

Paniculitis por déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

A. Pau Parra¹, C. Varón Galcera¹, J. Mestre Torres², A. Arévalo¹, J.C. Juárez-Giménez¹

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

R E S U M E N

La alfa-1-antitripsina (AAT) es una proteína sintetizada a nivel hepático que inhibe la actividad de diferentes proteasas. La paniculitis es una patología poco frecuente que puede derivarse del déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT), y que cursa con la aparición de placas inflamatorias y nódulos subcutáneos. Además de los niveles bajos de la enzima, son necesarios un estudio genético y una biopsia cutánea de confirmación. Se describe un caso de paniculitis neutrofílica por DAAT (genotipo Pi ZZ), sin otra clínica asociada, en un varón de 27 años diagnosticado de DAAT y tratado con dapsona por vía oral (v.o.), que evoluciona favorablemente.

Palabras clave: Paniculitis, alfa-1-antitripsina (AAT), dapsona.

A B S T R A C T

Alpha-1 antitrypsin (AAT) is a liver-synthesised protein that inhibits the activity of different proteases. Panniculitis is a rare pathology that can be caused by alpha-1 antitrypsin deficit (AATD), with patients presenting with inflammatory plaques and subcutaneous nodules over its course. In addition to low levels of this enzyme, a genetic study and a confirmatory skin biopsy are required. A case of neutrophilic panniculitis (Pi ZZ genotype) due to AATD without other associated clinical signs in a 27-year-old male patient diagnosed with AATD is described; the patient is treated with oral dapsone and makes good progress.

Keywords: Panniculitis, alpha-1 antitrypsin (AAT), dapsone.

Introducción

La alfa-1-antitripsina (AAT), también llamada alfa-1 inhibidor de proteinasas (Pi), es una glicoproteína con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias sintetizada principalmente por los hepatocitos¹. Su función consiste en inhibir múltiples serín proteasas, entre las que destacan la elastasa libre, procedente de neutrófilos, y otras enzimas proteolíticas como la tripsina o la colagenasa².

El déficit de alfa-1-antitripsina (DAAT) se debe a la mutación del gen *SERPINA1* (Serine Protease Inhibitor, grupo A, miembro 1), localizado en el cromosoma 14, por lo que el diagnóstico del DAAT requiere tanto la determinación de las concentraciones plasmáticas de la enzima como la realización de un estudio fenotípico^{1,3}. El DAAT es una condición genética de herencia autosómica codo-

minante, de manera que los diferentes genotipos presentes en la población son el resultado de la combinación de los alelos M, S y Z, siendo el genotipo Pi MM el no patológico. En cambio, en los genotipos MS, SS, MZ, SZ y ZZ se produce una acumulación de polímeros de AAT mutados a nivel hepático, lo que provoca que los individuos expresen niveles de la enzima del 80, 60, 55, 40 y 15%, respectivamente². El genotipo Pi ZZ, que es el que presenta una mayor relevancia clínica, tiene una prevalencia de 1/2.000-5.000 personas en Europa³. La importante disminución de las concentraciones de AAT en sangre y tejidos en estos individuos hace que tengan una mayor predisposición a sufrir manifestaciones clínicas⁴.

La concentración plasmática de AAT en situación basal es de 116-232 mg/dL, incrementándose rápidamente en condiciones patológicas al ser un reactante de fase aguda. Se considera un déficit grave un valor de AAT inferior a 60 mg/dL, lo que constituye un factor de riesgo para desarrollar algunas enfermedades fundamentalmente respiratorias en el adulto, tales como

Correspondencia:

A. Pau Parra. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. P.º de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: alpapauvh@gmail.com

enfisema, asma y bronquiectasias, y hepatopatías en niños y adultos, como hepatitis aguda, cirrosis y hepatocarcinoma^{4,5}. Cabe destacar que, además de estas patologías más frecuentes derivadas del DAAT, en un porcentaje muy reducido de individuos se pueden dar casos de vasculitis o panculitis (0,1%), en los que éstas sean la primera y única manifestación clínica⁶.

Además del factor genético, existen factores exógenos que pueden desencadenar la aparición de manifestaciones clínicas debidas a la acumulación de polímeros de AAT. La infección por virus causantes de hepatitis (VHC y VHB, principalmente), el consumo de alcohol y el tratamiento con fármacos hepatotóxicos son factores que facilitan la formación de cuerpos de inclusión y el daño hepático². Por otro lado, la contaminación ambiental o el tabaco, en combinación con una disminución de los niveles de AAT en sangre y tejidos, favorecen la polimerización local y disminuyen la protección frente a proteasas a nivel pulmonar, provocando una afectación respiratoria^{4,5}.

La panculitis se caracteriza por ser una patología que presenta una serie de manifestaciones cutáneas características debidas a la infiltración de neutrófilos y otras células polimorfonucleares en el tejido adiposo subcutáneo, lo que desencadena la formación de placas inflamatorias y nódulos en dicho tejido. En muchos casos, la panculitis se desencadena como consecuencia de una infección o trauma previo, por lo que estos episodios suelen ser recurrentes⁷. En el diagnóstico diferencial, se hace necesario descartar otras posibles causas etiológicas de la panculitis distintas al DAAT, como sería una infección del tejido cutáneo. A diferencia del proceso infeccioso, la panculitis por DAAT se debe a un aumento de la degradación tisular tras un incremento de la actividad de las proteasas⁷.

El tratamiento farmacológico del DAAT estará condicionado por la patología derivada de este déficit, siendo necesario tratar las manifestaciones hepáticas o respiratorias en la mayoría de los pacientes que presentan clínica. El número de casos descritos de panculitis es muy reducido, y entre los fármacos utilizados se encuentran no sólo dapsona, sino también doxiciclina, indometacina, azatioprina, danazol, prednisona, colchicina, cloroquina, tetraciclinas y anakinra, aunque la eficacia clínica de la mayoría de ellos es limitada^{7,8}.

Dapsona, un inhibidor del CD11b que previene la adherencia y migración de los neutrófilos, es el fármaco más utilizado de forma inicial (50-200 mg/día v.o.) en el tratamiento de las panculitis causadas por DAAT⁵. De los fármacos anteriormente mencionados, dapsona es el que presenta unos mejores resultados, con la resolución de la clínica en el 62% de los pacientes⁸. El elevado riesgo de hemólisis que presenta este fármaco hace necesarios la determinación de niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) y un control del hemograma durante el tratamiento, pudiendo administrarse doxiciclina como sustituto en pacientes que desarrollan metahemoglobinemia⁹. Sin embargo, el tratamiento que ha demostrado ser más eficaz, con el 100% de la resolución de los síntomas⁸, es la administración intravenosa de AAT (60 mg/kg/semana o 120 mg/kg/2 semanas), con el fin de obtener unos niveles adecuados de la enzima en sangre (superiores a 100 mg/dL). Cabe destacar que se trata de un hemoderivado y de elevado coste¹⁰.

Se presenta a continuación un caso de panculitis de difícil diagnóstico que evolucionó satisfactoriamente tras el tratamiento farmacológico.

Descripción del caso

Varón de 27 años de edad, fumador. Como antecedentes patológicos había presentado una hepatitis perinatal de etiología desconocida, una meningitis a los 12 años (sin diagnóstico microbiológico) y un episodio de forunculosis en la extremidad inferior izquierda que requirió su ingreso en 2015.

En julio de 2019, el paciente acude a nuestro hospital por una historia de semanas de evolución orientada como una artritis séptica de rodilla y tobillo. Había sido tratada con antibióticos en un ingreso previo en otro centro, pero el paciente presenta un empeoramiento clínico tras su retirada en forma de fiebre y malestar general. Al ingreso se evidencian signos de osteomielitis difusa de la tibia izquierda, con signos de celulitis que afecta a planos grasos subcutáneos y profundos de dicha extremidad. Los cultivos del líquido sinovial, urocultivos y hemocultivos resultan negativos. La analítica general muestra elevación de reactantes inflamatorios (VSG, PCR) y un proteinograma con disminución de la fracción alfa-1, a pesar de estar en una situación de

caso clínico

Paniculitis por déficit de alfa-1-antitripsina: a propósito de un caso

proceso inflamatorio. Se realiza una biopsia de tejido celular subcutáneo, en la que se evidencia una paniculitis con abundante infiltración de neutrófilos dispuestos intersticialmente entre los haces de colágeno, todo ello compatible con una paniculitis por DAAT. Se decide determinar los niveles en sangre de AAT, que son de 29,7 mg/dL, y posteriormente llevar a cabo un estudio fenotípico de Pi, evidenciándose Pi ZZ, por lo que se confirma el diagnóstico de «paniculitis neutrofílica por DAAT». En un primer momento se desestima tratamiento con AAT por ser el paciente fumador activo, aunque al tratarse de una indicación diferente a la causa respiratoria no habría contraindicación absoluta. En vista de la situación clínica del paciente, y tras una determinación previa de niveles de G6PDH, se acuerda iniciar tratamiento con dapsona en dosis bajas (50 mg/día v.o.) asociado a ácido fólico (5 mg/día v.o.) y vitamina B₁₂ (1.000 µg/semana, vía intramuscular) por los niveles bajos del paciente en una analítica de rutina y con el objetivo de disminuir el riesgo de hemólisis asociado a

esta sulfona. Además, se pauta colchicina 0,5 mg/día v.o. El paciente es dado de alta con el tratamiento indicado, presentando una mejora progresiva de la sintomatología. En la analítica de control a los 15 días se evidencia una discreta elevación de las transaminasas (AST/ALT: 61/98), que se normalizan en la analítica posterior sin haber precisado cambios en el tratamiento. En caso de aparición de toxicidad por dapsona, se planteará realizar tratamiento sustitutivo con AAT intravenosa a 60 mg/kg por semana como alternativa.

A los 3 meses del alta, el paciente ingresa de nuevo por un episodio de dolor, tumefacción e incapacidad funcional en tobillo derecho tras un traumatismo 7 días antes de la consulta (coincidiendo con el abandono del tratamiento con colchicina). En la analítica se observan leucocitosis con neutrofilia, PCR de 10 mg/dL y VSG de 35 mm/h. Dado que se trata de un paciente con DAAT y antecedente de paniculitis, el episodio se orienta como una paniculitis pretibial secundaria a esguince en tobillo derecho, por lo que se optimiza el tratamiento

NACEX

Healthcare

25 años
NACEX
REINVENTANDO
CONFIANZA



Especialistas en distribución al Sector Salud



Experiencia

Más de
1 millón
de entregas
anuales en
**hospitales, clínicas
y farmacias,**

avalan nuestra garantía de servicio
en establecimientos sanitarios.



@nacex_
@NACEXclientes



blog.nacex.es



linkedin.com/company/nacex



youtube.com/NACEXservicioexpres

www.nacex.es • 900 100 000

aumentando la dosis de dapsona a 75 mg/día v.o. y re-introduciendo colchicina a 0,5 mg/día v.o. Al alta se mantiene este mismo tratamiento hasta la siguiente visita de control, a las 6 semanas. Ante la evidencia de una mejoría clínica a las 6 semanas, se decide reducir la dosis de dapsona a 50 mg/día. Durante el seguimiento del paciente no se han observado alteraciones hepáticas ni pulmonares que sugieran la presencia de otras patologías asociadas al DAAT, por lo que actualmente se mantiene con el tratamiento indicado.

Discusión

Se describe el caso de un paciente diagnosticado de paniculitis por DAAT en el que el tratamiento con dapsona y colchicina consiguió una evolución satisfactoria.

El diagnóstico del DAAT viene determinado por la presencia de manifestaciones clínicas junto con niveles disminuidos de AAT y una caracterización del fenotipo Pi. En el caso de que la manifestación clínica sea una paniculitis, el diagnóstico deberá ir acompañado también de una biopsia cutánea de confirmación que muestre infiltrados de neutrófilos^{2,5}.

Al tratarse de una patología rara y de difícil diagnóstico, aún no se ha establecido un manejo farmacoterapéutico claro. La mayoría de los fármacos estudiados muestran resultados más que discutibles, por lo que la mayor parte de los clínicos optan por el uso inicial de dapsona, tanto por la eficacia demostrada por este fármaco como por el bajo coste y la comodidad de administración por vía oral^{1,8,10}. Sin embargo, presenta el inconveniente de que necesita un control analítico de los niveles de G6PDH para evitar que desencadene una hemólisis como efecto adverso más grave. En pacientes que no responden a dapsona se podría optar por la terapia sustitutiva con AAT por vía intravenosa, lo que obligaría al paciente a una administración hospitalaria del fármaco y conllevaría un coste mucho más elevado para el sistema sanitario.

En el presente caso, la única sintomatología que lleva al diagnóstico es la presencia de la paniculitis, con un infiltrado neutrofílico en el tejido subcutáneo celular. La confirmación del diagnóstico se lleva a cabo tras el hallazgo de niveles bajos de AAT en sangre y determinándose el fenotipo Pi ZZ, y realizando una biopsia.

Finalmente, cabe destacar la necesidad de realizar un seguimiento riguroso del paciente una vez iniciado el tratamiento con dapsona y colchicina por el perfil de toxicidad de ambos fármacos. Como en este caso, puede ser necesario ajustar la dosis según la evolución del paciente y la posible aparición de efectos adversos. Así, aunque ha sido necesario un aumento puntual de la dosis de dapsona a 75 mg/día por un empeoramiento clínico debido a un proceso traumático, una vez estabilizada la clínica se vuelve a la dosis de dapsona planteada inicialmente (50 mg/día).

Conclusión

La paniculitis es una manifestación clínica rara del DAAT y su diagnóstico suele ser tardío. Desde el punto de vista del tratamiento, dapsona sigue siendo la opción más coste-eficiente, aunque en algunos casos sus efectos adversos y su mala tolerancia pueden limitar su uso. ■

Bibliografía

1. Blanco I, Lipsker D, Lara B, Janciauskiene S. Neutrophilic panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: an update. *Br J Dermatol.* 2016; 174(4): 753-762.
2. Blanco I, Lara B. Déficit de alfa-1-antitripsina: fisiopatología, enfermedades relacionadas, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Respira-Fundación Española del Pulmón-SEPAR; 2016.
3. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K. The diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016; 3(3): 668-682.
4. Lázaro Asegurado L. Déficit de alfa-1-antitripsina. Actualización del diagnóstico y tratamiento. *Medicina Respiratoria.* 2018; 11(2): 25-33.
5. Stoller JK, Lacbawan FL, Aboussouan LS. Alpha-1-antitrypsin deficiency. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Stephens K, Amemiya A, editores. *GeneReviews.* Seattle: University of Washington, 2006 Oct. 27 (Updated 2017 Jan. 19).
6. Wick MR. Panniculitis: a summary. *Semin Diagn Pathol.* 2017; 34(3): 261-272.
7. Lipsker D, Perrigouard C, Foubert A, Cribier B. Anakinra for difficult-to-treat neutrophilic panniculitis: IL-1 blockade as a promising treatment option for neutrophil-mediated inflammatory skin disease. *Dermatology.* 2010; 220(3): 264-267.
8. Sabbagh DK, Barmayehvar B, Nguyen T. Managing panniculitis in alpha-1-antitrypsin deficiency: systematic review of evidence behind treatment. *World J Dermatol.* 2018; 7(1): 1-8.
9. Storan E, O'Gorman S, Hawkins P, Aalto L, Murphy A, Markham T. Alpha-1-antitrypsin deficiency-related panniculitis: two cases with diverse clinical courses. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42(5): 520-522.
10. Johnson EF, Tolkachjov SN, Gibson LE. Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis: clinical and pathologic characteristics of 10 cases. *Int J Dermatol.* 2018; 57(8): 952-958.