

#### LITERATUUR

1. Mahadeva R, Chang WSW, Dafforn TR et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha 1-titrypsin and liver cirrosis. *J Clin Invest* 1999;103:999-1006.
2. Blanco I, Fernandez E, Bustillo EF. Alpha-1 antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001;60:31-41.
3. Cook L, Burdon JG, Brenton S, Knight KR, Janus ED. Kinetic characterisation of alpha 1-antitrypsin F as an inhibitor of human neutrophil elastase. *Pathology* 1997;29:331-3.
4. Ortiz PG, Skov BG, Benfeldt E.  $\alpha$ -1 Antitrypsin deficiency-associated panniculitis: case report and review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:487-90.
5. Pittelkow MR, Smith KC, Su WP. Alpha-1-antitrypsin deficiency and panniculitis: Perspectives on disease relationship and replacement therapy. *Am J Med* 1988;84:80-6.
6. Chowdhury MM, Williams EJ, Morris JS et al. Severe panniculitis caused by homozygous ZZ alpha 1-antitrypsin deficiency treated successfully with human purified enzyme (Prolastin®). *Br J Dermatol* 2002;147:1258-61.
7. McBean J, Sable A, Maude J, Robinson-Bostom L. Alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Cutis* 2003;71:205-9.
8. Humbert P, Faivre B, Gibey R, Agache P. Use of anti-collagenase properties of doxycycline in treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Acta Derm Venereol* 1991;71:189-94.
9. Balk E, Bronsveld W, van der Deyl JA, Kwee WS, Thiss LG. Alpha 1-antitrypsin deficiency with vascular leakage syndrome and panniculitis. *Neth J Med* 1982;25:138-41.
10. Furey NL, Golden RS, Potts SR. Treatment of alpha 1-antitrypsin deficiency, massive edema and panniculitis with alpha 1-protease inhibitor. *Ann Intern Med* 1996;125:699