

# DOENÇA DE WEBER-CHRISTIAN

## Paniculite Sistémica de Etiologia Desconhecida

Anabela OLIVEIRA, Sandra RODRIGUES, Rosa JORGE, Jorge CRESPO

### RESUMO

O tecido adiposo de qualquer localização pode ser acometido por um processo inflamatório, designado genericamente por paniculite. Este processo é inespecífico e surge associado a doenças autoimunes, infecciosas, neoplásicas e outras de etiologia desconhecida. Os autores descrevem o caso de uma doente de 16 anos que desenvolveu, por surtos, sintomas gerais e paniculite sistémica, nodular e não supurativa. O estudo etiológico inicial e os estudos subsequentes, efectuados durante 2,5 anos de seguimento, não identificaram qualquer entidade nosológica associada. Trata-se de um caso de Doença de Weber-Christian, em que a resposta à corticoterapia foi favorável.

Os autores fazem, por fim, uma revisão bibliográfica onde se questiona o uso do termo *Doença de Weber-Christian* e se reconhece a necessidade do seu uso.

### SUMMARY

#### WEBER-CHRISTIAN DISEASE

##### Unknown Etiology Systemic Panniculitis

Panniculitis is an inflammation occurring within adipose tissue. This process is often associated with auto-immune diseases, infections, malignancy and others diseases of unknown cause.

We report a 16-year-old woman with constitutional symptoms and relapsing non-suppurative nodular panniculitis. The etiological study didn't identify any associated disease, on admission or in 2,5 years of follow-up. This is a case of Weber-Christian Disease with a favourable corticosteroid therapy result.

The authors present a Weber-Christian Disease bibliographic revision.

A.O., S.R., R.J., J.C.: Serviço de Medicina. Hospital Infante D. Pedro. Aveiro

© 2010 CELOM

## INTRODUÇÃO

A paniculite é um processo inflamatório do tecido adiposo que surge habitualmente na hipoderme, embora possa atingir qualquer local onde haja tecido adiposo. Trata-se de uma manifestação inespecífica de algumas entidades nosológicas definidas, embora, por vezes, de etiologia desconhecida<sup>1</sup>.

Existem múltiplas classificações das paniculites, com base na etiologia, nas características anátomo-patológicas ou no mecanismo patogénico suposto<sup>1</sup>. Entre as paniculites sistémicas, contam-se duas cuja etiopatogenia não está esclarecida: a Doença de Weber-Christian e a Paniculite Histiocitária Citofágica<sup>1</sup>. A designação **Doença de Weber-Christian** foi pela primeira vez usada, em 1936, em homenagem aos autores que definiram o síndrome caracterizado por *paniculite nodular não supurativa, recidivante e febril*<sup>2,3</sup>.

Alguns artigos de revisão de casos descritos como Doença de Weber-Christian, têm sugerido que esta não seja propriamente uma entidade autónoma, mas sim, uma manifestação comum a vários síndromas de diferentes etiologias<sup>4,5</sup>. Nos últimos anos porém, continuam a ser descritos casos em que a etiologia é desconhecida<sup>6,7</sup> e outros em que novas associações são descobertas<sup>8</sup>.

## CASO CLÍNICO

GJM, do sexo feminino, de 16 anos e de raça cigana, estudante, trazida ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital Infante D. Pedro – Aveiro por epigastralgias, toracalgia esquerda, poliartalgias migratórias, nódulos subcutâneos dos membros e sintomas gerais.

Desde há sete meses que referia anorexia e astenia, perda ponderal (cerca de oito quilogramas) e episódios re-

correntes de febre, artralguas com padrão inflamatório, mialgias e dores abdominais. Naquele período havia recorrido ao SU por sete vezes (Quadro 1).

Um mês antes da admissão iniciou febre (38-39 °C), lombalgia e gonalgia esquerda de tipo inflamatório e notou o aparecimento de dois nódulos eritematosos e dolorosos na região gemelar esquerda que tiveram remissão após administração de um fármaco por via intramuscular. Dez dias antes do internamento, notou o aparecimento de dois novos nódulos dolorosos e eritematosos, um na face interna da coxa esquerda e outro na prega do cotovelo esquerdo. Houve agravamento dos sintomas gerais e reiniciou febre (38 - 38,5°C), epigastralgias, toracalgia esquerda, artralguas no joelho esquerdo e nas articulações tibio-társicas. Foi admitida no SU com exames laboratoriais realizados aquando do último episódio sintomático (Quadro 2).

Não tinha antecedentes fisiológicos, patológicos e familiares dignos de registo.

Ao exame objectivo apresentava-se emagrecida (IMC = 16,6 Kg/m<sup>2</sup>) e pálida. Estava eupneica, apirética, tinha frequência cardíaca de 130/minuto (ECG: ritmo sinusal), PA 100/60 mmHg e não tinha sinais de má perfusão periférica. Na prega do cotovelo esquerdo apresentava uma formação ovalada, com cerca de 1,5 x 1 cm, de consistência elástica, aderente à pele e tecidos profundos, sem eritema local mas muito dolorosa à palpação. Na face interna da coxa esquerda, apresentava outra formação com cerca de 1 cm de diâmetro e de características semelhantes. Tinha dor à palpação da região gemelar esquerda e das articulações tibio-társicas. Sem sinais de artrite. Apresentava dor à palpação profunda no hipocôndrio direito e epigastro. Não apresentava adenopatias periféricas e o restante exame físico não tinha alterações.

Durante o internamento verificou-se a persistência dos

Quadro 1 – Episódios de Recurso ao Serviço de Urgência do HIP-Aveiro

Data(2002)	28/03	9/04	13/04	24/05	30/06	11 e 14/07
Motivo	Epigastralgias	Epigastralgias e febre	Epigastralgias EO: Murphy vesicular +	Epigastralgias Distúria Amenorreia de 1,5 meses	Gonalgias	Lombalgias
Exames auxiliares	-	Hb – 10,3 g/dl Urina - nitritos	Ecografia Abdominal: Normal EDA - Normal	TIG – Negativo	-	-
Diagnóstico	Gastrite	ITU	-	ITU	Depressão	-
Terapêutica	Omeprazol	Ciprofloxacina	-	Amoxicilina e ác. clavulâmico (Sulfato ferroso desde há 20 dias)	-	AINEs

AINES – anti-inflamatórios não esteróides; EDA – endoscopia digestiva alta; Hb – hemoglobina; TIG – teste imunológico da gravidez

sintomas gerais e da febre (38-40°C). As algias descritas variavam de intensidade e de localização com intervalos de alguns dias. No Quadro 2 apresentam-se os resultados de alguns exames analíticos e a sua evolução ao longo do tempo. Na admissão a doente apresentava anemia microcítica, sendo normais, o esfregaço de sangue periférico, a electroforese da hemoglobina e o estudo do ferro. Destacavam-se também a elevação dos parâmetros inflamatórios (leucócitos, PCR e VS), a trombocitose e a elevação das enzimas de colestase hepática. Não havia alterações das aminotransferases, das enzimas pancreáticas, do proteínograma electroforético e das hormonas tiroideias. A alfa 1-antitripsina estava elevada em 2,7 vezes o valor máximo de referência. Foram feitas hemoculturas seriadas, mielocultura e urocultura que se revelaram negativas. As culturas de urina, suco gástrico e medula óssea, em meio adequado para o desenvolvimento de micobactérias também foram negativas. Serologias para toxoplasmose, rubéola, brucelose, rickettsioses (incluindo *Coxiella burnetti*), e também

*Borrelia burgdorferi*, *Francisella tularensis*, *Leptospira interrogans*, *Herpes simplex I e II*, *Citomegalovírus*, *Vírus Epstein Barr*, *Vírus da hepatite C e B* e *Vírus da Imunodeficiência Humana 1 e 2* também foram negativas. A VDRL mostrou-se não reactiva. Não havia consumo das fracções C3 e C4 do complemento nem imunocomplexos circulantes. A SACE (enzima conversora da angiotensina) era normal. Os anticorpos anti-nucleares, anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), anti-músculo liso, anti-mitocôndriais e anti-LKM foram negativos. A prova de Mantoux foi negativa às 72 horas.

A telerradiografia do tórax e das articulações dolorosas não mostrou alterações. Realizou endoscopia digestiva alta, colonoscopia e ecocardiograma transtorácico que não mostraram alterações. Por ultrasonografia foi demonstrada sinovite das articulações tibio-társicas e *formação nodular sólida, hipocogénica de ± 1 cm de diâmetro na face interna da coxa esquerda*. Na tomografia axial computadorizada (TAC) tóraco-abdominal (Figura 1), observou-

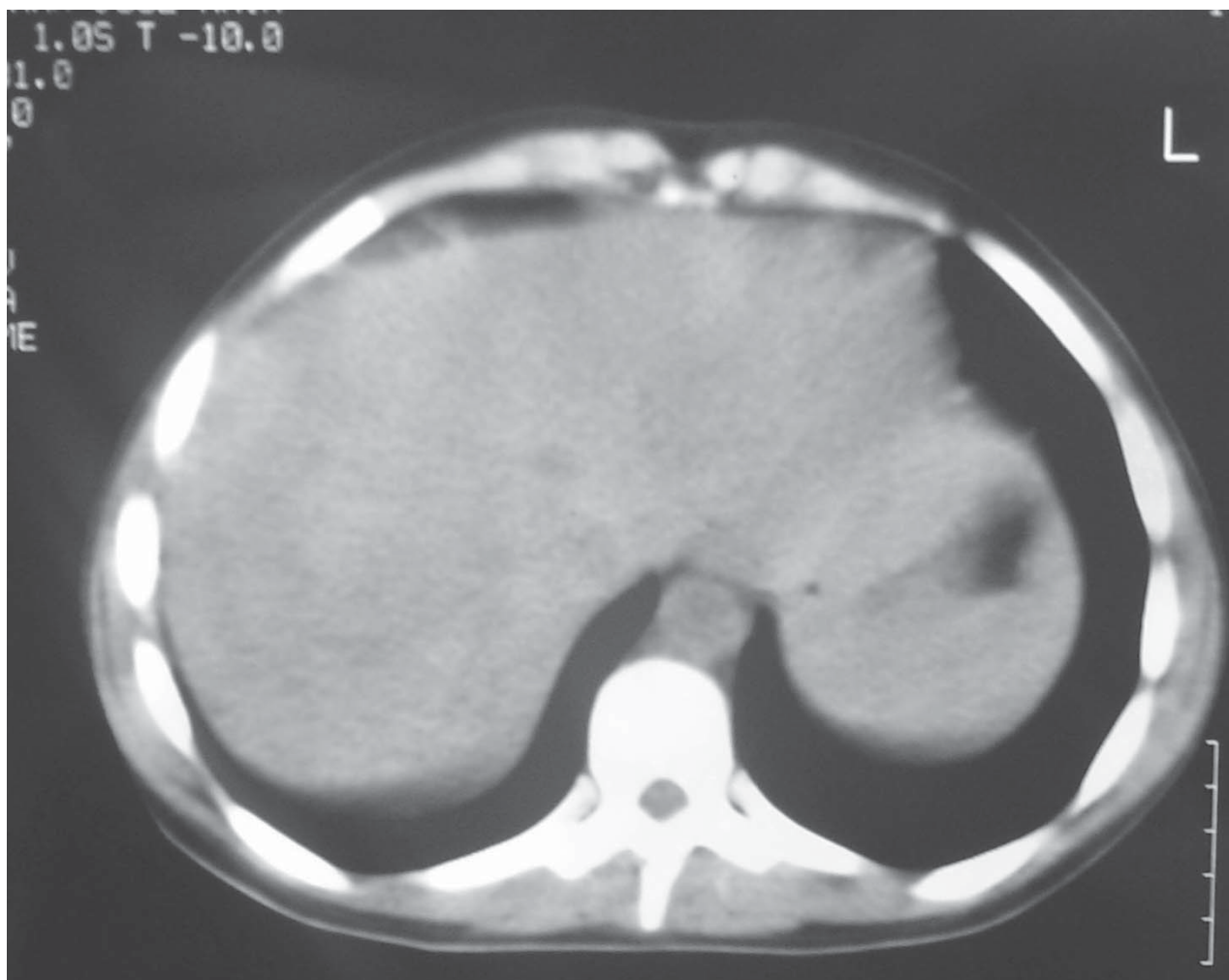


Fig. 1 – Corte de TAC: fígado heterogêneo, com áreas de atenuação baixa

se: *Fígado heterogéneo, com áreas de atenuação baixa, relativamente ao baço.* Após injeção de contraste aquele órgão adquiriu aspecto homogéneo.

A biópsia excisional do nódulo da prega do cotovelo (Figura 2) mostrou: *Tecido adiposo com septos fibrosos, contendo infiltrado polimorfo..., que se estende aos lobos de tecido adiposo, constituído por polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e linfócitos. Sem formação de granulomas.* A biópsia hepática por punção aspirativa revelou *discretíssimo infiltrado linfóide inespecífico em alguns espaços porta e ausência de lesões hepatocitárias.*

Perante este quadro clínico e os exames auxiliares de diagnóstico foi admitido o diagnóstico de Doença de Weber-Christian. Iniciou 1 mg/Kg/dia de prednisolona, que cumpriu durante oito dias, altura em que reduziu para 0,5 mg/Kg/dia. Verificou-se uma rápida remissão dos sintomas, com melhoria dos parâmetros inflamatórios. Manteve corticoterapia durante cerca de quatro meses, em doses decrescentes, altura em que a doente interrompeu a medicação por sua iniciativa. Estava nessa altura assintomática, com bom estado geral. Analiticamente não apresentava anemia e os parâmetros inflamatórios haviam diminuído (Quadro 2).

Acompanhada em consulta externa nos 2,5 anos subsequentes teve episódios de dores articulares, lombalgias, epigastralgias acompanhadas de astenia e por vezes fe-

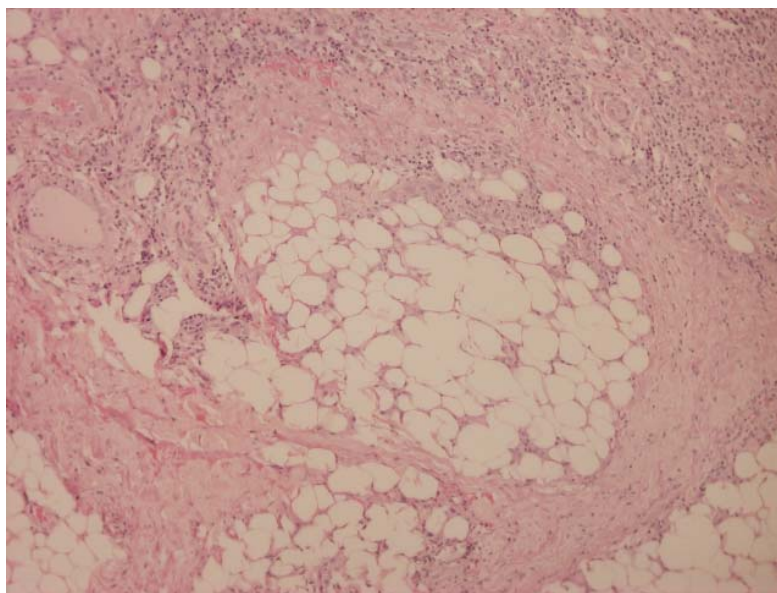


Fig. 2 – Biópsia do nódulo da prega do cotovelo: infiltrado inflamatório polimórfico com envolvimento septal predominante e extensão ao lóbulo.

bre. Aqueles episódios foram auto-tratados pela doente com prednisolona durante dias mais ou menos prolongados até remissão sintomática. Introduziu-se hidroxiquina 200 mg/dia, mas não houve adesão continuada à terapêutica.

## DISCUSSÃO

O termo paniculite define uma inflamação do tecido adiposo. Está geralmente associada a doenças sistémicas e pode ser classificada segundo critérios anátomo-patológicos, clínicos ou etiológicos<sup>1,4</sup>. A classificação mais

Quadro 2 – Alguns exames analíticos e sua evolução

Data (2002)	Unidades	09/04	21/07	22/08 (admissão)	30/12 (3,5 meses de corticóides)
Hb	g/dl	10,3	8,8	9,3	12,3
VGM	$\mu\text{m}^3$	86	81	79	88
Leucócitos	/mm <sup>3</sup>	12700	12171	14000	10520
Neutrófilos	/mm <sup>3</sup>	10300	9910	10640	7200
Plaquetas	/mm <sup>3</sup>	570000	622000	665000	312000
VS	mm 1 <sup>a</sup> h	-	-	150	40
PCR	mg/dl	-	-	27,7	1,2
Fosfatase alcalina	U/l	-	-	245	98
$\gamma$ GT	U/l	-	-	135	46

Hb – hemoglobina;  $\gamma$  GT –  $\gamma$  Glutamil Transpeptidase; PCR – proteína C Reactiva; VGM – Volume Globular Médio; VS – velocidade de Sedimentação

adoptada tem base clínica pois as alterações anátomo-patológicas não têm especificidade e o mesmo agente ou síndrome etiológico pode ter expressões diferentes<sup>4</sup>. O Quadro 3 resume aquela classificação.

A Doença de Weber-Christian descreve uma paniculite sistémica, nodular, não supurativa e recidivante, que evolui por surtos por vezes febris. Tipicamente manifesta-se com o aparecimento de nódulos subcutâneos dolorosos, que envolvem em dias ou semanas, deixando (mais frequentemente) ou não, depressão cicatricial. O processo inflamatório pode atingir outros locais onde haja tecido adiposo, tendo por isso manifestações clínicas diversas<sup>1,2,7</sup>. Artralgias e artrite (por envolvimento da gordura peri-articular e sinovite reactiva); mialgias (gordura intramuscular); dores abdominais (gordura retroperitoneal e mesentérica), dor torácica (por envolvimento de gordura

sub-pleural e sub-pericárdica); hepatomegalia (esteatose hepática por vezes exuberante<sup>7</sup>, com eventuais focos de esteatonecrose). Também pode envolver o rim, com glomerulonefrite<sup>10</sup> ou depósito de amilóide devido ao processo inflamatório crónico.

No caso apresentado havia história de nódulos subcutâneos recorrentes nos membros cujo estudo anátomo-patológico revelou tratar-se de uma paniculite, com envolvimento septal e lobular. Na paniculite de Weber-Christian o envolvimento lobular é predominante, mas também há casos descritos com envolvimento septal preferencial<sup>4</sup>.

Do estudo efectuado à doente foram excluídas causas habituais de paniculites pelo que se considerou o diagnóstico de Doença de Weber-Christian, um diagnóstico de exclusão. Embora alguns autores consideram que muitos dos casos classificados como Paniculite Weber-Christian

Quadro 3 – Classificação Clínica das Paniculites<sup>3</sup>

<b>Idiopática</b>	Doença de Weber-Christian
<b>De causa física</b>	Lesão térmica, exposição a químicos, traumatismo, perda de peso
<b>Associada a doenças do tecido conjuntivo</b>	Lúpus eritematoso sistémico Défices do complemento Artrite reumatóide Outras: dermatomiosite, esclerose sistémica, vasculites, fasciite eosinofílica, síndrome eosinofilia-mialgia
<b>Associada a neoplasias</b>	Doença de Hodgkin e outros linfomas Paniculite histiocitária citofágica Histiocitose Leucemia
<b>Doenças cutâneas</b>	Eritema nodoso Eritema induratum Outras
<b>Associada a doenças infecciosas</b>	Tuberculose Infecções fúngicas Outras
<b>Associada a outras doenças</b>	Sarcoidose, pancreatite, amiloidose, défice de alfa-1 antitripsina, insuficiência renal, lipodistrofia, pós-corticoterapia, paniculite neonatal.
<b>Paniculite factícia</b>	

são outras entidades nosológicas mais específicas<sup>5</sup>, na literatura recente continuam a ser descritos casos cuja etiologia não se identifica nem há entidades nosológicas associadas. Persiste por isso a necessidade de manter a denominação de Doença de Weber-Christian.

O tratamento preconizado para a Doença de Weber-Christian baseia-se nos AINE's quando o envolvimento sistémico e visceral for incipiente, e nos corticosteróides se este se verificar. A dose inicial de corticosteróides deve ser de 1 mg/Kg/dia durante os primeiros oito dias, com redução posterior<sup>1</sup>. Os antimaláricos têm sido usados com eficácia em alguns casos descritos<sup>4</sup>. Nos casos em que a resposta à corticoterapia foi insuficiente, outros fármacos têm sido tentados, nomeadamente imunossuppressores como a ciclofosfamida, a ciclosporina A<sup>11</sup> e o micofenolato de mofetil<sup>7</sup>.

No caso apresentado, a resposta à corticoterapia foi favorável. Surtos relativamente frequentes e manutenção de VS elevada, fazem supor processo inflamatório persistente. A má adesão da doente tem impedido o uso de outros fármacos descritos como úteis na doença.

Podem ser causa de morte, neste síndrome, o envolvimento do coração e do cérebro. As infeções são causa de morte frequente seja pela possível imunodepressão inerente à doença<sup>12</sup>, seja pela imunodepressão induzida pela terapêutica. Recentemente foi descrito um caso de Doença de Weber-Christian associado ao *Tumour Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome* (TRAPS), cuja etiologia é uma mutação do gene 1 A da super-família de receptores do factor de necrose tumoral (TNF)<sup>8</sup>. Neste caso foi tentado o tratamento com etanercept com bom resultado.

## CONCLUSÃO

Numerosos autores contestam o uso do termo *Doença de Weber-Christian* por considerarem que não é uma entidade nosológica em si mesma, mas sim uma manifestação comum a várias doenças de diferentes etiologias. Por isso, em qualquer paniculite de etiologia não aparente, somos obrigados à procura exaustiva e continuada de eventuais causas.

Porém, tal como no caso apresentado, continuam a ser relatados na literatura síndromas de paniculite febril,

nodular e recidivante que, na ausência de outras causas identificáveis, são descritas como Doença de Weber-Christian<sup>5,6</sup>.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. BRISSAUD P: Panniculites systémiques. Chapitre 42. In: M-F Kahn, A-P Peltier, O Meyer, J-C Piette, eds. *Maladies et syndromes systémiques*. Paris. Médecine-Sciences Flammarion 2000;1115-28
2. STEFFEN C: The Men Behind the Eponym. Frederick Parkes Weber and Henry A. Christian: Weber-Christian Disease. *Am J Dermatopathol* 2002;24(6):514-7
3. HAUBRICH WS: Weber and Christian of Weber-Christian disease. *Gastroenterol* 2008;134(4):9912
4. PANUSH RS: Weber-Christian disease and other forms of panniculitis. In: *UpToDate* 2005;13:1
5. REQUENA L, SÁNCHEZ YE: Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-361
6. KOVACS M, HAFNER J, GABOR V, SIPOS J: Successful treatment of Weber-Christian panniculitis with cyclosporine A. *Orv Hetil* 2004;145 (15):827-831
7. AMARAPURKAR DN, PATEL ND, AMARAPURKAR AD: Panniculitis and liver disease (hepatic Weber Christian disease). *J Hepatol* 2005; 42: 149-50
8. LAMPRECHT P, MOOSING F, ADAM-KLAGES S et al: Small vessel vasculitis and relapsing panniculitis in tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* 2004;63(11):1518-20
9. JIMENEZ-MAZUECOS J, YEBRA-BANGO Y, SACHEZ-RUIZ M, VILLARREAL GL: Weber-Christian disease associated with lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38 (8):796-7
10. NAHAR N, PARDO V, SADHU S et al: A case of Weber-Christian disease with collapsing glomerulopathy. *Am J Kidney* 2006;48(3):484-8
11. IWASAKI T, HAMANO T, OGATA A, HASHIMOTO N, KAKISHITAE: Successful treatment of a patient with febrile, lobular panniculitis (Weber-Christian disease) with oral cyclosporin A: implications for pathogenesis and therapy. *Intern Med* 1999;38 (7):612-4
12. YAMASHITA S, YONEMURA K, SUGIMOTO R et al: Staphylococcus cohnii as a cause of multiple brain. *J Neurol Sci* 2005; 238(1-2):97-100