

Zapalenie tkanki podskórnej jako rzadki objaw kliniczny genetycznie uwarunkowanych zaburzeń α 1-antytrypsyny – przegląd piśmiennictwa

Panniculitis as a rare clinical manifestation of genetically determined abnormalities of α 1-antitrypsin – review of the literature

Agata Maciejewska-Radomska, Aleksandra Wilkowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

Przegl Dermatol 2011, 98, 350–354

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:
 α 1-antytrypsyna, zapalenie tkanki podskórnej.

KEY WORDS:
 α 1-antitrypsin, panniculitis.

α 1-Antytrypsyna jest glikoproteiną należącą do grupy osoczowych i tkankowych inhibitorów proteaz serynowych – antyproteaz – odgrywających kluczową rolę w utrzymaniu równowagi układu proteazy. Zaburzenia w zakresie ochrony antyproteazowej wiążą się z defektem w genie SERPINA 1 i są jednym z najczęstszych uwarunkowanych genetycznie zaburzeń u osób rasy kaukaskiej. Dotychczas zidentyfikowano ponad 130 wariantów tego genu. Obecność niektórych z nich warunkuje występowanie zmniejszonego stężenia białka w osoczu, inne z kolei są odpowiedzialne za kodowanie białek deficytowych, niesprawnych funkcjonalnie.

Z klinicznego punktu widzenia istotny jest fakt, że zmniejszone stężenie α 1-antytrypsyny niesie za sobą ryzyko rozwoju zagrażających życiu powikłań ogólnoustrojowych, w szczególności chorób płuc (rozedmy płuc, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, astmy oskrzelowej) czy marskości wątroby. Liczni autorzy podkreślają jednak, że obecność zmutowanego białka przy prawidłowym jego stężeniu w osoczu nie wyklucza ciężkiego przebiegu choroby.

Rzadko spotykanym obrazem klinicznym prezentowanych zaburzeń jest zapalenie tkanki podskórnej. W odróżnieniu od zapaleń tkanki podskórnej o innej etiologii chorobę charakteryzuje występowanie głębokich, bolesnych nacieków zapalnych, owrzodzeń i przetok z oleistą wydzieliną. Schorzenie występuje u nosicieli zmutowanego genu zarówno z prawidłowymi, jak i ze zmniejszonymi stężeniami α 1-antytrypsyny w osoczu.

W pracy zwrócono szczególną uwagę na problemy diagnostyczne zaburzeń dotyczących genu SERPINA 1, szczególnie u pacjentów będących nosicielami zmutowanego genu, z prawidłowymi stężeniami α 1-antytrypsyny w osoczu.

ABSTRACT

α 1-Antitrypsin (AAT) is a serine protease inhibitor responsible for regulating proteinases' activity in the blood. α 1-Antitrypsin deficiency is a result of SERPINA 1 gene mutation and it is one of the most common genetic abnormalities in Caucasians. There are over 130 different

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

alleles for this gene. Some of them are responsible for low AAT levels in the serum, while other variants encode defective glycoproteins – functionally impaired.

Patients with decreased AAT serum level are at high risk of serious pulmonary diseases (chronic pulmonary obstructive disease, asthma bronchiale, emphysema) or liver cirrhosis. On the other hand, it should be mentioned that there is a possibility of systemic life-threatening symptoms in patients with the mutated AAT gene and normal AAT levels.

Panniculitis is one of the rarest manifestations of AAT deficiency. The disease is characterised by a typical clinical picture with deep, painful inflammatory infiltrations, ulcerations, fistulas and oily liquid. It may develop in a patient with a mutated gene and concomitant decreased or normal AAT level.

In this article, particular attention is paid to the diagnostic aspects of SERPINA 1 gene mutations, especially in patients who have a mutated gene with a normal level of α 1-antitrypsin in the serum.

WPROWADZENIE

Zapalenie tkanki podskórnej α 1-antytrypsynoza-
leżne (AAT-zależne) charakteryzuje się zwykle cięż-
kim przebiegiem klinicznym. Typowymi objawami
są zapalne guzy i/lub blaszki, w obrębie których
dochodzi do tworzenia się ognisk martwicy, ropni
i przetok z oleistą wydzieliną. Zmiany lokalizują się
głównie na tułowiu i kończynach. Często towarzy-
szą im stany gorączkowe oraz inne objawy ogólne.
Podłoże patofizjologiczne schorzenia jest niezna-
ne, jednak obserwacje wielu autorów wskazują, że jego
rozwój może być zjawiskiem wtórnym do urazu
mechanicznego [1, 2]. Zmianom skórnym towarzy-
szy zwykle zmniejszone stężenie α 1-antytrypsyny
(AAT). Istnieją jednak nieliczne doniesienia o cho-
rych z prawidłowymi stężeniami AAT.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego sta-
nu wiedzy na temat roli inhibitora proteaz seryno-
wych – AAT – w etiopatogenezie zapaleń tkanki
podskórnej. W opracowaniu szczególną uwagę
poświęcono aspektom diagnostycznym zaburzeń
dotyczących genu SERPINA 1.

FUNKCJA BIOLOGICZNA α I-ANTYTRYPsyny W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

α 1-Antytrypsyna (α 1-antyproteaza) jest glikopro-
teiną należącą do grupy serpin, o masie molekular-
nej 55 kD [3]. Białko to jest syntetyzowane w wątro-
bie oraz w niewielkich ilościach w płucach,
a następnie wydzielane do krwiobiegu, gdzie pełni
funkcję jednego z najważniejszych osoczowych
i tkankowych inhibitorów proteaz serynowych

w organizmie człowieka [4, 5]. Jego prawidłowe stę-
żenie w osoczu wynosi 150–350 mg%. Niedobór
AAT powoduje aktywację enzymów proteolitycz-
nych (trypsyna, chymotrypsyna, katepsyna G, ela-
staza), co prowadzi do niszczenia tkanek oraz akty-
wacji limfocytów i fagocytów, a przez to do nasilania
stanu zapalnego [6]. Zaburzenia dotyczące AAT są
istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób płuc
(rozedmy płuc, przewlekłej obturacyjnej choroby
płuc, astmy), marskości wątroby oraz zapalenia
tkanki podskórnej.

NIEDOBÓR α I-ANTYTRYPsyny – UWARUNKOWANIA GENETYCZNE

Niedobór AAT jest genetycznie uwarunkowa-
nym zaburzeniem związanym z defektem w genie
SERPINA 1, zlokalizowanym na ramieniu długim
chromosomu 14 w pozycji q13-q13.2 i jednym z naj-
częstszych zaburzeń genetycznych u osób rasy kau-
kaskiej [7]. Defekt charakteryzuje się ilościowym
i/lub funkcjonalnym deficytem osoczowego inhibi-
tora proteaz serynowych – AAT. Dotychczas ziden-
tyfikowano ponad 130 odmian genetycznych oma-
wianego inhibitora, co w większości przypadków
koreluje ze zmniejszonym (w różnym stopniu) stę-
żeniem AAT w osoczu i niesie ze sobą często poważne
implikacje kliniczne [8]. W przypadku większości
wariantów genotypowych AAT nie potwierdzono
jednoznacznie ich roli w procesach patologicznych.
Uważa się jednak, że część z nich może być przyczy-
ną rozwoju różnych schorzeń także u chorych z pra-
widłowymi stężeniami AAT w osoczu [9, 10].

Tabela I. Częstość występowania poszczególnych fenotypów oraz stężenia AAT w surowicy w populacji Europy Północnej [14]
Table I. Frequency of phenotypes and serum levels of α 1-antitrypsin in population of Northern Europe [14]

Fenotyp	Częstość [%]	Stężenie [mg/dl]
MM	90	150–350
MZ	4	90–210
SS	1,5	100–200
SZ	0,2	75–120
ZZ	0,02	20–45
Null-Null	bardzo rzadkie	0

Warianty AAT sklasyfikowano w układzie określonym jako system PI (ang. *protease inhibitor*) [7]. Klasyfikację tę oparto na rozdziale elektroforetycznym na żelu poliakrylamidowym w gradiencie pH. Różnice w szybkości migracji poszczególnych wariantów wykorzystuje się do identyfikacji określonych fenotypów AAT. Do celów praktycznych w obrębie wariantów AAT wyróżniono 4 główne klasy w odniesieniu do funkcji i stężenia danego typu w osoczu [11]. Najczęściej spotykaną odmianą jest klasa M (średnia migracja). Allel ten jest obecny u około 95% osób rasy kaukaskiej. Zapewnia on prawidłowe stężenie oraz funkcję inhibitora w osoczu [11]. Pozostałe warianty to odmiany deficytowe, ulegające polimeryzacji, akumulacji i degradacji w wątrobie, co skutkuje zmniejszonym stężeniem AAT. Najczęstszymi allelami deficytowymi są allele Z (bardzo wolna migracja) i S (wolna migracja) [11]. Występowanie wariantu Z uwarunkowane jest mutacją punktową w pozycji 342 – zamiana lizyny na kwas glutaminowy [12]. Prowadzi ona do występowania u osób homozygotycznych ZZ bardzo małych stężeń AAT w osoczu (10–15% prawidłowego stężenia), co skutkuje występowaniem u nich ciężkich powikłań płucnych i wątrobowych [13, 14]. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych jest około 100 000 nosicieli mutacji ZZ [15].

Osoby heterozygotyczne MZ charakteryzują z kolei nieprawidłowe stężenia AAT, jednak wystarczające, by zapewnić skuteczną obronę antyproteazową [16]. Genetycznym podłożem wariantu S jest mutacja punktowa w pozycji 264 (podstawienie kwasu glutaminowego walina) [17]. Prowadzi ona do wewnątrzkomórkowej degradacji inhibitora. Stężenie AAT u osób homozygotycznych SS stanowi około 60% jego prawidłowego stężenia, co zapewnia efektywną obronę antyproteazową.

Stosunkowo łagodny przebieg kliniczny obserwuje się również u pacjentów heterozygotycznych MS, podobnie jak u osób o fenotypie MZ. Częstość występowania obu mutacji (MS i MZ) szacuje się na

1 : 50 osób [15]. W przypadku chorych heterozygotycznych z prawidłowymi lub nieco zmniejszonymi stężeniami AAT zwykle nie obserwuje się rozwoju zmian narządowych [18]. Część autorów postuluje jednak, że obecność niektórych fenotypów, w szczególności fenotypu MZ, kwalifikuje chorych do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc lub marskości wątroby, pomimo prawidłowego stężenia AAT [19–21].

Kolejną klasą są allele zerowe, tzw. *null* (Q0). W przypadku tych rzadkich wariantów w krwiobiegu nie stwierdza się produktów białkowych omawianego genu [16].

Najczęstsze warianty fenotypowe oraz korelujące z nimi stężeniami AAT w osoczu przedstawiono w tabeli I.

EPIDEMIOLOGIA WARIANTÓW FENOTYPOWYCH

Szacuje się, że zaburzenia genu SERPINA 1 dotyczą około 70 000–100 000 osób zamieszkujących Europę i Stany Zjednoczone Ameryki. Przez wiele lat sądzono, że niedobór AAT jest zaburzeniem genetycznym dotyczącym jedynie osób rasy kaukaskiej. Pogląd ten zmienił de Serres, który na podstawie przeprowadzonej przez siebie metaanalizy potwierdził obecność alleli S i Z u osób rasy białej, Afroamerykanów, Arabów, Żydów i Azjatów [15]. Jednocześnie wykazano, że deficytowy allel S spotyka się najczęściej w krajach Europy Południowo-Zachodniej (Hiszpania, Portugalia), natomiast allel Z w krajach Europy Północnej (Dania, Estonia, Litwa) oraz w Australii i Nowej Zelandii [15, 22].

FENOTYP α 1-ANTYTRYPSYNY A ZAPALENIE TKANKI PODSKÓRNEJ

Według danych z piśmiennictwa u większości chorych z zapaleniem tkanki podskórnej AAT-zależnym stwierdza się fenotyp ZZ, który istotnie koreluje z małymi stężeniami enzymu i ciężkim przebiegiem klinicznym [23–38]. Pacjenci ci znajdują się w grupie dużego ryzyka rozwoju powikłań narządowych. Uważa się, że ponad 50% z nich umrze z powodu następstw rozedmy płuc, a u około 10% wystąpią ciężkie zaburzenia funkcji wątroby [38].

Niewiele z dostępnych doniesień odnosi się do pacjentów heterozygotycznych z zapaleniem tkanki podskórnej. Dotychczas opisano jedynie 5 przypadków chorych będących nosicielami mutacji MZ, pojedyncze przypadki o fenotypie SS i SZ oraz 6 przypadków (w tym chora przedstawiona przez autorów w kolejnej publikacji) o fenotypie MS [9, 10, 40–46].

LECZENIE ZAPALENIA TKANKI PODSKÓRNEJ α 1-ANTYTRYPSYNOZALEŻNEGO

Dostępne dane z piśmiennictwa wskazują, że w terapii zapalenia tkanki podskórnej AAT-zależnego wykorzystywano dotychczas wiele leków o zróżnicowanym mechanizmie działania. U większości chorych stosowano dapson, glikokortykosteroidy i doksycylinę, co pozwoliło na uzyskanie zadowalającego efektu klinicznego. W pojedynczych przypadkach podawano kolchicynę, a 4 chorych o fenotypie ZZ wymagało zastosowania inhibitora AAT dożylnie. Jedynie u kilku pacjentów remisję osiągnięto po zastosowaniu monoterapii, natomiast u większości konieczna była terapia wielolekowa. W piśmiennictwie nie ma danych odnoszących się do zastosowania terapii biologicznej w tej rzadkiej chorobie.

PODSUMOWANIE

Prowadzone dotychczas badania epidemiologiczne potwierdzają, że zaburzenia dotyczące AAT są niezwykle częste w populacji ogólnej. Najbardziej istotne z punktu widzenia klinicznego okazują się ciężkie niedobory AAT. Niosą one bowiem ze sobą ryzyko rozwoju powikłań narządowych, wpływając na jakość i długość życia chorych obciążonych tym defektem genetycznym.

Różnorodność wariantów allelicznych powoduje, że wiele z nich jest niemych klinicznie. Jednocześnie warto podkreślić fakt, że w ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień o przypadkach rozwoju ciężkich powikłań narządowych u chorych będących nosicielami wariantów deficytowych (osobnicy heterozygotyczni) z prawidłowymi stężeniami inhibitora w osoczu. Z tego względu wydaje się więc uzasadnione, by w rutynowej diagnostyce zaburzeń AAT oprócz oceny stężenia inhibitora w osoczu uwzględniać także genotypowanie. Każdy pacjent poniżej 40. roku życia z rozedmą płuc, niepoddającą się leczeniu astmą oskrzelową czy marskością wątroby (młody wiek zachorowania, brak uchwytnej przyczyny) powinien być diagnozowany w kierunku zaburzeń układu proteazy – antyproteazy.

Podobne spostrzeżenia odnoszą się także do zapaleń tkanki podskórnej związanych z zaburzeniami dotyczącymi AAT. Należy pamiętać, że typowy obraz kliniczny schorzenia przy jednoczesnym prawidłowym stężeniu AAT nie wyklucza tych zaburzeń. W piśmiennictwie odnajdujemy opisy chorych z objawami zapalenia tkanki podskórnej typowymi dla niedoboru AAT i prawidłowymi stężeniami enzymu w surowicy. U tych osób zwykle rozpoznawano zapalenie tkanki podskórnej Christiana-Webera. Uwzględniając dzisiejszy stan wie-

dzy, nie można jednoznacznie wykluczyć, że część zachorowań mogła być związana z obecnością deficytowych białek AAT. Wydaje się więc, że w każdym przypadku klinicznego podejrzenia zapalenia tkanki podskórnej AAT-zależnego wskazane jest wykonanie zarówno badań biochemicznych, jak i genetycznych.

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. Huber R., Carrell R.W.: Implications of the three-dimensional structure of alpha-1-antitrypsin for structure and function of serpins. *Biochemistry* 1989, 28, 8951-8966.
4. Brantly M., Nukiwa T., Crystal R.G.: Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Med* 1988, 84, 13-31.
5. Travis J., Salvesen G.S.: Human plasma proteinase inhibitors. *Ann Rev Biochem* 1983, 52, 655-709.
6. Barbour K.W., Goodwin R.L., Guillonneau F., Wang Y.P., Baumann H., Berger F.G.: Functional diversification during evolution of the murine alpha 1-proteinase inhibitor family: role of the hypervariable reactive center loop. *Mol Biol Evol* 2002, 19, 718-727.
7. Luisetti M., Seersholm N.: Alpha-1-antitrypsin deficiency. 1. Epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2004, 59, 164-169.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168, 818-900.
12. Nukiwa T., Satoh K., Brantly M.L., Ogushi F., Fells G.A., Courtney M. i inni: Identification of a secondo mutation in the protein - coding sequence of the Z type alpha-1-antitrypsin gene. *J Biol Chem* 1986, 261, 15989-15994.
13. 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.
14. Stoller J.K., Aboussouan L.S.: Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005, 365, 2225-2236.
15. de Serres F.J.: Worldwide racial and ethnic distribution of alpha(1)-antitrypsin deficiency - summary of an analysis of publisher genetic epidemiologic surveys. *Chest* 2002, 122, 1818-1829.
16. Struniawski R., Szpechciński A., Chrostowska-Wynimko J.: Diagnostyka molekularna niedoboru alfa-1-antytrypsyny w praktyce klinicznej. *Pneumonol Alergol Pol* 2008, 76, 253-264.
17. Crystal R.G., Brantly M.L., Hubbard R.C., Curiel D.T., States D.J., Holmes M.D.: The alpha-1-antitrypsin gene

- and its mutations. Clinical consequences and strategies for therapy. *Chest* 1989, 95, 196-208.
18. **Silverman E.K., Miletich J.P., Pierce J.A., Sherman L.A., Endicott S.K., Broze G.J. i inni:** Alpha-1-antitrypsin deficiency - high prevalence in the St-Louis area determined by direct population screening. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140, 961-966.
 19. **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.
 20. **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.
 21. **Sandford A.J., Weir T.D., Spinelli J.J., Pare P.D.:** Z and S mutations of the alpha-1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, 20, 287-291.
 22. **Blanco I., Fernandez E., Bustillo E.F.:** Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001, 60, 31-41.
 23. **McBean J., Sable A., Maude J., Bostom L.R.:** Alpha-1-antitrypsin deficiency panniculitis. *Cutis* 2003, 71, 205-209.
 24. **Ginarte M., Roson E., Peteiro C., Toribio J.:** Treatment of alpha-1-antitrypsin-deficiency panniculitis with minocycline. *Cutis* 2001, 68, 86-88.
 25. **Voigtlander V., Roberg B.:** Recurrent nodular panniculitis in hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. *Med Klin* 2001, 96, 242-245.
 26. **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.
 27. **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.
 28. **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.
 29. **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.
 30. **Traulsen J.B.:** Panniculitis associated with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ugeskr Laeger* 1994, 156, 1474-1475.
 31. **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.
 32. **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.
 33. **Smith K.C., Su W.P., Pittelkow M.R., Winkelman 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.
 34. **Viraben R., Massip P., Dicostanzo B., Mathieu C.:** Necrotic panniculitis with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1986, 14, 684-687.
 35. **Lonchamp 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.
 36. **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.
 37. **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.
 38. **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.
 39. **Evans M.D., Pryor W.A.:** Cigarette-smoking, emphysema and damage to alpha-1-proteinase inhibitor. *Am J Physiol* 1994, 266, L593-L611.
 40. **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.
 41. **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.
 42. **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.
 43. **Olmos L., Superby A., Lueiro M.:** Alpha-1-antitrypsin deficiency in Weber-Christian panniculitis. *Actas Dermosifiliogr* 1981, 72, 371-376.
 44. **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.
 45. **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.
 46. **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.

Otrzymano: 30 XII 2010 r.
Zaakceptowano: 24 III 2011 r.