

Redaktion

E. Reinhold-Keller, Hamburg
 F. Moosig, Neumünster



CrossMark

C. Fiehn

ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Deutschland

Eine seltene Ursache einer schweren Pannikulitis

Anamnese und Diagnostik

Die 58-jährige, in Russland lebende Patientin stellte sich zur Abklärung einer unklaren, episodisch auftretenden Entzündung des Fettgewebes an Oberschenkeln und Oberarmen vor. Bereits 2 Jahre vor der Vorstellung hatte sie plötzlich Schwellungen an Oberschenkeln und Oberarmen, Fieber bis 39 °C und Schüttelfrost bemerkt. Im Verlauf kam es zu episodisch subkutanen Schwellungen und Rötungen der betroffenen Extremitäten (■ **Abb. 1**). Im Weiteren zeigten sich – fotografisch dokumentiert – ulzeröse, teilweise fistulierende Veränderungen des Fettgewebes mit weißlichem Ausfluss und teilweise narbiger Defektheilung (■ **Abb. 2**). Eine Therapie mit initial 60 mg Prednison in absteigender Dosis führte zu keine Besserung. Stattdessen kam es anamnestisch zu einer Superinfektion der Ulcera, sodass schließlich eine Amputation des linken Beins am Oberschenkel notwendig wurde (■ **Abb. 3**).

In den Gewebeproben zeigte das Fettgewebe histologisch eine schwere Pannikulitis mit ausgeprägter Verdickung der interlobulären Innenwände und Infiltration dieser und der Fettläppchen durch mononukleäre Zellen inkl. neutrophilen Granulozyten, Histiocyten, leichten eosinophilen Entzündungsmassen und umgebenden granulomatösen Entzündungszonen.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung war die letzte Episode der Entzündung abgeklungen. Laborchemisch zeigte sich ein normales C-reaktives Protein, Blutbild und Blutchemie inkl. Transaminasen und Lipase. ANCA, ANA und andere rheumaserologische Parameter waren negativ. Die Patientin war Raucherin (25 Packungsjahre) und hatte Symptome einer leichten chronischen Bronchitis und in der Lungenfunktion eine leichte Obstruktion und Diffusionsstörung. Ansonsten hatte sie keine Vorerkrankungen, insbesondere keine Symptome oder Befunde von Pankreatitiden oder

Lebererkrankungen, und auch die Frage nach Gelenkschmerzen, Epistaxis, Raynaud-Syndrom oder Sicca-Syndrom wurde verneint. Im Vorfeld war bereits die Untersuchung des Gewebes auf Mykobakterien inkl. Tuberkulose negativ geblieben. Eine CT-Thorax-Untersuchung sowie ein Oberbauchsonogramm hatten einen Normalbefund erbracht.

Diagnosestellung mit Therapie und Verlauf

Klarheit brachte die Untersuchung der Proteinelektrophorese, welche eine Verminderung der Alpha-1-Fraktion auf 1,1 % (Norm 2,0–4,5 %) zeigte (■ **Abb. 4**). Eine daraufhin veranlasste Messung von Alpha-1-Antitrypsin (AAT) im Serum zeigte einen verminderten Wert von 22 mg/dl (Norm 90–200 mg/dl). Eine molekulargenetische Untersuchung zeigte eine homozygote ZZ-Mutation des AAT-Gens und bestätigte damit die Diagnose eines hereditären Alpha-1-Antitrypsin-



Abb. 1 ▲ Beginnender Schub der Pannikulitis mit Rötung der Haut und Schwellung des subkutanen Fettgewebes



Abb. 2 ▲ a Defektheilung unter Hinterlassung einer „Delle“ durch untergegangenes Fettgewebe, b Ulzerierung mit Entleerung von weißlicher Flüssigkeit aus koaguliertem Fettgewebe

Tab. 1 Klinische Manifestationen des Alpha-1-Antitrypsinmangels. Geschätzte Häufigkeit bei Vorliegen einer ZZ-Mutation des AAT-Gens. (Aus Blanco et al. [1])

Manifestation	Anteil Erkrankte bei Nachweis der ZZ-Mutation (in %)
COPD und/oder Emphysem	90 bei Rauchern, 60 bei Nichtrauchern
Leberzirrhose	Erwachsene 30, Kinder und Adoleszente 2,5
Prolongierte Cholestase bei Neugeborenen	10
Bronchiektasen	7
Hepatozelluläres Karzinom	2–3
Systemische Vaskulitis	2
Neutrophile Pannikulitis	0,1

Mangels. Die Erkrankung manifestierte sich bei der Patientin nur durch die wiederkehrenden, schweren Pannikulitiden, die schließlich zu einer Amputation des linken Unterschenkels führte. Die Patientin hatte auch eine milde chronisch-obstruktive Lungenerkrankung aber keine Zeichen eines Emphysems im CT-Thorax. Hinweise für eine Lebererkrankung ergaben sich weder klinisch, im Labor noch im Ultraschall des Abdomens.

Diskussion

Hereditärer AAT-Mangel kann in seltenen Fällen zu schweren neutrophilen Pannikulitiden führen. Die Häufigkeit wird auf 0,1 % aller Patienten mit dem ZZ-Phänotyp des AAT-Mangels geschätzt, eine Mutation, deren Prävalenz in Europa auf 1:2000–5000 Individuen geschätzt wird [1]. Die Pannikulitis ist damit die seltenste Manifestation des AAT-Mangels. Weitaus häufiger sind COPD, Leberzirrhose, Bronchiektasen und auch systemische Vaskulitis. Die geschätzten Häufigkeiten sind in **Tab. 1** aufgeführt. Die Pannikulitis kann dabei isoliert ohne die sonstigen potenziellen Manifestationen des AAT-Mangels auftreten. Die Erkrankung verläuft typischerweise schubartig. Auslöser können Mikrotraumen des Fettgewebes sein. Die Diagnose wird durch eine Fettgewebsbiopsie gestellt. In dieser zeigen sich typischerweise das Bild einer septalen und lobulären neutrophilen Pannikulitis. Aber auch eine lymphozytäre, eosinophile und histiozytäre chronische Entzündung kann, insbesondere am Rand der Entzündung, sichtbar sein. Typisch soll die starke Kollagenolyse sein, die zu

dem Bild des „fließenden Fetts“ führen kann. Eine Vaskulitis ist dagegen nicht darstellbar. Bei der hier beschriebenen Patientin waren die Pannikulitiden so schwer, dass eine Amputation des Beines am Oberschenkel notwendig wurde. Es ließ sich nicht klären, ob tatsächlich eine Superinfektion vorlag oder aber die schwere Pannikulitis mit Koagulation des Fettgewebes dies nur vortäuschte. Bis auf eine leichte, gering symptomatische obstruktive Lungenerkrankung hatte die Patientin ansonsten keine Manifestationen der genetischen Erkrankungen, auch keine Befunde welche für eine Leberzirrhose sprachen.

AAT ist ein potenter Inhibitor von neutrophiler Elastase, Proteinase 3, Cathepsin G und Alpha-Defensinen [1, 2]. Man schätzt, dass AAT mehr als 90 % der Antiproteinaseaktivität im menschlichen Serum ausmacht. Eine verminderte Konzentration in Blut und Gewebe verändert daher das Gleichgewicht der Enzyme in Richtung Autoinflammation. AAT reguliert auch die Chemotaxis und Apoptose neutrophiler Granulozyten [3, 4]. Darüber hinaus bilden sich bei der Z-Mutation Polymere des AAT-Moleküls [5]. Diese akkumulieren vor allem in der Leber, wurden aber auch in der Haut nachgewiesen. Sie bilden intrazelluläre Einschlusskörperchen und sollen für die hohe Rate von Leberzirrhose bei 30 % und hepatozellulärem Karzinom bei 2–3 % der Patienten mit der ZZ-Mutation des AAT-Gens verantwortlich sein. Exogene Faktoren wie u. a. Alkohol und Medikamente (vor allem NSAR) im Falle der Leberpathologie sowie Rauchen und andere inhalative Noxen bei den dominierenden pulmonalen Manifestationen Emphysem, COPD und Bronchiek-

Z Rheumatol 2017 · 76:166–169
DOI 10.1007/s00393-016-0247-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

C. Fiehn

Eine seltene Ursache einer schweren Pannikulitis

Zusammenfassung

Eine 58-jährige Patientin stellte sich mit einer schweren, episodisch verlaufenden Pannikulitis der Oberschenkel vor. Schwere Nekrosen des Fettgewebes und eine mutmaßliche Superinfektion hatten die Amputation eines Beines am Oberschenkel notwendig gemacht. Als Ursache fand sich ein hereditärer Alpha-1-Antitrypsin(AAT)-Mangel mit einer ZZ-Mutation des AAT-Gens. Die neutrophile Pannikulitis tritt bei 0,1 % der Patienten mit einer ZZ-Mutation im AAT-Gen auf und ist damit die seltenste klinische Manifestation des AAT-Mangels. Außer einer leichten COPD hatte die Patientin ansonsten keine klinische Ausprägung des AAT-Mangels. Eine Therapie mit Colchicum reduzierte die Frequenz und die Schwere der Schübe.

Schlüsselwörter

Alpha-1-Antitrypsin · Pannikulitis · Colchicin

A rare cause of severe panniculitis

Abstract

A 58-year-old patient presented with a severe, episodic panniculitis of the upper legs. Necrosis of the fatty tissue and a suspected superinfection led to amputation of one leg. The panniculitis was caused by a hereditary deficiency of alpha-1 antitrypsin (AAT) due to a ZZ mutation of the AAT gene. Neutrophilic panniculitis is found in 0.1% of patients with the ZZ mutation and therefore is the rarest clinical manifestation of AAT deficiency. With the exception of mild COPD, the patient had no other typical clinical symptoms of AAT deficiency. Treatment with colchicum reduced the frequency and severity of the flares.

Keywords

Alpha-1 antitrypsin · Panniculitis · Colchicin

tasen spielen bei der Ausprägung des klinischen Bildes ebenfalls eine Rolle [1]. Interessant ist auch der Zusammenhang mit dem Auftreten von ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Bei der Auswertung von 856 Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden zeigte sich, dass diese ein



Abb. 3 ▲ Z. n. Amputation am li. Oberschenkel nach massiver Pannikulitis und anamnestisch berichteter Superinfektion. Oberhalb des Amputationsstumpfes zeigen sich Residuen eines verheilten Ulcus

etwa doppelt so hohes Risiko für eine Mutation des Z-Allels des AAT-Gens haben (HR=2.25, 95 % CI 1.60–3.19) [6]. In Einzelfällen waren AAT-Polymere in Nierenbiopsien von Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden gefunden worden [6]. Der pathogenetische Zusammenhang ist unklar. Es ist allerdings bekannt, dass AAT eine sehr wichtige Rolle in der Degradation von Proteinase 3, dem Zielantigen der zytoplasmatischen ANCA, spielt.

Therapeutisch wurde in Einzelfallberichten eine ganze Reihe von Medikamenten zur Behandlung der Pannikulitis durch eine AAT-Defizienz beschrieben. Am häufigsten wird Dapson genannt, welches die neutrophile Adhäsion und Migration hemmen kann [7]. Andere genannte Substanzen sind Colchicin, verschiedene Antibiotika, Immunsuppressiva und auch Antimalariamittel. In einer neueren Arbeit wurde bei einer therapierefraktären neutrophilen Pannikulitis, allerdings nicht durch ein AAT-Defizienz hervorgerufen, die erfolgreiche Therapie mit dem IL-1-Antagonisten Anakinra genannt [8]. Schließlich existieren eine Vielzahl von Fallberichten über die erfolgreiche Therapie der neutrophilen Pannikulitis durch die Substitution mit intravenös gegebenem AAT (Prolastin). Blanco et al. [1] fassen 13 erfolgreich behandelte Fälle zusammen. Prolastin wird in den meisten Fällen in einer Dosis von 60 mg/kg pro Woche i.v. gegeben. In den beschriebenen Fällen wurde die Therapie überwiegend auf Dauer fortgesetzt.

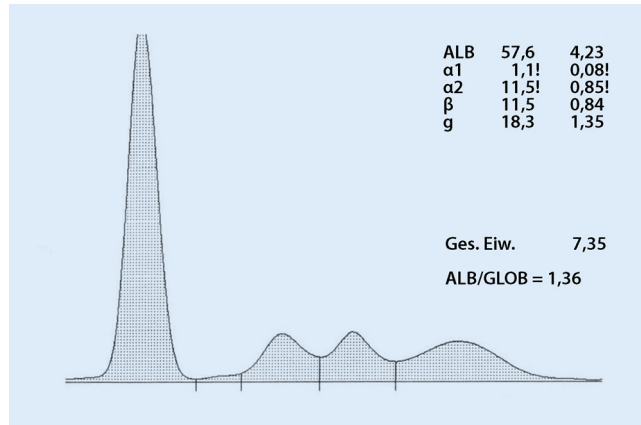


Abb. 4 ◀ Proteinelektrophorese im Serum mit Verminderung der Alpha-1-Fraktion auf 1,1 % (Norm 2,0–4,5 %) bzw. 0,08 g/dl (Norm 0,15–0,33)

Die Therapie mit Prolastin stand bei der in Russland lebenden Patientin nicht zur Verfügung. Da sie zum Zeitpunkt der Vorstellung in einer entzündungsfreien Episode war, entschlossen wir uns zu einer Therapie mit Colchicin in einer Dosis von 2-mal 500 mg p.o. Darunter traten zwar zunächst weitere, wenn auch mildere Episoden auf, insgesamt war der Verlauf dadurch aber so gebessert, dass diese Therapie bis zum letzten Kontakt mit der Patientin nach 1,5 Jahren fortgesetzt wurde.

Fazit für die Praxis

- Ein hereditärer Alpha-1-Antitrypsinmangel kann eine seltene Ursache einer Pannikulitis sein.
- Pannikulitis ist eine seltene Manifestation des Alpha-1-Antitrypsinmangels und kann die einzige klinische Ausprägung sein.
- Die Erkrankung verläuft schubartig und kann den Patienten gefährden und zu Verstümmelung führen.
- Therapieoptionen sind die Gaben von Colchicum oder Dapson, aber auch Therapien mit dem Interleukin-1-Antagonisten Anakinra oder Substitution von Alpha-1-Antitrypsin sind beschrieben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Fiehn

ACURA-Rheumazentrum Baden-Baden
Rotenbachtalstr. 5, 76530 Baden-Baden,
Deutschland
c.fiehn@acura-kliniken.com

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. C. Fiehn gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Literatur

1. Blanco I, Lipsker D, Lara B, Janciauskiene S (2016) Neutrophilic panniculitis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: an update. Br J Dermatol 174:753–762
2. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, Petrache HI, Flotte TR, Tudor RM (2006) Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. Am J Pathol 169:1155–1166
3. Bergin DA, Reeves EP, Meleady P, Henry M, McElvaney OJ, Carroll TP, Condron C, Chotirmall SH, Clynes M, O'Neill SJ, McElvaney NG (2010) α-1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. J Clin Invest 120:4236–4250
4. Hurley K, Lacey N, O'Dwyer CA, Bergin DA, McElvaney OJ, O'Brien ME, McElvaney OF, Reeves EP, McElvaney NG (2014) Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy corrects accelerated neutrophil apoptosis in deficient individuals. J Immunol 193:3978–3991
5. Gross B, Grebe M, Wencker M, Stoller JK, Bjursten LM, Janciauskiene S (2009) New findings in PiZZ alpha1-antitrypsin deficiency-related panniculitis.

Demonstration of skin polymers and high dosing requirements of intravenous augmentation therapy. *Dermatology* (Basel) 218:370–375

6. Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, Holle JU, Guillevin L, Lomas DA, Perez J, Pusey CD, Salama AD, Stockley R, Wieczorek S, McKnight AJ, Maxwell AP, Miranda E, Williams J, Savage CO, Harper L (2011) ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of $\alpha 1$ antitrypsin and its polymers. *Ann Rheum Dis* 70:1851–1856
7. Yesudian PD, Dobson CM, Wilson NJ (2004) Alpha1-Antitrypsin deficiency panniculitis (phenotype PiZZ) precipitated postpartum and successfully treated with dapsone. *Br J Dermatol* 150:1222–1223
8. Lipsker D, Perrigouard C, Foubert A, Cribier B (2010) Anakinra for difficult-to-treat neutrophilic panniculitis: IL-1 blockade as a promising treatment option for neutrophil-mediated inflammatory skin disease. *Dermatology* (Basel) 220:264–267

Volksleiden Rückenschmerzen: Patienten überschätzen Bildaufnahmen

Wenn der Rücken schmerzt, reagieren Patienten und Ärzte häufig übertrieben. Betroffene sind unsicher und erwarten zu schnell eine ärztliche Einschätzung auf Basis bildgebender Verfahren. Behandelnde Ärzte rücken die überzogenen Hoffnungen ihrer Patienten oft nicht zurecht.

Jeder fünfte gesetzlich Versicherte geht mindestens einmal im Jahr wegen Rückenschmerzen zum Arzt – 27 % davon suchen sogar vier Mal oder öfter einen Arzt auf. Von den jährlich mehr als 38 Millionen rüchenschmerzbedingten Besuchen bei Haus- oder Fachärzten und den dabei veranlassten sechs Millionen Bildaufnahmen wären viele vermeidbar.

Falsche Erwartungen Patienten wollen den Grund für Rückenschmerzen sehen

Wenn es um Rückenschmerzen geht, ist jeder Zweite (52 %) überzeugt davon, dass man immer einen Arzt aufsuchen muss. 60 % der Bevölkerung erwarten außerdem schnellstens eine bildgebende Untersuchung. Und mehr als zwei von drei Personen (69 %) sind der Meinung, dass der Arzt durch Röntgen-, Computertomografie (CT) und Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (MRT) die genaue Ursache des Schmerzes findet. Ein Trugschluss: Ärzte können gerade einmal bei höchstens 15 % der Betroffenen eine spezifische Ursache für den Schmerz feststellen. Die meisten Bilder verbessern also weder Diagnose noch Behandlung von Rückenschmerzen.

Falsche Reaktion Ärzte weichen oft von wissenschaftlichen Empfehlungen ab

Die falschen Erwartungen der Patienten rücken Ärzte häufig nicht zurecht. Dadurch kommt es neben übermäßig vielen Arztbesuchen auch zu unnötig vielen Bildaufnahmen. Allein 2015 haben Ärzte über sechs Millionen Röntgen-, CT- und MRT-Aufnahmen vom Rücken veranlasst. "Oft werden die Befunde der Bildgebung überbewertet. Dies führt zu unnötigen weiteren Untersuchungen und Behandlungen, zur Verunsicherung des Patienten und kann sogar zur Chronifizierung der Beschwerden beitragen", so Prof. Dr.

Chenot von der Universität Greifswald. Die bildgebende Diagnostik erfolgt zudem oft vorschnell. Bei 22 % wurde eine Aufnahme vom Rücken bereits im Quartal der Erstdiagnose angeordnet. Bei jedem zweiten Betroffenen wurde ein Bild veranlasst, ohne vorher einen konservativen Therapieversuch, zum Beispiel mit Schmerzmitteln oder Physiotherapie, unternommen zu haben.

Dabei gelten 85 % der akuten Rückenschmerzen als medizinisch unkompliziert und nicht spezifisch. Ärztliche Leitlinien empfehlen bei Rückenschmerzen ohne Hinweise auf gefährliche Verläufe, körperliche Aktivitäten so weit wie möglich beizubehalten, Bettruhe zu vermeiden und keine bildgebende Diagnostik durchzuführen. Ärzte weichen von diesen wissenschaftlichen Empfehlungen jedoch häufig ab. So wird 43 % der Betroffenen Ruhe und Schonung empfohlen. Zudem verstärken Ärzte oft das Krankheitsgefühl der Betroffenen, anstatt sie zu beruhigen. 47 % der Betroffenen wird vermittelt, dass der Rücken "kaputt" oder "verschlissen" sei.

Mehr reden statt röntgen

Die gründliche körperliche Untersuchung und das persönliche Gespräch zwischen Arzt und Patient müssen wieder mehr Gewicht erhalten.

Internationale Beispiele zeigen, dass es mehrere Möglichkeiten gibt, unnötige und im Zweifelsfall gesundheitsschädliche Aufnahmen zu reduzieren: In Teilen Kanadas erhalten Ärzte seit 2012 keine Vergütung mehr, wenn sich herausstellt, dass Bildaufnahmen veranlasst wurden, obwohl kein gefährlicher Verlauf der Rückenschmerzen erkennbar war. In den Niederlanden setzt man auf striktere Zugangsbeschränkungen zu Röntgen-, CT- und MRT-Geräten.

Quelle
www.bertelsmann-stiftung.de