

Reunión internistas noveis Sanxenxo 2013



Ana María Rodríguez Gómez
Medicina Interna. Hospital Xeral.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo



Motivo de consulta

Varón de 45 años con nódulos subcutáneos recurrentes



Antecedentes personales

- Profesión: Físico y empresario
- No alergias conocidas. No tóxicos. No fármacos
- Tuberculosis pulmonar en la infancia, tratada
- Estudiado por diarrea crónica no inflamatoria. Colonoscopia normal 4 años antes. EDA (hacía 1 año): s *H. pylori* tratado
- Medio urbano. Viajes frecuentes a Alemania. No consumo de productos sin control sanitario.

Antecedentes familiares:

- Madre con miocardiopatía hipertrófica apical
- Hija mayor: síndr. de Smith-Magenis (microdelección cromosoma 17)
- Hija pequeña: estudio por lesiones cutáneas y disnea con el esfuerzo

Enfermedad actual

- 4 meses “bultos” en muslos, brazos, región glútea, pared torácica...
- El primero y la mayoría tras un traumatismo
- Piel ligeramente eritematosa y caliente
- 1 ó 2 al mismo tiempo
- Varios cm. Dolorosos, o solo molestos

- Se resolvían y reaparecían en otra localización
- Dejan área deprimida al resolverse (pocos días-3 sem)
- Dudosa emisión de material blanquecino

Enfermedad actual

- No fiebre
- Astenia y pérdida de peso que relacionaba con trabajo y estrés (recuperando peso)
- Aftas orales recurrentes, cada 3 meses, duración de un mes
- Diarrea habitual desde hacía 7 años (estudiado en otro centro)

No artralgias ni artritis

No aftas genitales ni síntomas urológicos

No síntomas oculares

No otras lesiones cutáneas

No fotosensibilidad ni fenómeno de Raynaud

Exploración física

- Afebril. TA 135/70. 65lpm. Sat O2 98%. 14 rpm. Buen estado general
- No lesiones mucosas, no adenopatías periféricas, no artritis

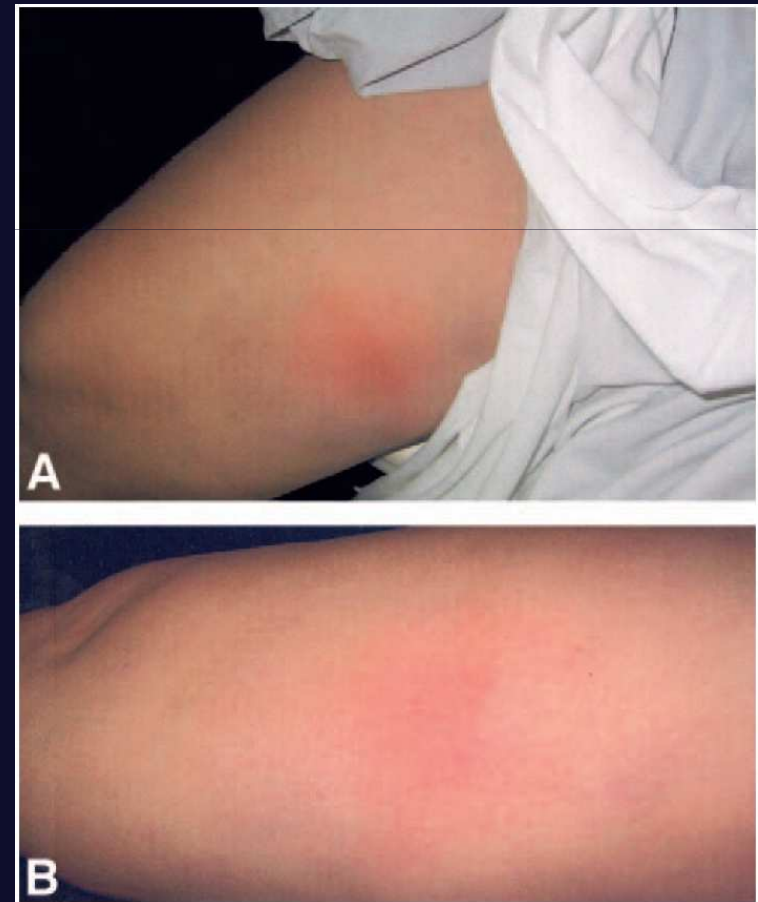
AP: normal

AC: rítmica sin soplos ni roce

ABD: blando, no doloroso, no masas,
no hepato ni esplenomegalia

Nódulo profundo en área glútea externa izquierda, como una nuez, no doloroso, en resolución.

Piel suprayacente normal



Pruebas complementarias

EN OTROS CENTROS:

- Hemograma, bioquímica y coagulación: normal
- VSG y PCR negativas
- ANA por ELISA negativos
- Serologías VIH, VHB, VHC y lúes negativas
- Mantoux negativo (0 mm)
- Rx tórax normal
- Eco de abdomen normal
- RM cadera izquierda: inflamación tejido celular subcutáneo en área de un cm

Sospecha de paniculitis

Necesaria biopsia profunda para documentarla
Se remitió a Dermatología de forma urgente



En consulta externa 15 días después...

Biopsia Dermatología (punch) no concluyente por poco profunda y proceso en resolución

No lesiones en ese momento



Acudiré cuando reaparezcan las lesiones...

Ingreso para biopsia excisional por Cirugía General:

Afectación extensa e intensa por **celularidad inflamatoria** de predominio agudo con **necrosis** de la grasa, **borrando el lobulillo** adiposo; afectación focal de septos

No vasculitis, no granulomas

Paniculitis de predominio lobulillar



Diagnóstico diferencial...

1. -Inflamatoria
2. -Infecciosa
3. -Traumática
4. -Depósito
5. -Destrucción enzimática
6. -Malignidad



Localización:

Eritema nodoso: piernas anteriorNO ÚLCERAS

Eritema induratum: piernas posteriorÚLCERAS

Lipodermatoesclerosis: piernas.....ESCLEROSIS

Déf alfa 1 antitripsina: glúteos, flancos y muslos

Sarcoidosis: antebrazos

Lupus: cara, cuero cabelludo, brazos, nalgas... .ATROFIA

Predominantly septal panniculitis, without vasculitis

Erythema nodosum

Erythema nodosum migrans/subacute nodular migratory panniculitis/chronic erythema nodosum

Deep morphea

Necrobiosis lipoidica diabetorum

Rheumatoid nodule

Subcutaneous granuloma annulare

Predominantly septal panniculitis, with vasculitis

Polyarteritis nodosa

Superficial migratory thrombophlebitis

Predominantly lobular panniculitis, without vasculitis

Infectious panniculitis

Traumatic panniculitis (cold, injections, post-irradiation, blunt trauma)

Enzymatic destruction (pancreatic panniculitis, alpha-1 antitrypsin deficiency*)

Malignancy

Deposition (gout, calciphylaxis, hyperoxaluria)

Lipodermatosclerosis/sclerosing panniculitis

Lupus panniculitis

Panniculitis of dermatomyositis

Connective tissue disease panniculitis

Post-steroid panniculitis

Subcutaneous sarcoidosis

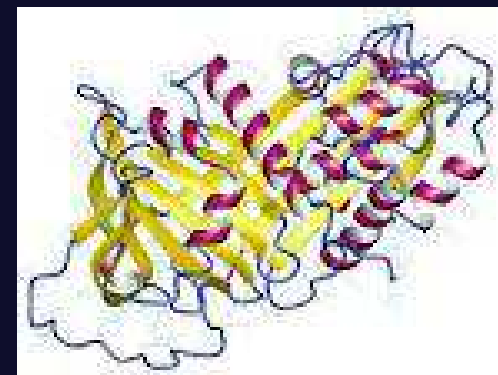
Predominantly lobular panniculitis with vasculitis

Erythema induratum/nodular vasculitis

Erythema nodosum leprosum

Pruebas complementarias:

- ANA, ENA, anti-DNA, ANCA negativos
- Amilasa normal
- ASLO negativo
- Función tiroidea normal
- Proteinograma normal
- ECG normal
- TC tóraco-abdominal sin alteraciones



Alfa-1 antitripsina 68mg/dl

Fenotipado de alfa-1 antitripsina MZ (genotipado: gen PI*S no mutado; gen PI*Z mutado en heterocigosis)

PANICULITIS POR DÉFICIT DE ALFA 1 ANTITRIPSINA

Déficit de alfa-1 antitripsina

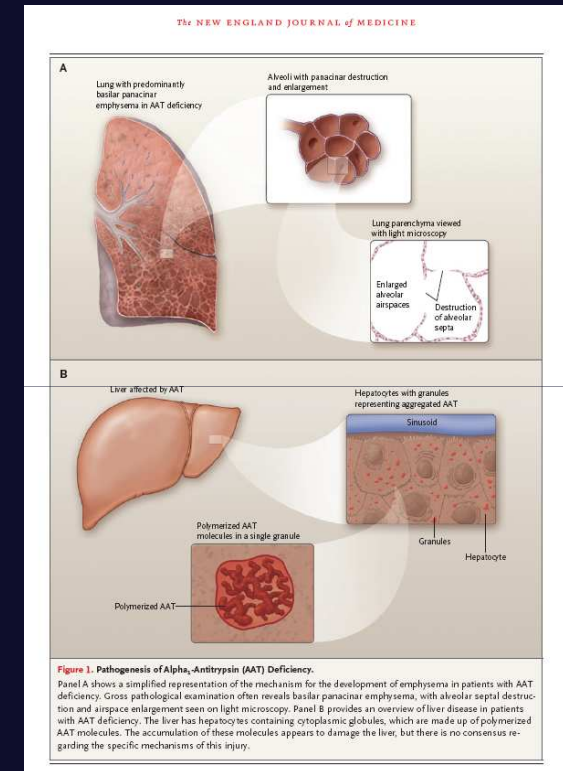
Superfamilia de las serpinas: inhiben a las proteasas (tripsina, elastasa, proteinasa 3) mantiene balance

Autosómica **co-dominante**:

- disminución
- ausencia producción
- polimerización anómala con depósito hepático

Pulmonar: enfisema panacinar (tos, esputo, inf)
– Rx tórax: bullas predominio en bases
– Elastasa neutrófilos destruye elastina

Hepático: hepatitis neonatal, cirrosis, carcinoma
– Depósito de prot con polimerización anómala
– FR: varón, obesidad



Diagnóstico:

- **Niveles de alfa-1 antitripsina en suero** (no detecta heterocigotos con niveles en rango normal; alfa-1 antitripsina en reactante de fase aguda)
 - **Fenotipado**: migración de las isoformas de alfa-1 antitripsina en gel de electroenfoque (no identifica presencia de alelos PI*Null que no producen proteína)
 - **Genotipado**: identificación de las variantes mutadas más frecuentes, PI*S y PI*Z (no detecta otras variantes)
-
- Sociedad Torácica Americana (ATS): niveles + fenotipo/genotipo
 - New England Journal of Medicine: niveles/fenotipo + genotipo
 - UpToDate: niveles +fenotipo /genotipo

Déficit de alfa-1 antitripsina

Table 1. Diagnostic Tests for Alpha₁-Antitrypsin (AAT) Deficiency and Associated Disease Risks.*

Inherited Genetic Variants†	Protein Phenotype‡	Serum Protein Level§	Molecular Genotype¶	Risk of COPD	Risk of Liver Disease
ZZ	Z	Very low	ZZ	Very high	High
ZNull	Z	Very low	Z/non-S, non-Z	Very high	Unknown
MZ	MZ	Intermediate	Z/non-S, non-Z	Possibly increased	Possibly increased
MNull	M	Intermediate	Non-S, non-Z/non-S, non-Z	Unknown	None
SZ	SZ	Low	SZ	Increased	Possibly increased
NullNull	None	None	Non-S, non-Z/non-S, non-Z	Very high	None

Paniculitis por déficit de alfa-1 antitripsina

- Manifestación extrapulmonar más infrecuente
- Descritos 45 casos
- Ocurre en 1/1000 pacientes EPOC por déficit de A-1 AT
(OMS, Bull World Health Organ 1997)
- **H=M 30 y los 60 años (7-73 años)**
- Nódulos o placas: ee proximales, nalgas, tronco, cara
- Dolorosos
- La mayoría se ulceran y drenan
sustancia oleosa
- Dejan cicatriz. Recidivante
- 35% recuerdan traumatismo previo



Paniculitis por déficit de alfa-1 antitripsina

- Geraminejad et al. J Am Acad Dermatol 2004
- 2 casos y revisión de la literatura: 40 pacientes
- Desde 2004, 5 casos más, ZZ

Table II. Summary of AAT cases

	Age (y)	No. cases (%)	Serum level (mg/dL)
ZZ	36.9 ± 14.4	28/40 (70)	31.7 ± 18*
MZ	49 ± 14.4	5/40 (12.5)	134.5 ± 47.1
MS	44.6 ± 20.4	5/40 (12.5)	127.8 ± 16.5
SZ	16	1/40 (0.025)	36
SS	22	1/40 (0.025)	93

* $P < .01$ vs. combined non-ZZ phenotype.

Paniculitis por déficit de alfa-1 antitripsina

- 5 pacientes con paniculitis y MZ
- No manifestaciones pulmonares ni hepáticas

Table I. Reported cases of AAT panniculitis

Demographic	Site	PT	Duration	Level (mg/dL)	Trauma	Treatment
40 F	Face, legs	MZ	1 yr	99	No	Improved on doxycycline
69 WF	Abdomen	MZ	>1 mo	ND	Yes	ND
31 WF	Arms, abdomen, buttocks, back, thighs	MZ	13 yrs	170	No	Unresponsive to dapsone, steroids, cyclophosphamide
54 F	L lower leg	MZ	ND	89	ND	Improved on NSAIDs
51 M	Gluteal, legs, flanks, extremities	MZ	ND	180	ND	Improved on prednisone

Histología:

- Infiltrado neutrofílico lobulillar y septal
- Necrosis licuefactiva
- Destrucción de elastina
- No vasculitis ni granulomas

Patogenia:

- Elastinas de neutróf y proteasas de mba de grasa subc.
- Polímeros isoformas mutadas proinflamatorias
(Gross et al, Dermatology 2009)
- Teoría factor desencadenante: trauma (analogía tabaco en pulmón)
- Multifactorial?? Poco frec y no siempre con manif extracut

¿Cuándo pedir alfa1 AT?

- Enfisema en paciente <45a
- Enfisema en no fumador o mínimamente
- Enfisema con cambios basilares en Rx tórax
- Historia familiar de enfisema y/ó patol hepática
- Historia familiar de paniculitis
- Paniculitis necrotizantes (25% niveles normales)

ATS, Am J Respir Crit Care Med 2003



Tratamiento:

- **Terapia de sustitución con α -1 AT**
 - Prolastina[®] (preparados de 1 g)
 - Trypsone[®] (preparados de 1 g y de 500mg) 60 mg/kg semAprobada para niveles <11micromol/L (57,2mg/dL) con EPOC
Se ha usado en 9 pacientes con paniculitis ZZ: buen resultado

- **Transplante hepático:** 2 de la serie por cirrosis: curación

- **Otros:**

Dapsona: Sulfona[®] 100mg

Specific treatment	Response to the treatment, %	n ¹
Doxycycline/minocycline	87.5	8
Cloxacillin/nafcillin	100	3
Dapsone	90.0	23
Corticosteroids	63.2	19
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	100	1
Cyclophosphamide	50	2
Lugol's solution	0	1
Plaquenil/chloroquine	33.3	3
Intravenous augmentation therapy	100	3
Plasma exchange	100	1
Liver transplantation	100	1
Nitrogen mustard	0	1

Caso clínico

- **Paniculitis por déficit de alfa-1 antitripsina MZ**
- Pruebas de función respiratoria completas normales → seguimiento
- Evitar FR para enfermedad pulmonar y hepática
- Consejo genético
- Se propondrá Dapsona 100mg/día





MUCHAS GRACIAS