

Casos clínicos

Enfermedad de Weber-Christian con compromiso orbitario refractaria a inmunosupresores convencionales y respuesta a adalimumab

Weber-Christian disease with orbital involvement refractory to conventional immunosuppressants and response to adalimumab

Florencia Vivero^{1,2}, Ricardo Barrera³, Javier Pui¹, Alexia Nicomedes², Mariana Abraham¹, David Aiziczon²

¹ Servicio de Reumatología

² Servicio de Clínica Médica

³ Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Comunitario de Pinamar "José Olaechea", Provincia de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: paniculitis; enfermedad de Weber-Christian; nódulos; fiebre prolongada; adalimumab.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (72-75)

Contacto de la autora: Florencia Vivero
E-mail: florenciavivero82@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 16/7/2024
Fecha de trabajo aceptado: 29/9/2024

Conflictos de interés: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Key words: paniculitis; Weber-Christian disease; nodules; prolonged fever; adalimumab.

RESUMEN

La enfermedad de Weber-Christian es una forma de paniculitis sistémica idiopática e infrecuente. Se caracteriza por presencia de nódulos y placas paniculíticas en el tronco y los miembros con síntomas de inflamación sistémica, curso crónico recurrente y ocasional afectación visceral. Se describe el caso de una paciente de 49 años con afectación cutánea, muscular y periorbitaria refractaria al tratamiento con corticoides e inmunosupresores convencionales, con buena respuesta a adalimumab. Si bien las paniculitis son patologías complejas, el estudio histopatológico, la evaluación clínica global y el tratamiento oportuno resultan fundamentales para el éxito terapéutico. Las drogas anti-TNF constituyen una opción a considerar en casos refractarios.

ABSTRACT

Weber-Christian disease is a rare, idiopathic form of systemic panniculitis. It is characterized by the presence of nodules and panniculitis plaques on the trunk and limbs with symptoms of systemic inflammation, a chronic recurrent course and occasional visceral involvement. The case of a 49-year-old female patient with skin, muscle and periorbital involvement refractory to treatment with corticosteroids and conventional immunosuppressants, with a good response to adalimumab, is described. Although panniculitis is a complex pathology, histopathological study, global clinical evaluation, and timely treatment are essential for therapeutic success. Anti-TNF drugs are an option to consider in refractory cases.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Weber-Christian (EWC), o paniculitis no supurativa febril nodular recidivante, es una entidad autoinflamatoria, crónica y recurrente, caracterizada por la formación de nódulos dolorosos en la grasa subcutánea del tronco y los miembros, asociados a fiebre episódica y artromialgias^{1,2}. Se reconoció como una entidad

clínica a partir de las descripciones de Weber y Christian en 1925 y 1928 respectivamente²⁻³.

El espectro clínico de la EWC es complejo. Suele afectar mayoritariamente a mujeres de entre 30 y 60 años. Los nódulos de paniculitis suelen confluir en placas sobreelevadas dolorosas. Se ha descrito, además, compromiso hepático, hematológico, ocular, renal, intestinal, cardíaco y pulmonar^{4,5}.

Se describe un caso de EWC con compromiso orbitario refractario a tratamiento con inmunosupresores convencionales y respuesta a tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF).

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 49 años consultó por lesiones nodulares y placas eritematosas, dolorosas, distribuidas en los miembros, glúteos y abdomen de 2 meses de evolución, con registros febriles diarios y mialgias (Figuras 1 y 2). En estudios complementarios, como datos positivos, presentaba: eritrocitos y recuento de plaquetas normales, leucocitos $3200/\text{mm}^3$ (30% linfocitos, 58% neutrófilos), eritrosedimentación 20 mm/hora (VR <20), proteína C reactiva 48 mg/L (VR <6), creatinofosfatoquinasa 511 UI/L (VR <140), aspartato aminotransferasa 66 UI/l (VR <40), alanina aminotransferasa 66 UI/l (VR <40) y dosajes de ferritina, amilasa sérica, alfa-1-antitripsina, complemento C3 C4 dentro de límites normales. Anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anti-Ro/SSa, anti-La/SSb negativos. Serologías virales negativas. Sedimento urinario sin alteraciones.

Se realizó biopsia escisional del tejido celular subcutáneo, cuyo informe fue compatible con paniculitis subaguda lobulillar (Figura 3).

Inició tratamiento con prednisona (30 mg/día) y metotrexato (15 mg/semanales). Luego de 2 semanas, la paciente persistió con fiebre agregando nuevas lesiones. Se iniciaron pulsos de ciclofosfamida 500 mg EV quincenales. Tres semanas después reinició la fiebre con la aparición de nuevos nódulos, mayor flogosis en lesiones previas y edema bipalpebral (Figura 4). Se realizó ecocardiograma (normal), hemocultivos (negativos), tomografía computada de mazo facial, cuello, tórax, abdomen y pelvis que informó aumento del espesor y la densidad del tejido subcutáneo periorbitario, periparotídeo, de la pared toracoabdominal, glúteos y muslos. El examen oftalmológico fue normal.

El cuadro clínico se asumió como EWC activa, refractaria al tratamiento inmunosupresor convencional con compromiso subcutáneo, muscular y orbitario. Se inició adalimumab con remisión de la fiebre luego de la primera dosis y mejoría del cuadro posterior a los 2 meses del tratamiento.

Figuras 1 y 2: Nódulos subcutáneos confluentes eritemato-purpúreos.

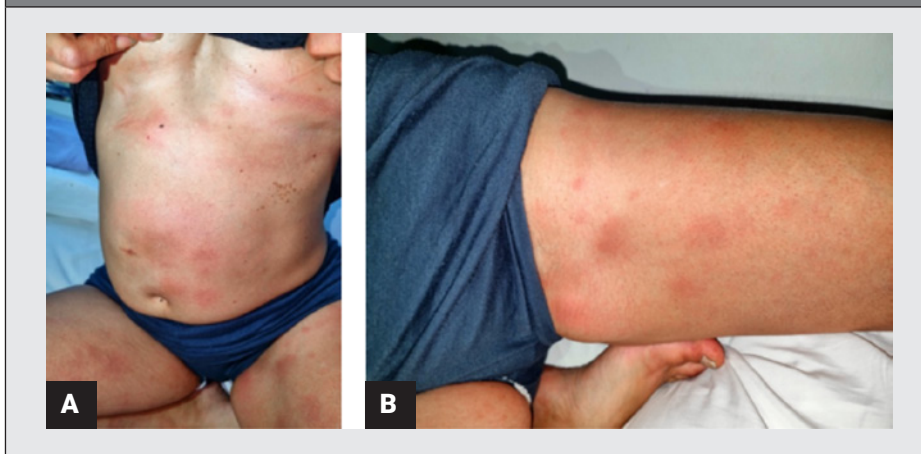


Figura 3: A) Panículo adiposo con intenso infiltrado inflamatorio, dispuesto con patrón lobulillar (HyE 4x).
B) Infiltrado compuesto por linfocitos, macrófagos, plasmocitos y polimorfonucleares (HyE 40x).

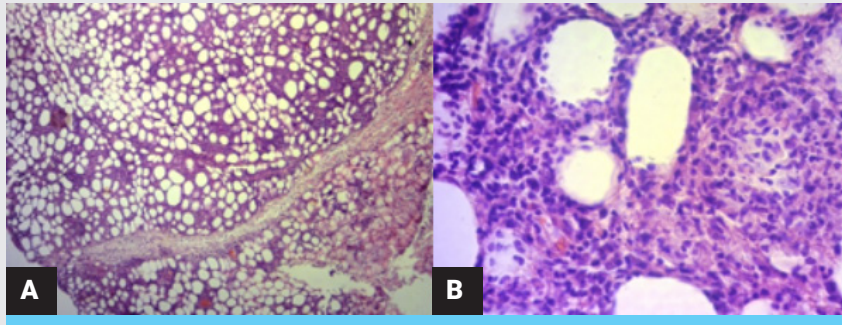


Figura 4: Inflamación periorbitaria con edema palpebral y enoftalmos.



DISCUSIÓN

La EWC es una enfermedad autoinflamatoria que afecta el tejido adiposo, con síntomas de enfermedad sistémica, como fiebre y artralgias, y compromiso visceral variable. En las series publicadas es frecuente el diagnóstico erróneo o tardío, incluso durante años^{4,5}.

Los nódulos pueden progresar, por confluencia, en áreas induradas dolorosas al tacto, eritemato-purpúreas, que se elevan sobre la superficie de la piel circundante. Estas lesiones pueden retroceder lentamente, dejando áreas cicatrizales retraídas de piel atrófica e hiperpigmentada²⁻⁵.

La afectación ocular se ha descrito en varias formas: edema bipalpebral símil angioedema, enoftalmos, proptosis e iridociclitis⁵⁻⁷.

La descripción histopatológica evoluciona en tres etapas. Inicialmente hay una reacción inflamatoria con infiltración de neutrófilos, linfocitos e histiocitos en el tejido adiposo. Posteriormente, los macrófagos migran y fagocitan grasa (lipofagia), formando células espumosas. En la tercera

etapa, hay infiltración por fibroblastos, reemplazando la inflamación por fibrosis cicatrizal^{2,4,8}.

La fisiopatología de la EWC no está dilucidada. Panush et al. sugirieron que la EWC abarca un espectro de paniculitis que comparten características clínicas, inflamatorias e inmunológicas, siendo el común denominador un metabolismo disfuncional del tejido adiposo y una respuesta anormal del sistema reticuloendotelial que produce necrosis grasa e inflamación sistémica⁶.

Los hallazgos histopatológicos son característicos, pero no patognomónicos de esta enfermedad y pueden verse en otras entidades^{2,9-13}. El diagnóstico de la EWC es principalmente clínico, siendo fundamental la biopsia para apoyar el diagnóstico y la exclusión de otras enfermedades o condiciones (paniculitis secundarias). Nuestra paciente no presentaba alteraciones morfológicas en las series hemáticas ni hallazgo de lesiones tumorales por tomografía, desestimando una paniculitis paraneoplásica. Las paniculitis infecciosas se descartaron al pre-

sentar serologías negativas, ausencia de síntomas y signos de tuberculosis activa o previa, y ausencia de granulomas (eritema indurado de Bazin)⁸. La paciente no presentaba clínica ni anticuerpos asociados a enfermedades del tejido conectivo. No había patología pancreática, descartándose la panniculitis nodular pancreática, la hipertrigliceridemia o hiperglucemia, observadas en las lipodistrofias^{12,13}.

Por su etiopatogenia autoinflamatoria, el tratamiento de la EWC se basa en corticoides e inmunosupresores, aunque no existe un protocolo terapéutico específico, siendo su aplicación a criterio del equipo tratante. Los corticosteroides son clásicamente el tratamiento inicial y otros inmunosupresores como ciclosporina A, metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida y micofenolato mofetilo se han probado con eficacia variable³⁻⁶.

Al-Niaimi et al. publicaron el caso de un hombre de 54 años con panniculitis lobular idiopática refractaria a corticoides orales, pulsos de metilprednisolona y azatioprina, que presentó respuesta dramática a infliximab¹⁴. Mavrikakis et al. informaron el caso de una mujer de 29 años con EWC con compromiso orbitario refractaria a metilprednisolona oral y metotrexato, con mejoría luego del inicio de adalimumab¹⁵.

Presentamos el presente caso por la baja frecuencia de la EWC con afectación ocular y por el desafío que se debió afrontar para lograr la remisión. Nuestra paciente, a pesar de ser diagnosticada oportunamente y tratada con prednisona, metotrexato y ciclofosfamida, no tuvo respuesta favorable agregando compromiso orbitario, incluso bajo dicho tratamiento. Afortunadamente, la respuesta a adalimumab fue completa, permaneciendo en remisión tras 6 meses de tratamiento.

CONCLUSIONES

Los nódulos subcutáneos, la fiebre y el hallazgo histopatológico de panniculitis lobulillar constituyen los rasgos distintivos de la EWC, aunque no son patognomónicos y siempre deben descartarse otras entidades. Cuando hay afectación visceral, el pronóstico se ensombrece y es más difícil lograr la remisión de la enfermedad. En casos refractarios a corticoides e inmunosupresores convencionales, las drogas anti-TNF son una alternativa terapéutica a considerar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3):325-61. doi: 10.1067/mjd.2001.114735.
2. Weber FP. A case of relapsing nonsuppurative panniculitis showing phagocytosis of subcutaneous fat cells by macrophages. *Br J Dermatol* 1925;37:301-311.
3. Christian HA. Relapsing febrile nodular nonsuppurative panniculitis. *Arch Intern Med* 1928;42:338-351.
4. White JW Jr, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1998 Jul;39(1):56-62. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70402-5.
5. Zheng W, Song W, Wu Q, Yin Q, Pan C, Pan H. Analysis of the clinical characteristics of thirteen patients with Weber-Christian panniculitis. *Clin Rheumatol* 2019 Dec;38(12):3635-3641. doi: 10.1007/s10067-019-04722-y.
6. Panush RS, Yonker RA, Dlesk A, Longley S, Caldwell JR. Weber-Christian disease. Analysis of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1985 May;64(3):181-91.
7. Verrilli S, Ciarnella A, Laganà B, Calafiore S, Guglielmelli F, Basile L, Mutolo MG, Recupero SM. Ocular inflammation: Can it be a sign of activity of Weber-Christian disease? A case report and review of literature. *Ocul Immunol Inflamm* 2016;24(2):223-6. doi: 10.3109/09273948.2014.967357.
8. McNutt NS, Moreno A, Contreras F. Inflammatory disease of the subcutaneous fat, in Elder DE, et al (eds) *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia, PA, Lippincott, Ed. 10^o 1997;523-4.
9. Arnoff TE, Mirza FN, Yumeen S, Ben Khadra S, George DD, Robinson-Bostom L. Cytophagic histiocytic panniculitis leading to a diagnosis of acute myeloid leukemia with monocytic differentiation. A case report and literature review. *J Cutan Pathol* 2024 Sep;51(9):658-661. doi: 10.1111/cup.14659.
10. Király Z, Kovács A, Medvecz M, Róbert L, Bokor L, Kuroli E, Szepesi Á, Marschalkó M, Hidvégi B. Characteristics of the course of lupus erythematosus panniculitis in a retrospective analysis of 17 patients. *Orv Hetil* 2023 Feb 5;164(5):172-178. doi: 10.1556/650.2023.32692.
11. Sable KA, Rosenfeld D, Speiser J, Lake E. Juvenile Dermatomyositis-Associated Panniculitis. *Cutis* 2022 Dec;110(6): E8-E10. doi: 10.12788/cutis.0675.
12. Kabir KF, Lotfollahzadeh S. Pancreatic Panniculitis. 2023 Jun 3. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
13. Ceccarini G, Magno S, Gilio D, Pelosini C, Santini F. Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. *Presse Med*. 2021 Nov;50(3):104073. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104073.
14. Al-Niaimi F, Clark C, Thorrat A, et al. Idiopathic lobular panniculitis: remission induced and maintained with infliximab. *Br J Dermatol* 2009;161(3):691-2.
15. Mavrikakis I, Georgiadis T, Fragiadaki K, Sfikakis PP. Orbital lobular panniculitis in Weber-Christian disease: sustained response to anti-TNF treatment and review of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2010 Nov-Dec;55(6):584-9. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.05.001.