

Paniculite pancreática no lúpus eritematoso sistêmico e na doença de Crohn: raro evento

Pancreatic panniculitis in systemic lupus erythematosus and Crohn's disease: rare event

Lucas N. Lessa e Silva; Miguel Augusto M. Pereira; Marcella F. Nunes; Enoí G. Vilar; Luciana Pantaleão

Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro, Brasil.

RESUMO

A paniculite pancreática (PP) é uma manifestação rara de doença pancreática que acomete o tecido adiposo subcutâneo. Relatamos dois casos dessa entidade: uma paciente do sexo feminino, 37 anos, portadora de lúpus eritematoso sistêmico (LES) e uma idosa com doença de Crohn. Ambas manifestações são doenças inflamatórias crônicas autoimunes raramente relacionadas com o quadro de pancreatite aguda e que culminaram em PP. Também fizemos uma breve revisão sobre tratamento, diagnóstico e morfologia das lesões, bem como da fisiopatologia da doença. Destacamos a importância da imuno-histoquímica e da análise histopatológica de biópsias da lesão como ferramentas diagnósticas.

Unitermos: necrose gordurosa; pancreatite; doença de Crohn; lúpus eritematoso sistêmico.

ABSTRACT

Pancreatic panniculitis (PP) is a rare manifestation of pancreatic disease, involving subcutaneous adipose tissue. We report two cases of this entity: a 37-year-old female patient with systemic lupus erythematosus (SLE) and an elderly woman with Crohn's disease. These are two chronic autoimmune inflammatory diseases that can be uncommonly related to acute pancreatitis and that culminates in PP. We also provide a brief review of the treatment, diagnosis and morphology of the lesions, as well as the pathophysiology of the disease. The importance of histopathological analysis of lesion biopsies is highlighted as an important diagnostic tool.

Key words: fat necrosis; pancreatitis; Crohn disease; lupus erythematosus systemic.

RESUMEN

La paniculitis pancreática (PP) es una manifestación rara de enfermedad pancreática que afecta el tejido graso subcutáneo. Reportamos dos casos de esa entidad: una paciente del sexo femenino, 37 años, con lupus eritematoso sistémico (LES), y una anciana con enfermedad de Crohn. Ambas manifestaciones son enfermedades crónicas autoinmunes raramente relacionadas con el cuadro de pancreatitis aguda y que culminaron en PP. También hicimos una breve revisión acerca de tratamiento, diagnóstico y morfología de las lesiones, así como fisiopatología de la enfermedad. Se resalta la importancia de la inmunohistoquímica y del análisis histopatológico de biopsias de la lesión como herramientas diagnósticas.

Palabras clave: necrosis grasa; pancreatitis; enfermedad de Crohn; lupus eritematoso sistémico.

INTRODUÇÃO

A paniculite pancreática (PP), descrita por Chiari, em 1883, consiste em uma manifestação cutânea rara, que, como o próprio nome indica, é um processo inflamatório do tecido subcutâneo⁽¹⁻³⁾. Essa desordem cutânea geralmente está associada a doenças pancreáticas benignas, presente apenas em 2%-3% dos casos, principalmente a pancreatite aguda e a crônica, apesar de também ser encontrada em neoplasias malignas pancreáticas^(1,3-5). Segundo Zundler *et al.* (2017), a PP é diagnosticada em pacientes idosos, com média de idade de 60 anos; entretanto, pode aparecer em qualquer idade devido às diferentes etiologias da doença, como pancreatites, neoplasias, rejeição a transplantes, fístulas, traumas etc. Quanto ao gênero, a maioria dos casos de PP atinge indivíduos do sexo masculino, talvez pela maior incidência de pancreatite crônica em homens^(6,7).

Embora sua fisiopatologia ainda seja incerta, acredita-se que: 1. o aumento nos níveis das enzimas pancreáticas na circulação (tripsina, amilase, elastase I e lipase), que desencadeia reações de saponificação secundárias da gordura subcutânea, seja o provável mecanismo; 2. nos estágios mais iniciais de PP, o dano endotelial provocado pelas enzimas pancreáticas permite sua migração para o tecido subcutâneo^(1, 3, 8, 9); 3. a tripsina desempenha um papel no aumento da permeabilidade endotelial e, portanto, permitiria a passagem da lipase do meio intravascular para o interstício⁽¹⁾.

A histologia da PP revela um padrão típico de focos de necrose liquefativa dos lóbulos adiposos, sem presença de vasculites, com adipócitos anucleados e citoplasma com material basófilo granular correspondente a depósitos de cálcio (“adipócitos fantasmas”), decorrentes das reações de saponificação. Esses adipócitos mortos estão agrupados na porção mais central dos nódulos subcutâneos, enquanto na periferia, há infiltrado polimorfonuclear⁽⁵⁾.

O tratamento da PP quase sempre se baseia na correção da pancreatite, permitindo a redução nos níveis de enzimas pancreáticas lipolíticas na corrente sanguínea. Assim, é comumente necessária uma cirurgia para correção da anomalia pancreática para um tratamento eficaz, com consequente desaparecimento dos sintomas^(2,5,10).

RELATO DOS CASOS

Caso 1

Paciente do sexo feminino, 37 anos, brasileira, parda, com história pregressa de doença renal crônica há oito anos, em diálise peritoneal e diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) há cinco anos. Nega tabagismo e etilismo. Os exames laboratoriais apontaram elevação das enzimas amilase e lipase. A paciente foi internada com dor abdominal, náusea, vômito e múltiplos nódulos dolorosos, de aproximadamente 1 a 2 cm, com discreto eritema

em tronco e nos membros superiores e inferiores. As biópsias foram realizadas nas lesões de braço e coxa direitos. As hipóteses iniciais eram PP (com necrose gordurosa), paniculite lúpica, paniculite pós-esteróide, eritema indurado/vasculite nodular, eritema nodoso e reação hansênica do tipo 2. O diagnóstico final foi de PP desencadeada por pancreatite lúpica (PL) (**Figura 1**).

Caso 2

Paciente do sexo feminino, 70 anos, brasileira, portadora de doença de Crohn há 23 anos, tratada com metotrexato 12,5 mg/dia, e doença renal crônica (DRC) tratada conservadoramente. Foi internada com queixa de dor abdominal, náusea, vômitos e febre, com lesões nodulares assintomáticas disseminadas pelo tronco e pelos membros superiores e inferiores, sem saber ao certo o tempo de início. As lesões foram biopsiadas, e o laudo histopatológico

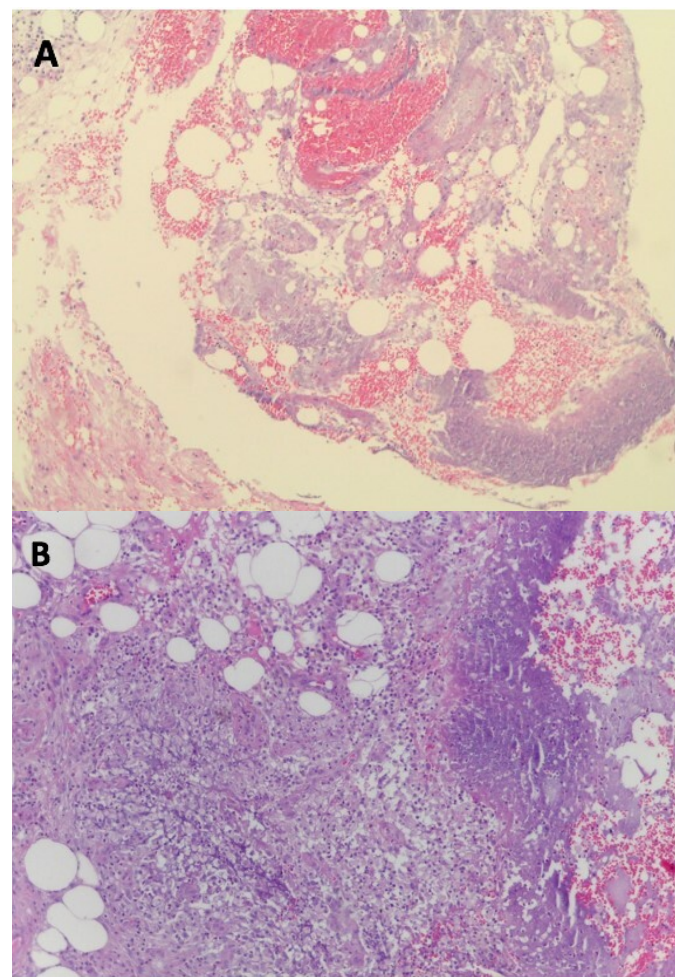


FIGURA 1 – Paniculite lobular compatível com PP

A) necrose enzimática dos adipócitos nas áreas envolvidas, “células fantasmas” e focos de hemorragia (HE, 40×); B) paniculite lobular com infiltrado inflamatório composto por histiócitos e neutrófilos; há, ainda, áreas de necrose, restos celulares e saponificação (HE, 100×).

PP: paniculite pancreática; HE: hematoxilina e eosina.

descreveu paniculite lobular associada a áreas de necrose liquefativa e adipócitos fantasmas, compatível com PP. Tomografia computadorizada (TC) de abdômen e pelve foi realizada, revelando alças jejunais e ileais, além de cólon ascendente com densificação da gordura adjacente. O pâncreas espessado e com densificação do parênquima foi compatível com pancreatite aguda. Nódulos subcutâneos de densidade de partes moles também foram observados em áreas de tórax e abdômen (**Figura 2**).

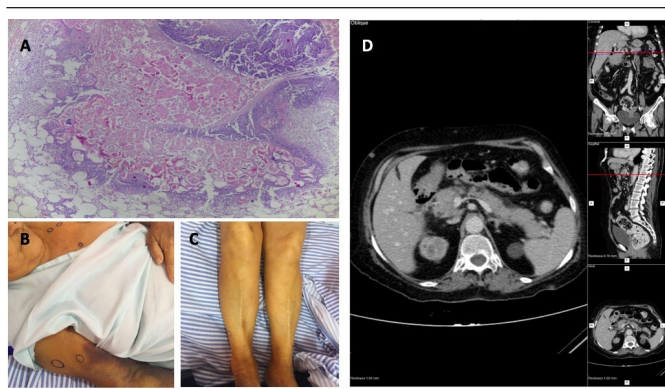


FIGURA 2 – A) *paniculite lobular com infiltrado inflamatório, extensa necrose, restos celulares e saponificação com adipócitos fantasmas, compatível com PP (HE, 40x); B e C) paciente com lesões nodulares assintomáticas, por vezes eritematosas, disseminadas pelo tronco e pelos membros superiores e inferiores; D) TC apresentando pâncreas espessado, com densificação do parênquima e gordura pancreática. Nódulos com densidade de partes mole no tecido subcutâneo*

PP: *paniculite pancreática*; HE: *hematoxilina e eosina*; TC: *tomografia computadorizada*.

DISCUSSÃO

No caso 1, apresentamos uma paciente jovem que nega histórico de etilismo, tabagismo e uso de outras drogas recreativas; além disso, foi descartada a presença de coledocolitíase, o que exclui as duas principais causas de manifestação aguda da doença (80%)⁽¹¹⁾. Embora a incidência de pancreatite aguda em indivíduos com DRC em diálise seja maior do que na população em geral, concluímos que a paciente apresentava PL, uma rara apresentação de LES, que, por sua vez, é uma doença autoimune crônica multissistêmica⁽¹¹⁻¹³⁾.

A PL é uma associação incomum, com prevalência inferior a 4,2% dos casos de LES^(14, 15). Apesar de a fisiopatologia ainda ser incerta, provavelmente está relacionada com a deposição de imunocomplexos dentro das paredes dos vasos pancreáticos, levando à vasculite e, por fim, à pancreatite^(11, 13, 15). É caracterizada por dor abdominal (em mais de 90% dos casos), náuseas, vômitos (65%-75% dos casos) e febre (50%); porém, a paciente não ficou febril^(13, 16).

O diagnóstico de PL é confirmado se o indivíduo apresentar: elevação dos níveis séricos de enzimas pancreáticas, evidências em exames de imagem, exclusão das causas toxicometabólicas e

obstrução mecânica do ducto pancreático^(13, 16). A paciente atendeu a todos os critérios descritos. Vale ressaltar que no caso 1 a paciente apresentou paniculite associada ao LES, e não à PL. A PP em pacientes com LES é um evento extremamente raro, com menos de dez casos reportados na literatura⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

No caso 2, temos uma paciente sem histórico de alcoolismo ou litíase biliar, mas com doença de Crohn há mais de 20 anos. Assim como o LES, a doença de Crohn é uma doença inflamatória crônica autoimune com severos danos intestinais, embora também possa apresentar manifestações extraintestinais, sendo uma causa bastante incomum de pancreatite aguda^(8, 14). As principais causas de pancreatite aguda em pacientes com doença de Crohn são cálculos biliares e certos medicamentos utilizados no tratamento⁽²⁰⁾. Desse modo, apontamos para uma possível associação medicamentosa, visto que foi excluída a presença de cálculos biliares.

As lesões de PP ocorrem principalmente em membros inferiores, com menos frequência em abdômen, membros superiores, tronco, mamas, nádegas e couro cabeludo^(1, 8). Essas lesões apresentam-se como placas sensíveis e nódulos edemaciados e eritematosos, que medem 1 a 2 cm de diâmetro⁽⁹⁾. Nos casos mais leves, a lesão pode se apresentar como um nódulo singular, que se resolve sem a presença de ulcerações, assim que o quadro inflamatório pancreático regredir. Além disso, esses nódulos podem evoluir para abscessos necróticos com ulceração espontânea, presença de exsudato de caráter oleoso e coloração castanha devido à necrose liquefativa do tecido adiposo^(5, 9).

A paniculite pode ser tradicionalmente dividida em septal, lobular ou mista (septal e lobular), o que permite um melhor diagnóstico individual da doença. Essa classificação, entretanto, somente é útil porque a paniculite fica desenvolvida histologicamente por completo, pois, durante sua progressão, ela vai se alterando. Estudos propõem que, apesar de a PP ser predominantemente do tipo lobular, ela se inicia na forma septal, com um infiltrado linfoplasmático nos septos que envolvem os lóbulos gordurosos e os vasos sanguíneos^(21, 22). Consequentemente, à medida que evoluem, as lesões, em estágio mais avançado, assumem a forma lobular, com infiltrado predominantemente granulomatoso, composto sobretudo por histiócitos, depósitos de hemossiderina e células gigantes polinucleadas. Posteriormente, esse quadro se transforma em fibrose^(21, 23). Em ambos os casos estudados, há evidências de processo “avançado” associado a áreas de necrose enzimática e com adipócitos fantasmas, devido a hemorragia, infiltrado de histiócitos e neutrófilos, .

CONCLUSÃO

Apresentamos casos únicos e bem ilustrados de PP, desencadeados por LES e doença de Crohn. Destacamos a importância da correlação histopatológica das lesões cutâneas com o quadro clínico para confirmação da hipótese diagnóstica.

REFERÊNCIAS

1. Neves Z, Segura U, Valente A, Pacheco MH, Malhado J. Paniculite: uma manifestação rara de pancreatite aguda. *Portuguese J Gastroenterol*. 2015; 22(3): 117-20.
2. Fernández-Sartorio C, Combalia A, Ferrando J, et al. Pancreatic panniculitis: a case series from a tertiary university hospital in Spain. *Australas J Dermatol*. 2018; 59(4): e269-72.
3. Kalwaniya S, Choudhary P, Aswani Y, Jain S. Pancreatic panniculitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015; 81(3): 282-3.
4. Marcos P, Kieselova K, Cunha M. Pancreatic panniculitis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(8): 1218.
5. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(3): 325-61; quiz 362-4.
6. Zundler S, Strobel D, Manger B, Neurath MF, Wildner D. Pancreatic panniculitis and polyarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19(10): 62.
7. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016; 387: 1957-66.
8. Laureano A, Mestre T, Ricardo L, Rodrigues AM, Cardoso J. Pancreatic panniculitis – a cutaneous manifestation of acute pancreatitis. *J Dermatol Case Rep*. 2014; 8(1): 35-7.
9. Johnson MA, Kannan DG, Balachandar TG, Jeswanth S, Rajendran S, Surendran R. Acute septal panniculitis. A cutaneous marker of a very early stage of pancreatic panniculitis indicating acute pancreatitis. *JOP*. 2005; 6(4): 334-8.
10. Lambiase P, Seery JP, Taylor-Robinson SD, Thompson JN, Hughes JM, Walters JR. Resolution of panniculitis after placement of pancreatic duct stent in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(9): 1835-7.
11. de Azevedo ABC, Brito FA, Santos FPST, Ferreira GA, de Carvalho MAP. Lúpus eritematoso sistêmico e pancreatite aguda: relato de dois casos. *Rev Bras Reumatol*. 2003; 43(3): 194-8.
12. Barbara M, Tsen A, Rosenkranz L. Acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Pancreas*. 2018; 47(8): 946-51.
13. Alibegovic E, Kurtcehajic A, Hasukic I, Hujdurovic A, Fejzic JA, Kurtcehajic D. Silence pancreatitis in systemic lupus erythematosus. *Intractable Rare Dis Res*. 2017; 6(2): 141-4.
14. Wang Q, Shen M, Leng X, Zeng X, Zhang F, Qian J. Prevalence, severity, and clinical features of acute and chronic pancreatitis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2016; 36(10): 1413-9.
15. Gayam V, Mandal AK, Khalid M, et al. A rare case of systemic lupus erythematosus with gastric ulcer and acute pancreatitis: a case report and literature review. *Gastroenterol Res*. 2018; 11(4): 321-5.
16. Li Z, Xu D, Wang Z, et al. Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017; 26(11): 1127-38.
17. Goyal A, Jain M, Rehberg K, Goodman W, Gertner E. Pancreatic panniculitis in active systemic lupus erythematosus. *J Cutan Pathol*. 2019; 46(9): 688-90.
18. Simons-Ling N, Schachner L, Penneys N, Gorman H, Zillereulo G, Strauss J. Childhood systemic lupus erythematosus. Association with pancreatitis, subcutaneous fat necrosis, and calcinosis cutis. *Arch Dermatol*. 1983; 119(6): 491-4.
19. Feuer J, Spiera H, Phelps RG, Shim H. Panniculitis of pancreatic disease masquerading as systemic lupus erythematosus panniculitis. *J Rheumatol*. 1995; 22(11): 2170-2.
20. Jasdánwala S, Babyatsky M. Crohn's disease and acute pancreatitis. A review of literature. *JOP*. 2015; 16(2): 136-42.
21. Reed RJ, Clark WH, Mihm MC. Disorders of the panniculus adiposus. *Hum Pathol*. 1973; 4(2): 219-29.
22. de Souza FHM, Siqueira EBD, Mesquita L, Fabricio LZ, Tuon FF. Paniculite pancreática como a primeira manifestação de doença visceral: relato de caso. *An Bras Dermatol*. 2011; 86(4): 125-8.
23. García-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic panniculitis. *Dermatol Clin*. 2008; 26(4): 465-70.

AUTOR CORRESPONDENTE

Lucas Natã Lessa e Silva  0000-0001-9704-4269
e-mail: lucas.nata.97@gmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.