



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Covilhã | Portugal

Ana Santos Arriscado Palhares Delgado

PANICULITE PANCREÁTICA ASSOCIADA A NEOPLASIA DO PÂNCREAS

Estudo de Um Caso e Revisão da Literatura

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde
da Universidade da Beira Interior para obtenção do grau de
Mestre em Medicina

Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Isabel Cristina de Albuquerque Epifânio da Franca

Professora Auxiliar da Universidade da Beira Interior

Covilhã Junho 2009



DEDICATÓRIA

À minha Mãe, ao meu Pai e Irmão a quem devo tudo. Pelo apoio constante que me deram nestes anos e por toda a força que me transmitem.

Aos meus Avós por estarem presentes em tudo o que faço, pela motivação e carinho.

Ao Filipe, por acreditar em mim. Por me ajudar nos momentos mais difíceis, pela compreensão e incentivo incondicional.

À minha amiga Maria da Paz, fiel companheira de estudo, por toda a amizade e pela disponibilidade constante nos momentos menos bons.

À Lai e Gonçalo, que me acompanharam estes anos na Covilhã, pela amizade e tranquilidade transmitida nas alturas mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento muito especial à Prof^a. Dr^a. Isabel da Franca, por ter aceite a orientação deste trabalho. Por me incutir o interesse pela Dermatologia, por todo o empenho e dedicação, pela amizade, pelos ensinamentos, e, acima de tudo, pela exigência.

Agradeço ao Dr^o. Carlos Monteiro, Assistente Hospitalar do Serviço de Dermatologia da Unidade de Saúde Local da Guarda, responsável pela investigação clínica e diagnóstico do caso apresentado, por me fornecer todo o material necessário para a elaboração do caso clínico deste trabalho.

Ao Prof^o. Dr^o. Miguel Castelo Branco, por transmitir um estímulo constante na aquisição de novos conhecimentos, pela disponibilidade e pelos ensinamentos.

À Dr^a. Rosa Saraiva bibliotecária no CHCB, pela ajuda preciosa na disponibilização dos artigos solicitados.

Ao Departamento de Informática da FCS, pela grande ajuda, sem a qual não seria possível finalizar este trabalho.

*“Todas as verdades são fáceis de
perceber depois de terem sido
descobertas, o problema é descobri-las.”*

Galileo Galilei
1564-1642

ÍNDICE

RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	viii
Capítulo 1.....	1
1.1. INTRODUÇÃO.....	2
1.2. MÉTODOS.....	4
1.3. OBJECTIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS.....	5
1.3.1. Objectivo Geral.....	5
1.3.2. Objectivos Específicos.....	5
Capítulo 2.....	6
2.1. PANICULITES.....	7
2.1.1. Definição.....	8
2.1.2. O Tecido Adiposo.....	8
2.1.3. Necrose Gorda.....	14
2.2. PANICULITE PANCREÁTICA.....	18
2.2.1. Noções gerais.....	18
2.2.2. Epidemiologia.....	20
2.2.3. Etiologia.....	21
2.2.4. Patogenia.....	23
2.2.5. Diagnóstico.....	30
2.2.6. Diagnóstico Diferencial.....	35
2.2.7. Tratamento.....	46
2.2.8. Prognóstico.....	50
Capítulo 3.....	52
3.1. DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO.....	53
Capítulo 4.....	62
4.1. DISCUSSÃO.....	63
4.2. CONCLUSÃO.....	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tecidos constituintes da pele, http://cienciahoje.uol.com.br/materia/resources/images/che/pele2.jpg	9
Figura 2: Estrutura da hipoderme, ⁽⁵⁾	11
Figura 3: Paniculite septal, ⁽⁵⁾	12
Figura 4: Paniculite lobular, ⁽⁵⁾	13
Figura 5: Nódulos eritematosos na paniculite pancreática, ⁽⁶⁾	18
Figura 6: Nódulos ulcerados e a drenar substância oleosa, ⁽⁶⁾	19
Figura 7: Nódulos ulcerados na paniculite pancreática, ⁽⁶⁾	19
Figura 8: Nódulos inflamatórios no EN, http://dermis.net/dermisroot/en/30437/diagnose.htm	37
Figura 9: Nódulos subcutâneos na paniculite lúpica,	38
Figura 10: Nódulos na região glútea, na doença Weber Christian (Pfeiffer Weber Christian), elrincondelamedicinainterna.blogspot.com	40
Figura 11: Lesões ulceradas e hemorrágicas na paniculite histiocítica citofágica, ⁽⁶⁾	41
Figura 12: Livedo reticular na poliarterite nodosa, ⁽¹²⁾	42
Figura 13: Lesões cutâneas ulceradas características de vasculite sistêmica,	43
Figura 14: Múltiplas máculas e pápulas na granulomatose de Wegener, ⁽⁶⁾	44
Figura 15: Tromboflebite das veias superficiais, ⁽⁶⁾	45
Figura 16: Doente com nódulos subcutâneos eritematosos no membro inferior no dia 10/05/05, <i>Gentilmente cedido pelo Drº. Carlos Monteiro, CHCB</i>	54
Figura 17: Nódulos de paniculite pancreática após tratamento com Indometacina,	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação das Paniculites.....	17
--	----

Universidade da Beira Interior

RESUMO

Dissertação de mestrado

Mestrado Integrado em Medicina

PANICULITE PANCREÁTICA ASSOCIADA A NEOPLASIA DO PÂNCREAS

Estudo de Um Caso e Revisão da Literatura

A paniculite pancreática é uma dermatose pouco frequente, caracterizada por necrose gorda subcutânea como um fenómeno à distância no contexto de doença do pâncreas, e que pode constituir o primeiro indício desta patologia. Contudo, esta afecção cutânea mantém-se como uma complicação pouco comum de doença pancreática, nomeadamente de neoplasia e de pancreatite.

A classificação das paniculites baseia-se na localização do infiltrado inflamatório, que, no caso da paniculite pancreática, predomina nos lóbulos de gordura da hipoderme.

Como a neoplasia do pâncreas é frequentemente assintomática, é mandatório investigar qualquer suspeita de doença pancreática na presença de nódulos subcutâneos dos membros inferiores, eritematosos, dolorosos, principalmente quando surgem associados a antecedentes de queixas digestivas.

O presente trabalho tem como objectivo apresentar um caso de carcinoma pancreático associado a nódulos subcutâneos dos membros inferiores, cujo exame histopatológico evidenciou tratar-se de paniculite com necrose gorda. Pretende-se assim, através de uma revisão actual da literatura, lembrar esta associação rara que se torna de grande importância clínica.

Palavras-chave: paniculite pancreática, necrose gorda, neoplasia do pâncreas

Universidade da Beira Interior

ABSTRACT

MS Dissertation in Medicine

PANCREATIC PANNICULITIS ASSOCIATED TO PANCREATIC CARCINOMA

A Case Study and Literature Review

Pancreatic panniculitis is a rare dermatosis, characterized by necrosis of subcutaneous fat as a phenomenon linked to diseases of the pancreas, which may be the first evidence of a pancreatic illness. Though, this cutaneous affection is still an uncommon complication of pancreatic disease, namely of carcinoma and pancreatitis.

The classification of panniculitis, is based on the location of the inflammatory infiltrates, which in pancreatic panniculitis are mostly found in the fat lobules of the hypodermis.

The carcinoma of the pancreas is frequently asymptomatic, being mandatory an investigation directed to the suspicion of pancreatic disease, in the evidence of painful, erythematous, nodules especially when there is a history of gastrointestinal symptoms.

The present work aims to report a case of pancreatic carcinoma associated with subcutaneous nodules, with histopathological findings of panniculitis with fat necrosis. It is also to remind, through a literary revision, that this uncommon association is of great clinical importance.

Key-words: pancreatic panniculitis, fat necrosis, pancreatic carcinoma

Ana Palhares Delgado

Paniculite Pancreática associada a Neoplasia do Pâncreas

Estudo de Um Caso e Revisão da Literatura

Capítulo 1

1.1. Introdução

1.2. Métodos

1.3. Objectivos gerais e específicos

1.1. INTRODUÇÃO

A associação de paniculite e doença pancreática encontra-se bem descrita, mas tem despertado grande interesse devido à relativa raridade desta dermatose como manifestação de neoplasia pancreática ou até de pancreatite. ⁽¹⁾ Sendo rara, esta afecção cutânea não apresenta grandes avanços no esclarecimento da sua nosologia, patogenia e tratamento, gerando dificuldades na sua interpretação clínica que prejudicam o diagnóstico. Embora se aponte uma associação quase absoluta das enzimas pancreáticas com a necrose da gordura subcutânea, a maioria dos mecanismos subjacentes e factores precipitantes na formação dos nódulos de paniculite pancreática ainda permanecem desconhecidos ou são mal entendidos. ^(2, 3, 4)

Após uma pesquisa preliminar sobre o assunto, pude constatar que a literatura existente acerca da paniculite pancreática é muito escassa e que é feita sobretudo à base de relatos de casos clínicos, estando disponíveis ainda muito poucas revisões sistemáticas da literatura.

Por ser uma dermatose que sinaliza uma doença sistémica, sendo este, para mim, um dos aspectos mais fascinantes da Dermatologia, e, porque apesar dos avanços actuais, a paniculite ainda é hoje considerada um modelo biológico intrigante, cujos mecanismos continuam por esclarecer e por compreender na sua totalidade, optei por apresentar esta dissertação de mestrado.

Com efeito, o gosto pessoal por esta área da Dermatologia, concretamente, pelas doenças cutâneas que alertam para a possibilidade da existência de alterações sistémicas graves, tornou-se desde logo o principal aliciente para a abordagem deste assunto. Finalmente, o conhecimento de um caso no Centro

Hospitalar da Cova da Beira, ou constituiu o motivo último para a escolha deste tema de dissertação.

O presente trabalho tem por objectivo descrever um caso de neoplasia do pâncreas associada a nódulos subcutâneos que corresponderam ao diagnóstico histopatológico de paniculite pancreática.

1.2. MÉTODOS

A metodologia utilizada nesta dissertação teve por base uma recolha de bibliografia através das bases de dados digitais oferecidas pela Universidade, tais como a PubMed com os termos “paniculite pancreática”, “paniculite” e “necrose gorda” nos idiomas português, inglês, espanhol e francês e da qual se recolheu um total de 31 artigos. Foi também realizada a pesquisa através da consulta de manuais de referência. Toda a bibliografia é posterior a 1960, no sentido de trazer a este estudo a informação mais actual possível.

No que diz respeito à recolha de dados sobre o doente, procedeu-se à consulta do processo clínico fornecido pelo Drº. Carlos Monteiro, médico especialista em Dermatologia que exerce funções no Centro Hospitalar Cova da Beira. O anonimato do doente será mantido ao longo do texto, no sentido de preservar a protecção de dados pessoais.

Como este trabalho é um estudo de caso, compreende-se que as conclusões retiradas permitem apenas um conhecimento mais profundo da patologia e uma integração da teoria na prática. Não se pretende generalizar os dados obtidos ou as conclusões sobre os mesmos à população em geral, mas sim enriquecer a aprendizagem clínica e desenvolvimento de competências.

1.3. OBJECTIVOS GERAIS E ESPECÍFICOS

1.3.1. Objectivo Geral

- ❖ Promover uma melhor compreensão global da paniculite pancreática.

1.3.2. Objectivos Específicos

- ❖ Clarificar a classificação da paniculite pancreática, até hoje confusa.
- ❖ Clarificar a sua patogenia, até hoje incerta e desconhecida.
- ❖ Sistematizar a abordagem diagnóstica e terapêutica da doença.
- ❖ Alertar para a importância prognóstica desta afecção cutânea.
- ❖ Alertar para a importância de investigar de modo sistemático e detalhado antecedentes de afecções do pâncreas ou co-relacionados, face à suspeita clínica de paniculite pancreática.

Capítulo 2

2.1. Paniculites

2.2. Paniculite Pancreática

2.1. PANICULITES

A hipoderme ou tecido celular subcutâneo constitui o compartimento mais profundo da pele. É formada por lóbulos de tecido gordo separados por septos fibrosos, locais onde se alojam os vasos sanguíneos e linfáticos, assim como os ramos nervosos, que irrigam e inervam este compartimento. ⁽⁵⁾

A síntese e armazenamento de gordura é contínua ao longo da vida, quer por acumulação de lípidos dentro das células quer por proliferação dos adipócitos e, também, por recrutamento de novas células a partir do mesênquima indiferenciado. ⁽⁵⁾

As paniculites definem-se como uma inflamação da hipoderme mas a paniculite pancreática prende-se, também, com o conceito de necrose gorda que ocorre associada à paniculite e que estará na sua origem.

As doenças inflamatórias da gordura subcutânea são por vezes difíceis de classificar, em parte devido à utilização de descrições baseadas em literatura fiável mas que caíram em desuso ou estão ultrapassadas. ⁽⁶⁾

Nesta primeira parte, irei descrever os diferentes conceitos implicados na definição de paniculite pancreática, tentando sistematizá-los de forma clara e ordenada.

2.1.1. Definição

A paniculite ou hipodermite é um processo inflamatório focal que afecta predominantemente a hipoderme ou tecido celular subcutâneo. ⁽⁵⁾

Pode comprometer a porção septal, lobular ou ambas, manifestando-se clinicamente como nódulos subcutâneos, eritematosos e dolorosos, localizados geralmente nas extremidades inferiores ^(7,8), sendo frequentemente sinal de doença sistémica. ⁽⁸⁾ Esta subdivisão histológica é totalmente empírica, porque, na verdade, a maior parte das paniculites afectam ambas as porções que constituem o tecido subcutâneo. ⁽⁶⁾

Os nódulos subcutâneos podem ser únicos ou múltiplos e a sua consistência firme-elástica ou mole. ⁽⁹⁾ As lesões podem, ou não, ulcerar, formando cicatriz. ⁽⁹⁾

Apesar de existirem diferentes etiopatogenias para as paniculites, as formas de apresentação clínica são relativamente uniformes, pelo que o diagnóstico específico é feito através do estudo histopatológico. ^(5, 7, 10, 11,12)

2.1.2. O Tecido Adiposo

O tecido adiposo é um verdadeiro órgão em termos de estrutura e função. ⁽⁷⁾ É constituído por lóbulos de células gordas chamadas também lipócitos ou adipócitos, separados por finos septos de tecido conjuntivo.

Os adipócitos são células especializadas do sistema reticuloendotelial, capazes de produzir e armazenar gordura. Com a técnica de coloração pela hematoxilina-eosina, os adipócitos parecem células vazias devido a um grande vacúolo

intracitoplasmático que armazena gordura e que empurra o núcleo para a periferia.⁽⁷⁾

Os septos correspondem ao tecido conjuntivo, albergando fibras de colágeno e de reticulina, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. ^(11, 13)

A pele é constituída por três tecidos principais: ⁽¹³⁾

- *Epiderme* – É um epitélio pavimentoso, estratificado, queratinizado, que se auto-regenera;
- *Derme* – Corresponde à camada subjacente de tecido conjuntivo, fibroelástico rígido, de sustentação e nutrição. A derme compreende a derme papilar e a derme reticular;
- *Hipoderme* – É a camada mais profunda, variável de espessura, sobretudo constituída por tecido adiposo.

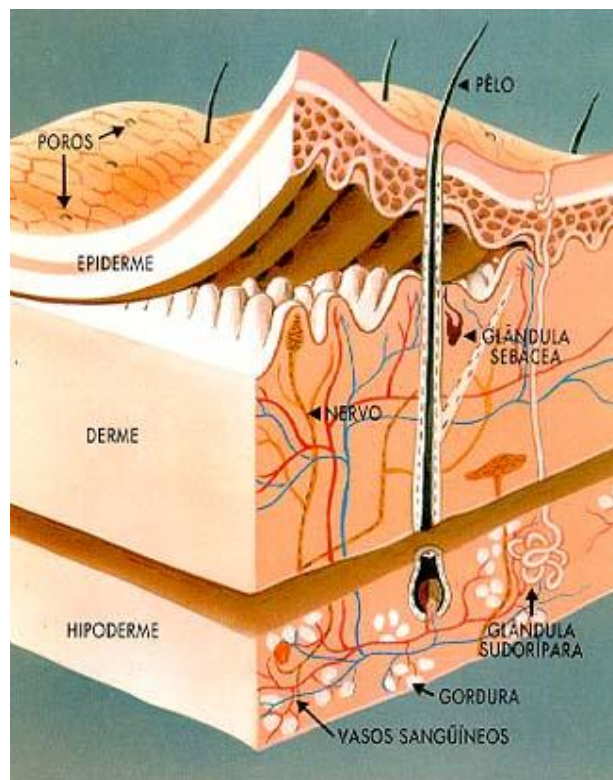


Figura 1: Tecidos constituintes da pele,
<http://cienciahoje.uol.com.br/materia/resources/imagens/che/pele2.jpg>

A hipoderme ou tecido celular subcutâneo constitui a parte mais profunda da pele, derivando embriologicamente do mesênquima cujas células dão origem aos adipócitos.

Localiza-se entre a derme profunda ou reticular e a fascia muscular superficial.

A sua separação da derme não está bem delimitada e pode considerar-se que há continuidade entre ambas, estando interligadas do ponto de vista funcional e estrutural através de redes nervosas e vasculares e na continuidade dos anexos cutâneos: os bulbos do folículo piloso e a porção secretora das glândulas sudoríparas, que se dispõem entre as duas camadas. ⁽⁵⁾

Sendo a constituição básica da hipoderme o adipócito, estes, organizam-se em lóbulos de aproximadamente um centímetro de diâmetro, que, por sua vez, são constituídos por colecções microscópicas de lipócitos: os microlóbulos. ⁽⁵⁾

Os lóbulos estão separados e são simultaneamente suportados por septos de tecido conjuntivo onde passam os vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Destes septos originam-se outros, muito mais finos, que rodeiam cada microlóbulo formando uma rede de fibras de colagénio e de reticulina com abundantes capilares terminais.

Este tipo de vascularização terminal dos lóbulos gordos, sem anastomoses ou comunicação capilar com a derme nem entre os microlóbulos, torna estas estruturas particularmente vulneráveis. ⁽⁷⁾

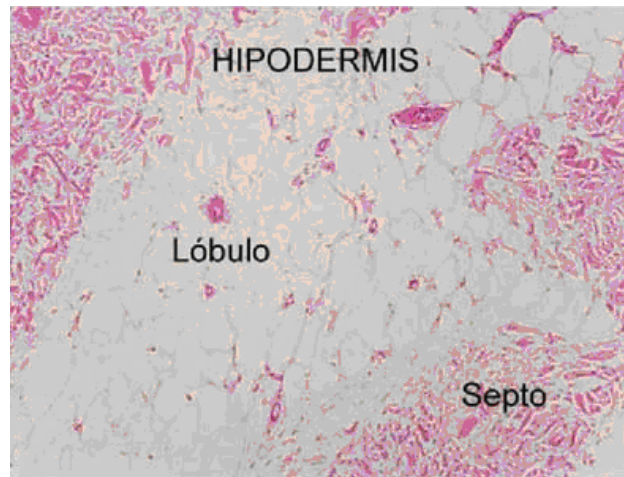


Figura 2: Estrutura da hipoderme, ⁽⁵⁾

A hipoderme isola o corpo do frio, serve como reservatório de energia, protege a pele e permite a sua mobilidade sobre as estruturas subjacentes. Tem também um efeito estético ao moldar o contorno do corpo. ⁽⁵⁾

As paniculites permanecem um mistério em termos fisiopatológicos.

Em 1973 *Reed et al.* ⁽¹⁴⁾ propuseram uma classificação das paniculites baseada no tipo de estrutura mais afectada, distinguindo assim entre aquelas que envolvem principalmente os septos e as que envolvem sobretudo os lóbulos.

Nas paniculites, a evolução das alterações degenerativas no tecido adiposo encontra-se directamente relacionada com a irrigação sanguínea. A artéria principal irriga o centro do lóbulo, seguindo depois para a vénula presente nos septos localizados na periferia dos lóbulos.

Assim modificações degenerativas do lóbulo, resultam da alteração a nível da irrigação arterial deste, dando origem à paniculite lobular. Por seu turno, a paniculite septal resulta de alterações degenerativas nos septos e em zonas periféricas dos lóbulos, conseqüentes a perturbações da irrigação venosa local. ⁽¹⁴⁾

Conforme o tipo de vasos alterados assim teremos a localização das alterações – mais no lóbulo ou mais a nível periférico, nos septos – originando as respectivas paniculites.

No diagnóstico histopatológico importa também avaliar a existência ou não de vasculite, tendo sempre em atenção o tipo e tamanho dos vasos afectados.

Nas paniculites septais, que ocorrem principalmente a nível do plexo venoso, sobrevém espessamento, edema e necrose do septo.

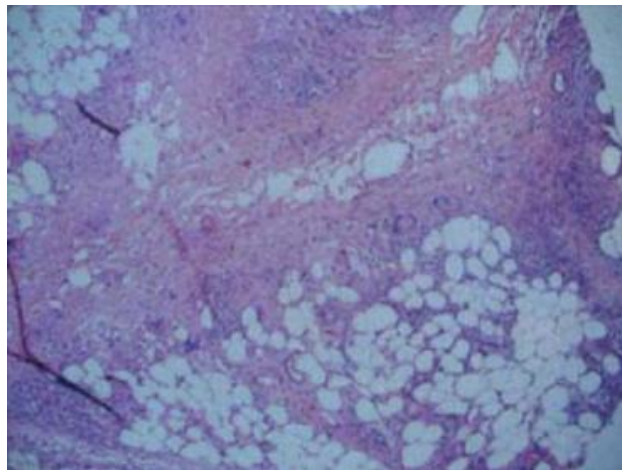


Figura 3: Inflamação septal com extensão do infiltrado entre os adipócitos, ⁽⁵⁾

Nas paniculites lobulares as alterações degenerativas manifestam-se numa fase inicial por um infiltrado de células inflamatórias no tecido intersticial entre os lóbulos. À medida que o processo evolui os lipócitos vão degenerando (tornam-se anucleados) e algumas destas células rompem. As alterações vasculares são comuns nas lesões de paniculite lobular. ⁽¹⁴⁾ As pequenas arteríolas apresentam

trombos e necrose com fibrinóide. A natureza vascular da paniculite lobular, ocasionalmente, é evidenciada por hemorragia intralobular. ⁽¹⁴⁾

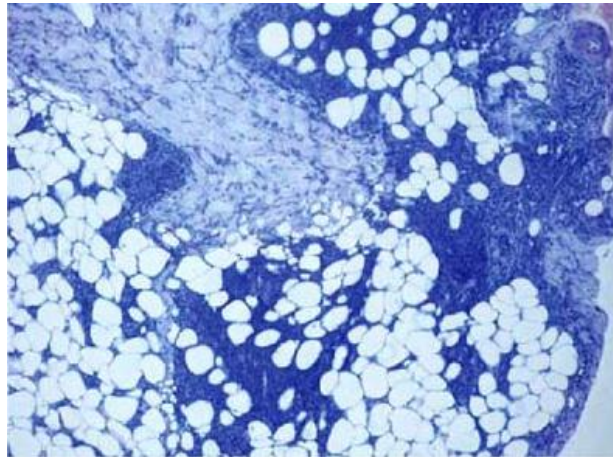


Figura 4: Infiltrado lobular, ⁽⁵⁾

Histologicamente, as paniculites, como todos os outros processos inflamatórios, apresentam um carácter dinâmico em que a composição e distribuição do infiltrado inflamatório sofre alterações ao longo do tempo. Há autores que referem a dificuldade da classificação das paniculites em septal ou lobular, por, na maioria dos casos, estas apresentarem um padrão misto. ⁽⁷⁾

Com efeito, estes padrões podem sobrepor-se, particularmente em estádios mais avançados da doença. Comprometem assim todas as áreas do pâncreo adiposo que, por isso, se denomina paniculite mista ou difusa. ⁽⁵⁾

Num estudo de caso, *Ball et al.* ⁽¹⁰⁾ propõem um modelo de evolução da paniculite pancreática, a qual se iniciaria como uma paniculite septal, adquirindo depois um padrão marcadamente lobular de necrose gorda, terminando numa paniculite lobular granulomatosa seguida de fibrose.

Por último, deve-se identificar a natureza das células presentes no infiltrado inflamatório e olhar para outras características histopatológicas que permitem um diagnóstico específico da doença, envolvendo a gordura subcutânea.

Actualmente sabe-se que a melhor forma de classificar as paniculites é através da histologia. Dependendo da localização inicial, do processo inflamatório e do tipo do seu infiltrado e do atingimento ou não dos vasos sanguíneos, assim se classificam as respectivas lesões. ⁽⁵⁾

2.1.3. Necrose Gorda

A necrose celular corresponde ao conjunto de alterações morfológicas que se seguem à morte celular, num tecido ou órgão vivo, resultante de acção degradativa por parte de enzimas que provocam edema mitocondrial, floculação nuclear, lise celular e morte celular, sobre uma célula letalmente agredida. ⁽¹⁵⁾

As causas de necrose celular podem ser classificadas em cinco categorias:

- i)* isquémia ou anóxia;
- ii)* agentes físicos;
- iii)* agentes químicos;
- iv)* agentes biológicos;
- v)* hipersensibilidade.

Como consequência da necrose tecidular ocorre inflamação nos tecidos adjacentes. Durante este processo inflamatório acumulam-se leucócitos na

periferia do tecido lesado, os quais libertam enzimas úteis ao processo de digestão das células necrosadas. ⁽¹⁵⁾

O aspecto morfológico da necrose resulta da digestão das células necróticas pelas suas próprias enzimas (autólise) ou por enzimas derivadas dos leucócitos (heterólise).

Microscopicamente, percebemos alterações citoplasmáticas e nucleares. As alterações citoplasmáticas consistem em aumento da acidofilia, retracção e vacuolização, depois das enzimas terem digerido os organelos citoplasmáticos. As alterações nucleares consistem em cariopícnose (retracção e aumento da basofilia nucleares, com cromatina firmemente compactada), cariorrexis (fragmentação do núcleo) e cariólise (dissolução nuclear). Normalmente o núcleo desaparece.

Macroscopicamente, só começamos a ver necrose 12 a 24 horas após a morte celular. ⁽¹⁵⁾

Morfologicamente distinguem-se diversos tipos de necrose: ⁽¹⁵⁾

1) Necrose de coagulação ou isquémica: É caracterizada pela desnaturação das proteínas celulares, devido à queda do pH celular durante o processo de lesão por hipóxia ou isquémia. Consequentemente, o citoplasma torna-se eosinofílico e como a maioria das enzimas autolíticas foram desnaturadas, a célula mantém a sua arquitectura.

2) Necrose de liquefação: Associada a infecções bacterianas ou fúngicas provocando o aparecimento de um processo inflamatório devido ao recrutamento

de leucócitos. Neste caso pode ocorrer lesão e morte celular mediada por toxinas ou, então, devido ao processo inflamatório. A digestão do tecido necrosado resulta na formação de pus. Ocorre principalmente no SNC.

3) Necrose caseosa: É um tipo de necrose de coagulação na qual existe uma mistura de proteínas tecidulares coaguladas com lípidos. Ocorre devido a um mecanismo de hipersensibilidade e é frequentemente observada na tuberculose. Macroscopicamente, o tecido torna-se esbranquiçado, granuloso e amolecido (aparência de queijo fresco).

4) Necrose gangrenosa: Não é um tipo específico de necrose contudo é utilizada para descrever um tipo de necrose de coagulação que afecta principalmente as extremidades dos membros (superiores e inferiores) por perda da irrigação sanguínea. Este tipo de necrose é designada gangrena seca. Quando se associa a uma infecção bacteriana, a necrose ocorre por liquefacção e denomina-se gangrena húmida.

5) Necrose gorda (ou enzimática): Caracterizada por extravasamento de enzimas lipolíticas para o tecido adiposo. Desta forma ocorre a liquefacção dos adipócitos e a ruptura das ligações dos triglicéridos, libertando ácidos gordos livres que se combinam com iões cálcio, formando áreas esbranquiçadas no tecido adiposo. Ocorre principalmente em casos de doença pancreática.

2.1.4. Classificação**Tabela 1: Classificação das Paniculites.**

Paniculite maioritariamente <u>septal</u>	Paniculite maioritariamente <u>lobular</u>
Com vasculite	
<ul style="list-style-type: none"> • Tromboflebite superficial • Poliartrite nodosa cutânea 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritema indurado de Bazin • Eritema nodoso leprótico • Fenómeno de Lúcio
Sem vasculite	
<ul style="list-style-type: none"> • Eritema nodoso • Necrobiose lipóidica • Esclerodermia localizada • Granuloma anular subcutâneo • Nódulo Reumatóide • Xantogranuloma necrobiótico 	<ul style="list-style-type: none"> • Paniculite esclerosante • Calcifilaxia • Esclerema neonatal • Necrose gorda subcutânea do recém-nascido • Paniculite pós-corticoterapia • Lúpus eritematoso profundo • Paniculite fria • Paniculite pancreática • Paniculite por défice de α-1 anti-tripsina • Paniculite infecciosa • Paniculite idiopática (Pfeiffer-Weber-Christian) • Lipodistrofia e lipoatrofia • Necrose gorda lipomembranosa • Paniculite traumática • Sarcoidose subcutânea • Paniculite histiocítica citofágica • Paniculite tipo linfoma subcutâneo • Paniculite esclerosante pós-irradiação

Adaptado de REQUENA L.: Normal Subcutaneous Fat, Necrosis of Adipocytes and Classification of the

Panniculitides; Semin Cutan Med Surg, 2007, 26:66-70 ⁽⁷⁾

2.2. PANICULITE PANCREÁTICA

2.2.1. Noções gerais

A paniculite pancreática é uma afecção rara, onde ocorre necrose da gordura subcutânea despoletada por doença pancreática de causa inflamatória, traumática ou neoplásica. Está associada a pancreatite ou carcinoma do pâncreas, 80% a 100% dos casos. ⁽¹⁾

Clinicamente, as lesões cutâneas de paniculite pancreática manifestam-se como nódulos subcutâneos com dimensões que variam entre poucos milímetros e cerca de cinco centímetros de diâmetro ⁽²⁾, de consistência firme-elástica, dolorosos, com uma coloração eritemato-azulada da pele suprajacente ^(16, 17), podendo o seu centro ter uma consistência mais amolecida (flutuante) e ser coberto por pele mais fina. ⁽¹⁾ Podem aparecer isoladamente ou em grupos. O período de regressão das lesões varia entre as duas e as oito semanas formando habitualmente cicatriz atrófica e pigmentada. ⁽¹⁸⁾



**Figura 5: Nódulos eritematosos na
paniculite pancreática, ⁽⁶⁾**

Caracteristicamente, na necrose gorda intensa os nódulos ulceram espontaneamente e drenam uma substância oleosa acastanhada e viscosa que resulta da necrose de liquefação dos adipócitos. (1, 4, 17, 19, 20) Com exceção da paniculite por déficit de $\alpha 1$ anti-tripsina, esta característica não aparece noutro tipo de paniculites. (1)



Figura 7: Nódulos ulcerados na paniculite pancreática, (6)



Figura 6: Nódulos ulcerados e a drenar substância oleosa, (6)

A localização mais frequente destas lesões é nas porções distais das extremidades inferiores, principalmente à volta do tornozelo e do joelho (11, 21), mas também foram descritas em raras ocasiões na região glútea, nos membros superiores, no tronco e no couro cabeludo. (17)

Foram igualmente referidos casos de paniculite pancreática com apenas um nódulo. (11, 22)

2.2.2. Epidemiologia

A paniculite pancreática ocorre em 2-3% de todos os doentes com doenças pancreáticas (4, 11, 18), estando mais frequentemente associada a pancreatite ou carcinoma pancreático. (10, 16, 19)

Mullin e colaboradores em 1968 (in *Dahl et al.*, 1995) (1), demonstraram a raridade desta afecção num estudo retrospectivo onde identificaram apenas um caso de paniculite pancreática, numa amostra de 893 doentes com doença pancreática de várias causas.

Quando associada a pancreatite foi descrita como sendo secundária à ingestão crónica de álcool em 40% dos casos, ao traumatismo em 10% e a cálculos pancreáticos também em 10%. (20)

A idade média de aparecimento deste tipo de paniculite é de 46 anos quando associada a pancreatite e de 62 anos quando associada a carcinoma pancreático.(23) É mais frequente no sexo masculino, sendo a relação homem-mulher no carcinoma pancreático de 5:1 e na pancreatite de 3:1. (21)

A paniculite pode ser o sinal de apresentação de doença pancreática. (17) Esta afecção pode manifestar-se em 40% dos doentes com pancreatite e estar associado ao carcinoma do pâncreas em cerca de 68% dos casos. Pode preceder a detecção da doença pancreática entre um a sete meses, pelo que o seu reconhecimento é de importância crucial. (4, 18)

Hughes et al., 1975 (in *Dahl et al.*, 1995) (1) num estudo retrospectivo de 53 casos concluiu que 40% dos doentes com necrose gorda secundária a pancreatite e 80% dos doentes com doença secundária a carcinoma do pâncreas não

apresentavam sintomas abdominais, sendo os nódulos cutâneos o único sinal de envolvimento pancreático.

A artrite associada a doença pancreática resulta de necrose gorda periarticular ou de trajectos fistulosos situados entre a articulação e os locais adjacentes onde decorre a necrose. O líquido sinovial é semelhante ao do exsudado das úlceras de pele, revelando elevada concentração de ácidos gordos livres. ⁽¹⁾

Conclui-se pelo estudo bibliográfico que as manifestações articulares estão presentes em 54% a 88% dos doentes com necrose gorda disseminada,⁽¹⁾ mas é raro, a artrite anteceder o diagnóstico de doença pancreática assintomática.

2.2.3. Etiologia

A associação entre necrose gorda subcutânea e pancreatite aguda foi primeiramente descrita por Chiari em 1883 e logo depois por Hansemann em 1889. ^(1, 18, 24, 25)

Mais tarde, em 1946, Blauvert relacionou necrose gorda com pancreatite subaguda. ⁽²⁵⁾

Em 1908, Berner relatou uma síndrome similar, porém associada a doença neoplásica do pâncreas. ⁽¹⁷⁾

A partir daí, seguiram-se diversas referências deste tipo de associação: Hegler e Wohlwill em 1930, Titone em 1936, Auger em 1947, Osborne em 1950, Belsky e Cornel em 1955, Szymanski em 1959 e Bluefarb em 1959 (*in Lucas and Owen, 1962*). ⁽²⁵⁾

Durante anos a paniculite pancreática foi classificada como variante da doença idiopática de Weber-Christian (Weber, 1925; Christian, 1928). (21,26)

Esta é uma afecção caracterizada por lesões clínicas e histologicamente semelhantes às da paniculite pancreática. Normalmente estas são só detectadas na autópsia, sendo mais aparentes a nível de órgãos internos, e das articulações. Não foram descritos casos de doentes com síndrome Weber-Christian associada a doença pancreática (Steinberg, 1953 in Dahl et al., 1995) (1), sendo a maior parte das mortes de doença Weber-Christian devido a infecções ou doenças concomitantes.

Assim em 1961, Szymanski e Bluefarb afirmaram que este tipo de paniculite é patognomónica de doença pancreática. (1)

A pancreatite ocorre mais frequentemente em indivíduos novos, comparativamente com os casos de carcinoma pancreático. Os casos de pancreatite podem ocorrer secundariamente à ingestão crónica de álcool em 40% dos casos, a traumatismo em 10% e a litíase biliar em 10%. (20) É pois de extrema importância suspeitar de doença pancreática como causa de paniculite, principalmente em homens com hábitos alcoólicos. (2, 26)

O carcinoma pancreático acinar, que corresponde a 10% de todos os carcinomas pancreáticos está associado a 84% dos casos de paniculite (19), mas também se descreveram casos de carcinoma ductal (21) e o tipo menos frequentemente associado a paniculite foi o carcinoma das células dos ilhéus pancreáticos. (11)

O carcinoma pancreático associa-se frequentemente a eosinofilia. (4, 17, 18, 19, 24)

Têm sido descritas outras patologias associadas a paniculite nodular pancreática, tais como: pâncreas divisum, pseudoquistos pancreáticos, fístulas pancreáto-vasculares, pancreatites pós-traumáticas, pancreatites tóxicas, tumores neuroendócrinos, tumores intracaniculares ⁽²³⁾ e fármacos (corticóides, sulfasalazina, tiazidas, anticonceptivos, sulindaco, azatioprina, furosemida, ciclosporina, antimoniato de meglumina). ⁽²¹⁾

A paniculite associada a doença pancreática também tem sido descrita em doentes com lúpus eritematoso sistémico (LES), transplantados renais e num doente com infecção por HIV e síndrome hemofagocítico (ou síndrome de activação macrofágica). (Martínez-Escribano et al., 1996 in Fernández-Jorge et al., 2006) ⁽²¹⁾

2.2.4. Patogenia

De uma forma simplista, a definição de necrose gorda ajuda a entender o mecanismo da paniculite pancreática, mas, na verdade, este processo é muito mais complexo, não estando ainda bem esclarecido. Esta necrose é observada em casos de alterações pancreáticas, nas quais as enzimas lipolíticas activadas, extravasam os ácidos pancreáticos e caem no parênquima pancreático e na cavidade peritoneal ou entram na circulação sistémica, através do canal torácico e/ou circulação portal, passando para outros locais, ricos em triglicédeos. Desta forma ocorre a hidrólise da gordura em glicerol e ácidos gordos livres. ^(2, 22) Foi constatado que mais de 50% dos doentes com fistulas pancreático-portais desenvolvem paniculite, apoiando a afirmação de que as enzimas pancreáticas circulam na corrente sanguínea causando necrose gorda. ⁽²⁴⁾

A vulnerabilidade do adipócito à necrose neste contexto foi estudada principalmente a nível da susceptibilidade da membrana à lesão.

O adipócito apresenta uma ultraestrutura única, com células dos capilares endoteliais adjacentes, estando em comunicação com o lúmen capilar por uma membrana contínua ⁽²⁷⁾. As lipoproteínas são degradadas no endotélio por lipases ligadas à membrana e os produtos hidrolisados são transportados para o interior do adipócito e reesterificados. Ácidos gordos livres atraem as enzimas lipolíticas, podendo provocar concentração de lipases no interior do adipócito levando à lise celular. ⁽²⁷⁾

Os tecidos ricos em tecido adiposo são especialmente vulneráveis à acção enzimática podendo a necrose gorda ocorrer em locais tais como o epíplon e o peritoneu assim como na gordura periarticular e gordura intramedular ⁽⁴⁾, incluindo o SNC, causando focos de desmielinização predominantemente perivasculares. ⁽²¹⁾ Como já foi repetidamente referido, quando a necrose ocorre na pele aparecem nódulos subcutâneos inflamatórios.

Apesar de estar descrito na literatura que a hidrólise da gordura é a principal causa da necrose gorda subcutânea, o aparecimento destas lesões subcutâneas é pouco frequente, comparado com a incidência de pancreatite. ⁽¹⁾ A raridade do aparecimento dos nódulos subcutâneos, associada a uma falta de correlação entre as concentrações enzimáticas e o aparecimento das lesões cutâneas leva a questionar o papel das enzimas pancreáticas na patogénese da necrose gorda subcutânea.

Berman e colaboradores em 1987 ⁽²⁷⁾ apresentam um caso fatal de pancreatite com nódulos dolorosos subcutâneos na face anterior das extremidades inferiores. Numa investigação, o soro deste doente é utilizado em estudos “in vitro” juntamente com enzimas pancreáticas humanas purificadas para evidenciar a paniculite pancreática. A incubação da gordura subcutânea não revelou qualquer alteração, apesar das concentrações de amilase e lipase estarem muito aumentadas. Mesmo após a introdução do soro do doente a esta experiência, não se verificou necrose gorda. Esta evidência experimental sugere que a necrose subcutânea de liquefacção não consiste apenas numa relação causa-efeito com as enzimas pancreáticas. É necessário outro factor ou factores que não estarão presentes no soro normal, possivelmente apresentando labilidade ou necessitando de activação.

Por outro lado Mourad e colaboradores ⁽²⁾ numa publicação recente, apontam o défice de α 1 anti-tripsina como o outro factor necessário, não como causa directa de paniculite mas agravando e provavelmente disseminando as lesões, hipótese igualmente confirmada por *Rubinstein et al.*, em 1977 ⁽³¹⁾.

Outro mecanismo possível e estudado, foi a diminuição da α 2-macroglobulina. A tripsina circula predominantemente ligada a esta proteína inibidora de proteases, que é rapidamente eliminada pelo sistema reticuloendotelial. ⁽³⁾ Uma correlação inversa entre α 2-macroglobulina e níveis aumentados de tripsina num doente com paniculite associada a pancreatite foi recentemente demonstrada, implicando que estas moléculas formam complexos que são retirados do plasma. Desta forma, em doentes com baixas concentrações de α 2-macroglobulina, a pancreatite pode estar associada a altas quantidades de tripsina que induz a lipólise. Contudo não

há estudos suficientes que comprovem a relação dos níveis de α 2-macroglobulina em doentes com pancreatite e com ou sem paniculite. (2, 3)

De qualquer forma, apesar dos inúmeros estudos revelando um factor desconhecido para despoletar a paniculite pancreática, esta afecção tem relação com as enzimas pancreáticas, logo, o papel destas é demonstrado em todas as referências bibliográficas, como causa da paniculite pancreática.

Já foi evidenciada a libertação das enzimas pancreáticas despoletando a paniculite através do efeito benéfico do análogo da somatostatina, octeotrido. A administração deste a um doente com carcinoma pancreático acinar preveniu o crescimento de novos nódulos. (2, 3)

O octeotido é um octapeptídeo de acção prolongada, análogo da somatostatina. A somatostatina por sua vez, é segregada pelas células D das ilhotas. É responsável pela inibição local de libertação de insulina e glucagon no interior das ilhotas, e também diminui a acção secretora exócrina do pâncreas. (24, 32)

O achado imunohistoquímico com anticorpos (Acs) monoclonais anti-lipase de lipase nas áreas de necrose gorda, corrobora também, esta hipótese. (4, 11) Popper e Necheles em 1940, demonstraram em animais que a obstrução do ducto pancreático provoca um aumento da amilase e da lipase na veia porta e no canal torácico. (20)

Também foram encontrados níveis elevados de lipase no soro, na urina, em lesões cutâneas e no aspirado dos líquidos pleural, pericárdico e ascítico, mesmo na ausência de doença pancreática. (21)

Panabokke e Hallberg e Theve (*in Berman et al., 1987*) ⁽²⁷⁾ sugerem que a necrose da célula gorda pode ser o resultado da activação das lipases intracelulares e possivelmente de outras enzimas, após dano da membrana da célula gorda ou através de estímulo hormonal da lipase devido à baixa concentração de insulina e diminuição de norepinefrina sérica que ocorrem habitualmente na pancreatite aguda.

Embora a paniculite pancreática tenha como causas a acção da lipase, fosfolipase A, tripsina e amilase no tecido subcutâneo, já foram reportados casos de paniculite com níveis de lipase e amilase normais. ^(1, 17, 18, 21)

A acção da lecitinase também foi avançada como hipótese etiopatogénica. ⁽²⁷⁾

Outro mecanismo fisiopatológico, mencionado pela equipa de investigação de *Dauendorffer* em 2007 ⁽³³⁾, consiste na intervenção das citocinas pró-inflamatórias (factor de necrose tumoral α , interleucina I β) induzidas pelas lesões pancreáticas.

O mecanismo de activação das enzimas pancreáticas precursoras não é bem conhecido, supondo-se que o aumento das enzimas pancreáticas na circulação aumenta a permeabilidade vascular, permitindo a entrada destas enzimas nas células gordas e, conseqüentemente, o desencadear da necrose. ^(10, 19)

Alguns autores sugeriram, ainda, uma acção sinérgica entre a lipase e a tripsina. A tripsina aumenta a permeabilidade dos vasos sanguíneos e a lipase penetra nos tecidos e hidrolisa os ácidos gordos. ⁽⁴⁾ *Dahl et al, 1995* ⁽¹⁾ e *Fernández-Jorge et al., 2006*⁽²¹⁾ são os investigadores que consideram a tripsina como a enzima

responsável pela alteração da permeabilidade vascular, podendo também a estase venosa favorecer este mecanismo, devido a um aumento do tempo de contacto da parede do vaso com as enzimas pancreáticas (explicando assim a maior frequência das lesões nas extremidades dos membros inferiores).

Outros admitem que o dano endotelial provocado por estas enzimas origina isquémia e enfarte das zonas afectadas levando a necrose. ⁽³⁰⁾

Em casos raros pode não ser demonstrada doença pancreática, apesar dos níveis séricos elevados de lipase pancreática, cuja origem nestes casos é desconhecida. ^(4, 11)

Foram também referidos casos bem documentados de paniculite pancreática em doentes com níveis séricos das enzimas pancreáticas normais. ⁽²⁷⁾

Higgins and Ive, em 1990 ⁽²⁸⁾ apresentam casos clínicos em que, após a resolução das lesões cutâneas, as concentrações séricas de enzimas pancreáticas permanecem elevadas mas, contraditoriamente, não aparecem novas lesões, implicando que as enzimas pancreáticas não são exclusivamente responsáveis pela paniculite pancreática.

No seu trabalho, *Durden et al*, 1996 ⁽¹⁷⁾ mencionam um investigador que sugere um mecanismo imunológico para despoletar o aparecimento das lesões cutâneas. A hipótese acerca deste mecanismo baseou-se no estudo de um doente com carcinoma pancreático, necrose da gordura subcutânea, serosite e diminuição dos níveis do complemento pleural com deposição de IgG.

Zellman, 1996 ⁽³⁴⁾ refere a necessidade de uma lesão prévia da parede dos vasos sanguíneos por infecção, causando edema e inflamação, ou por um mecanismo imunológico mediado por imunocomplexos, o que provocaria alteração vascular. Foi também *Zellman* ⁽³⁴⁾ que em 1996 estudou um doente que teve um episódio de celulite antes do aparecimento dos nódulos, o que poderá ter causado dano vascular através de inflamação ou mecanismo auto-imune com deposição de imunocomplexos antigénio-anticorpo (Ag-Ac).

Em conclusão:

Não há critérios de referência para a classificação da paniculite pancreática.

Sendo uma afecção rara, o seu reconhecimento clínico é de extrema importância na medida em que pode ser o primeiro e único sinal de doença pancreática grave.

Esta suspeita deverá ser muito forte quando o quadro se apresenta da seguinte forma: nódulos subcutâneos dolorosos e múltiplos com aumento da lipase sérica e associados a doença pancreática.

2.2.5. Diagnóstico

2.2.5.1. História Clínica

Os doentes geralmente fornecem uma história típica com lesões cutâneas que precedem muitas vezes qualquer outro sinal clínico, logo, é importante saber reconhecê-las. Como são normalmente dolorosas, quando nos chegam estes doentes não apresentam lesões com muito tempo de evolução.

Uma grande parte pode ter associada história de dor epigástrica, sugerindo patologia pancreática.

É pois importante apurar nos antecedentes pessoais tais como, hábitos alcoólicos, hábitos tabágicos, a existência de doenças prévias, nomeadamente infecciosas, endócrinas, tóxicas, bem como antecedentes traumáticos e história medicamentosa, porque nos podem orientar para a suspeita de uma patologia pancreática.

2.2.5.2. Exame físico

É importante fazer um diagnóstico baseado em dados clínicos e analíticos decorrentes da patologia de base existente mas nunca poderemos deixar de realizar uma boa anamnese e adequada exploração física.

O diagnóstico provável de uma paniculite pode ser estabelecido com a observação clínica, tendo em conta as características morfológicas, distribuição e o tipo de evolução das lesões. De qualquer forma, é indiscutível a necessidade de uma grande competência para diagnosticar um tipo específico de paniculite com base no exame clínico.

Ao exame físico, os doentes têm nódulos dolorosos, medindo entre um a dois centímetros, eritematosos, móveis podendo surgir isolados ou difusos. Podem ocorrer em qualquer parte do corpo, mas, frequentemente, aparecem nos membros inferiores, sobretudo área pré-tibial, e porção inferior dos joelhos. ⁽¹⁸⁾

A dor abdominal, quando presente, é caracteristicamente intensa, profunda e alivia quando o doente faz flexão (se dobra sobre si próprio). Tipicamente a dor é mais intensa no epigastro, mas pode irradiar para os dois hipocôndrios e região dorsal (dor em barra ou em cinto). ⁽⁸⁾

A poliartrite é uma rara complicação de pancreatite e de carcinoma pancreático. O envolvimento articular é variável, podendo ser mono ou poliarticular, simétrico ou assimétrico ⁽³⁰⁾, manifestando-se em simultâneo ou de forma diferida dos nódulos subcutâneos. Podem preceder a dor abdominal ou qualquer outra manifestação de doença pancreática, mas raramente antecede o diagnóstico desta. ⁽¹⁸⁾

As manifestações articulares estão presentes em 54% a 88% dos doentes com necrose gorda disseminada. ⁽¹⁾

A pesquisa diagnóstica deve, sempre que possível, incluir exame do líquido sinovial das articulações comprometidas, como também biópsia do nódulo.

A artrite pode mimetizar a gota, febre reumática, sarcoidose, artrite infecciosa ou doenças do tecido conjuntivo. ⁽¹⁸⁾

É importante a determinação de enzimas pancreáticas, ecografia abdominal, principalmente em doentes dependentes do álcool, com conhecida doença pancreática. ⁽³⁰⁾

O comprometimento ósseo pode ocorrer, relacionando-se com a extensão da necrose da gordura intramedular e a destruição trabecular óssea, cujo aspecto radiológico corresponde a múltiplas pequenas lesões na região cortical de ossos longos, sendo geralmente indolores. ⁽¹⁸⁾

2.2.5.3. Histopatologia

A melhor forma de classificar uma paniculite é do ponto de vista histopatológico. ^(5, 7, 10, 11,12)

A hipoderme é o local de uma variedade etiológica de processos inflamatórios e a observação clínica desta patologia é dificultada pelo facto da hipoderme ser sobreposta pela derme e pela epiderme. O diagnóstico provável pode ser estabelecido tendo em conta a observação clínica, distribuição das lesões e antecedentes da sua evolução. Para estabelecer um diagnóstico definitivo é obrigatório fazer uma biópsia ampla e profunda da pele, que inclua epiderme, derme, gordura subcutânea e em certos casos a fáscia muscular.

A paniculite pancreática é classificada como paniculite maioritariamente lobular com necrose intensa de adipócitos, sem vasculite. Alguns autores propõem que inicialmente ocorre uma paniculite maioritariamente septal, dando-se posteriormente a necrose dos adipócitos. ^(11, 19) Uma fase muito inicial, pode, inclusivamente, não mostrar sinais de necrose mas apenas um infiltrado perivascular linfocitário análogo ao do eritema nodoso. ⁽¹⁷⁾ É certo, contudo, que as lesões totalmente desenvolvidas têm um padrão lobular de necrose gorda. Há,

portanto, evidências suficientes que mostram que as alterações histológicas não são estáticas, correspondendo antes a um espectro evolutivo de diferentes fases.

Numa fase crónica da lesão, as áreas septais e paraseptais são fibróticas e observa-se proliferação vascular semelhante a um tecido de granulação. ⁽¹⁾

As lesões já bem desenvolvidas mostram também necrose de coagulação dos adipócitos o que leva à formação de células fantasma, que correspondem a membranas residuais de adipócitos parcialmente digeridos pelas enzimas pancreáticas. Por um processo de saponificação dá-se a deposição de cálcio na gordura originando a calcificação distrófica. ⁽⁷⁾

As células fantasma perderam o núcleo e contêm material basófilo e granular no citoplasma devido à calcificação. Normalmente estas células aparecem em grupos no centro do lóbulo de gordura, enquanto na periferia existe um infiltrado neutrofílico. As áreas de necrose gorda estão livres, no centro, de células inflamatórias mas estão rodeadas por colecções densas e difusas de linfócitos, macrófagos, leucócitos polimorfonucleares, um número variável de eosinófilos e por vezes histiócitos, que se podem estender até à derme reticular profunda. ^(1, 20)

Por vezes observam-se focos de hemorragia. Quando presentes os eosinófilos encontram-se desgranulados podendo observar-se também grânulos de eosinófilos extracelularmente.

Para uma melhor compreensão da paniculite pancreática, apesar do conhecimento actual sobre as alterações histológicas resultantes, novos estudos serão necessários para avaliar as transformações sofridas pelas membranas dos adipócitos na pancreatite e no carcinoma pancreático, transformações estas que

estarão relacionadas com o aumento das enzimas pancreáticas circulantes e a activação intracelular da lipase e de outras hidrolases.

Por outro lado, é já do conhecimento geral que as características histológicas da paniculite pancreática são praticamente diagnósticas da doença, pois não se observam nem no eritema nodoso, na vasculite alérgica ou na doença de Weber-Christian (doença de Pfeiffer-Weber-Christian).⁽²⁷⁾

A observação microscópica de áreas de gordura poupadas a este processo em casos de pancreatite grave, ainda está por explicar.

2.2.5.4. Avaliação laboratorial

As alterações analíticas podem indicar se há suspeita de patologia pancreática em casos de aparecimento de nódulos subcutâneos sem outros sinais ou sintomas. Contudo, não havendo valores de referência, nem um padrão patognomónico para relacionar os níveis das enzimas pancreáticas com as lesões cutâneas, haverá sempre um certo grau de empirismo nas conclusões a retirar.

Dahl et al. num estudo feito com 11 doentes verificaram que a lipase e amilase séricas estavam elevadas em nove dos dez doentes testados. Frequentemente, uma das enzimas estava nos limites normais e a outra encontrava-se muito elevada.⁽¹⁾

Heykharts et al., 1999⁽²⁴⁾ reportam o caso de uma doente do sexo feminino, com nódulos dolorosos e quentes que, analiticamente, além do aumento da actividade da lipase e da tripsina tinha um aumento da velocidade de sedimentação e leucocitose.

Praticamente em todas as referências bibliográficas, foram encontrados níveis séricos aumentados de enzimas pancreáticas, mas foram *Durden et al., 1996* ⁽¹⁷⁾ que mencionaram um caso de paniculite pancreática com valores enzimáticos séricos de lipase e amilase normais.

A eosinofilia pode ocorrer associada a esta afecção cutânea ^(16, 17, 18, 20, 24), como foi demonstrado por *Beltraminelli et al., 2004* ⁽⁴⁾ num doente com artrite e paniculite pancreática por carcinoma das células acinares do pâncreas. O aumento sérico e urinário dos níveis de lipase pode ocorrer associado a níveis normais de amilase. A elevação enzimática pode ser temporária, e a alteração da lipase e da amilase pode ocorrer intermitentemente no decurso da doença. ⁽²⁶⁾ Além disso, foi demonstrado por *Higgins and Ive, 1990* ⁽²⁸⁾, um caso em que após a resolução das lesões cutâneas, as enzimas pancreáticas se mantiveram elevadas.

2.2.6. Diagnóstico Diferencial

Há um conjunto de outras patologias a ter em consideração no diagnóstico diferencial destes nódulos subcutâneos. Deve-se considerar outras paniculites, principalmente o eritema nodoso, paniculite lúpica, doença de Weber-Christian (Pfeiffer-Weber-Christian) e paniculite histiocítica citofágica. Outros diagnósticos diferenciais incluem a poliarterite nodosa cutânea, a vasculite de Churg-Strauss, a granulomatose de Wegener e a tromboflebite migratória. ^(4, 8, 18, 30)

É sobretudo através do exame histológico que se distingue a paniculite pancreática das afecções abaixo descritas.

2.2.6.1. ERITEMA NODOSO (EN) (*vasculite nodular, eritema contusifforme*)

É uma síndrome clínica aguda que corresponde a um processo inflamatório da hipoderme, caracterizada pela recorrência de nódulos dolorosos, de coloração vermelho violáceo, quentes, afectando predominantemente a superfície pré-tibial dos membros inferiores de forma bilateral e simétrica, podendo no entanto estenderem-se a outras zonas do corpo. ^(12, 30) Os nódulos, que oscilam entre os meio e cinco centímetros de diâmetro, regridem espontaneamente em várias semanas, sem deixar cicatriz residual, sendo o padrão histopatológico o de uma paniculite septal sem vasculite. Por outro lado, na paniculite pancreática os nódulos são móveis, podem ulcerar e a regressão das lesões varia entre duas a oito semanas, formando cicatriz atrófica e pigmentada. ⁽¹⁷⁾ O padrão histológico da paniculite pancreática, é o de uma paniculite lobular sem vasculite.

O EN é provavelmente, a forma mais comum de paniculite ⁽¹²⁾. Caracteristicamente é mais frequente no sexo feminino, aparecendo entre os 15 e os 30 anos.

Dentro das doenças sistémicas as causas mais frequentes são as infecções, nomeadamente a estreptocócica, a tuberculose, a sarcoidose e a infecção fúngica. Pode ainda surgir como complicação de doença inflamatória do intestino ou doença linfoprolifrativa, podendo preceder ou coexistir com esta. A associação com a ingestão de fármacos está também descrita sendo os mais implicados os anticoncepcionais orais (ACO), os derivados da penicilina e das sulfamidas. ⁽¹²⁾



Figura 8: Nódulos inflamatórios no EN,
<http://dermis.net/dermisroot/en/30437/diagnose.htm>

2.2.6.2. PANICULITE LÚPICA (*lúpus eritematoso profundo*)

A paniculite lúpica afecta a gordura subcutânea e faz parte do grupo de doenças que caracteriza o lúpus eritematoso cutâneo. É uma paniculite lobular crónica caracterizada por nódulos profundos únicos, múltiplos ou confluentes, formando placas infiltradas de bordos bem definidos. Têm um tamanho que varia entre um a quatro centímetros, evoluindo para cicatriz atrófica. Este tipo de paniculite é mais característico no sexo feminino, entre os 30 e os 60 anos de idade. Tal como na paniculite pancreática, os nódulos são aqui firmes, móveis, podem ulcerar na sua

superfície, mas pode também surgir eritema ou então apresentarem-se cobertos por pele normal.

A sua localização mais frequente é a nível da face, couro cabeludo, ombros, regiões glúteas e a parte proximal dos membros superiores que são zonas pouco envolvidas noutras variantes de paniculite. ^(5, 11) Ao exame histológico encontra-se na gordura subcutânea uma paniculite maioritariamente lobular com infiltrado inflamatório predominantemente constituído por linfócitos, agregados linfocitários ou formação de folículos linfóides (muito característico de paniculite lúpica), calcificação e necrose hialina da gordura. ^(5, 11)

Quando ocorre nos membros inferiores, o diagnóstico diferencial é feito através do respectivo exame histológico. ⁽⁶⁾



Figura 9: Nódulos subcutâneos na paniculite lúpica,
www.scielo.br/scielo

2.2.6.3. DOENÇA DE WEBER CHRISTIAN (*paniculite nodular febril recidivante não supurativa, paniculite idiopática, síndrome Pfeiffer-Weber-Christian*)

Caracterizada primeiramente por Christian em 1928, manifesta-se como episódios febris recidivantes, acompanhados pelo aparecimento, em surtos, de nódulos inflamatórios subcutâneos que se localizam na face, no tronco e nas extremidades (superiores e inferiores), mas principalmente nas coxas. ⁽³⁵⁾ A sua etiologia é desconhecida mas pode ser explicada, por vezes, como uma vasculite afectando os vasos da hipoderme com necrose secundária das células adiposas, daí a paniculite pancreática já ter sido considerada como uma variante desta doença. ⁽²¹⁾ O antigénio agressor pode ser uma infecção recente, nomeadamente por micobactérias atípicas, ou ter origem medicamentosa. Clinicamente o quadro manifesta-se como lesões nodulares subcutâneas, inflamatórias, de um a dois centímetros de diâmetro que podem ser móveis ou aderentes aos planos adjacentes. Laboratorialmente pode ocorrer leucocitose, porém, o mais comum é a leucopenia. ⁽³⁵⁾

As alterações histológicas iniciais são de degeneração de células adiposas acompanhadas por um infiltrado inflamatório composto de neutrófilos, linfócitos e histiócitos. Na segunda fase ocorre edema e necrose do tecido adiposo, predominando os histiócitos que invadem os lóbulos e fagocitam as células adiposas. Os histiócitos de citoplasma espumoso, às vezes multinucleados, acabam por substituir todo o lóbulo. Na terceira fase (regressiva) há proliferação fibroblástica substituindo os macrófagos. ⁽³⁵⁾

Há autores que defendem que o termo Doença de Weber-Christian deve ser abolido da literatura, pois engloba características pouco específicas e abrangentes a quase todos os tipos de paniculite. Existem casos descritos como uma “afecção tipo doença de Weber-Christian” que se adequam tanto à paniculite lúpica, como à paniculite pancreática, ou à paniculite por deficiência de α 1 anti-tripsina, entre outras. Tal como referiu Patterson: “o diagnóstico clínico de doença Weber-Christian assinala o início da pesquisa da verdadeira afecção” ⁽⁶⁾



Figura 10: Nódulos na região glútea, na doença Weber Christian (Pfeiffer Weber Christian),

elrincondelamedicinainterna.blogspot.

2.2.6.4. PANICULITE HISTIOCÍTICA CITOFÁGICA

É uma paniculite predominantemente lobular tal como a paniculite pancreática, caracterizada por um infiltrado de histiócitos citofágicos e está associada a uma alta taxa de morbilidade e mortalidade. ^(6, 26) As localizações mais frequente dos nódulos inflamatórios subcutâneos são os membros superiores e inferiores podendo ocorrer noutros locais tais como na face e no tronco. Analiticamente é

característico ocorrer anemia, leucopenia, alterações da coagulação e da função hepática. Ao exame histológico observa-se inflamação da área lobular com expansão para os septos. Alguns casos apresentaram maioritariamente inflamação septal ⁽²⁶⁾, verificando-se mais uma vez, que a divisão entre paniculite septal e lobular está ultrapassada. As células inflamatórias predominantes são os histiócitos, sendo característico desta afecção uma actividade fagocítica intensa onde também se podem encontrar linfócitos, eritrócitos e plaquetas. ^(6, 26)



Figura 11: Lesões ulceradas e hemorrágicas na paniculite histiocítica citofágica, ⁽⁶⁾

As vasculites sistêmicas, são um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por inflamação e necrose de vasos. Comprometem vários sistemas de órgãos:

2.2.6.5. POLIARTERITE NODOSA

A poliarterite nodosa é uma vasculite necrotisante sistêmica que envolve as artérias de pequeno e médio calibre. Tem alta taxa de mortalidade e normalmente os doentes aparecem com sintomas constitucionais como perda de peso, pirexia e anorexia.⁽³⁶⁾ As lesões cutâneas tipicamente apresentam-se como nódulos eritematosos subcutâneos que podem ulcerar, sendo o local mais frequente para o seu aparecimento os membros inferiores. Um livedo reticular muito característico pode ocorrer, preferencialmente nos membros inferiores. ^(12, 36) Em contraste com a doença sistêmica, na poliarterite nodosa cutânea não há evidência de alterações imunológicas. ⁽³⁶⁾

Histologicamente, os nódulos de poliarterite nodosa subcutânea mostram a existência de vasculite septal, tornando fácil a distinção da paniculite pancreática que é tipicamente lobular. Os vasos da derme superior e média revelam um infiltrado perivascular linfocitário não específico. ⁽¹²⁾



Figura 12: Livedo reticular na poliarterite nodosa, ⁽¹²⁾

2.2.6.6. VASCULITE DE CHURG-STRAUSS (*angeíte granulomatosa alérgica*)

É uma vasculite sistêmica necrotisante que atinge vários órgãos, tipicamente aparece em indivíduos asmáticos, sendo caracterizada por febre e eosinofilia. ⁽⁶⁾ Este achado analítico também pode ocorrer na paniculite pancreática associada ao carcinoma pancreático. ^(4, 17, 18, 19, 24) Para ser diagnosticada, a vasculite de Churg-Strauss, tem de obedecer a determinados critérios, que, por si só, fazem distinção da paniculite pancreática e dos outros tipos de vasculite. Esses critérios são, a asma, mononeuropatia, infiltrados pulmonares à radiografia torácica, e analiticamente encontra-se eosinofilia. Histologicamente, observa-se vasculite necrotisante e granulomas extravasculares. O sintoma principal, que diferencia esta doença das outras vasculites, é a asma. ⁽⁶⁾

O envolvimento cutâneo ocorre em 70% dos doentes, aparecendo desde pápulas a nódulos dolorosos nos membros inferiores e superiores mas podem atingir outras zonas.

A histologia típica de vasculite necrotisante de vasos de pequeno e médio calibre é totalmente distinta da histologia de paniculite pancreática. ⁽⁶⁾



Figura 13: Lesões cutâneas ulceradas características de vasculite sistêmica,
<http://www.scielo.br/img/revistas/jbpneu/v31s1/a04fig01.jpg>

2.2.6.7. GRANULOMATOSE DE WEGENER

A Granulomatose de Wegener é caracterizada por uma vasculite granulomatosa das vias respiratórias superiores e inferiores juntamente com glomerulonefrite. É uma vasculite auto-imune e, a especificidade de anticorpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (c-ANCA) para esta doença é muito alta, especialmente se existe glomerulonefrite. O envolvimento da pele ocorre em 46% dos doentes, e a biopsia revela vasculite necrotisante distinguindo-se vasos de médio calibre, com necrose fibrinóide, infiltrado neutrofílico polimorfonuclear e detritos nucleares. ^(6, 8)



Figura 14: Múltiplas máculas e pápulas na granulomatose de Wegener,⁽⁶⁾

2.2.6.8. TROMBOFLEBITE MIGRATÓRIA

Afecta veias de médio e pequeno calibre, sendo a etiologia desconhecida. Caracteriza-se pelo aparecimento, em surtos, de nódulos cilíndricos ou fusiformes, dolorosos localizados principalmente nas extremidades inferiores, nos segmentos

das veias superficiais. ⁽³⁷⁾ Estes nódulos podem ocorrer também nas paredes abdominais, flancos, membros superiores ou qualquer outra região.

Histologicamente, as paredes das veias apresentam-se espessadas, com trombos ocluindo o lúmen do vaso. As paredes são invadidas por células inflamatórias e podem apresentar graus variados de fibrose. Ocorre inflamação discreta ou nenhuma em torno das veias com ausência de fibrose ou necrose do tecido adiposo. Pode ser indicador de patologia grave sistémica como neoplasia visceral. Quando ocorre a associação de neoplasia e tromboflebite migratória chama-se síndrome de Trousseau. Distingue-se da paniculite pancreática principalmente por ser uma afecção das veias superficiais e por não afectar o tecido subcutâneo. Ao exame físico as lesões poderão apresentar semelhanças, mas através do exame histológico faz-se a distinção entre as duas. ⁽³⁷⁾



Figura 15: Tromboflebite das veias superficiais, ⁽⁶⁾

2.2.7. Tratamento

Não existe tratamento específico para esta afecção cutânea mas, como se encontra inevitavelmente associada a patologia pancreática implica o tratamento etiológico, desta doença de base.

A neoplasia pancreática, na maioria dos casos, é muito difícil de ser tratada. A cura só é possível quando detectados precocemente, mas, pela ausência de sintomas na sua fase inicial, geralmente os tumores malignos do pâncreas são diagnosticados em fase avançada.

Nos casos de pancreatite aguda, a cura é possível através da administração do octreotido para inibir secreção pancreática e pela introdução de alimentação parentérica.

Na pancreatite crónica poderá optar-se pela administração de enzimas pancreáticas e, nos casos mais graves, pela cirurgia.

A necrose da gordura subcutânea tem alta taxa de morbidade e mortalidade, especialmente em casos de neoplasias malignas do pâncreas. ⁽²⁰⁾ Segundo *Requena and Sanchez, 2001* ⁽¹¹⁾, paniculite pancreática associada a carcinoma pancreático tende a ser crónica e as lesões mais persistentes, com recorrências frequentes, ulceração e envolvimento de outras áreas cutâneas para além das extremidades inferiores. ^(11, 16)

O tratamento reside na eliminação da doença pancreática de base, que vai originar a regressão das lesões cutâneas em duas a oito semanas. ⁽¹⁸⁾ Normalmente são menos de dez lesões e evoluem para cicatriz atrófica hiperpigmentada ^(1, 33) não deixando manchas residuais de despigmentação como

no EN. ⁽²⁸⁾ Por outro lado, *Watts et al*, 1993 ⁽³⁰⁾ afirmam que as lesões subcutâneas regridem sem deixar cicatriz, em dias ou semanas.

Na sua forma grave, podem tornar-se ulcerativas e flutuantes ^(4, 18) ou formar abscessos estéreis. ^(16, 20)

A cirurgia de ressecção é a única terapêutica eficaz no tratamento de cancro do pâncreas. ^(8, 11)

O tratamento depende fundamentalmente do estágio de evolução do tumor e do estado geral do doente. Infelizmente, esta cirurgia é apenas possível em 10-15% dos doentes, normalmente em indivíduos com tumor da cabeça do pâncreas, em que a icterícia foi o sintoma de apresentação da neoplasia. Os doentes propostos para esta cirurgia não podem apresentar metástases. ⁽⁸⁾

A taxa de mortalidade associada a este procedimento é superior a 15%, e a sobrevida aos cinco anos é apenas de 10%. ⁽⁸⁾ Contudo, os doentes que foram submetidos a ressecção tumoral e que eventualmente apresentaram recorrência da doença, sobrevivem três a quatro vezes mais do que aqueles que não foram submetidos a cirurgia, o que indica que este procedimento também tem um papel paliativo. ⁽⁸⁾

O carcinoma das células acinares do pâncreas é um tumor raro e o tratamento dos doentes com este tipo de neoplasia ainda não é consensual. ⁽³⁸⁾ A paniculite pancreática associa-se em 80% a este tipo de neoplasia pancreática. ⁽³⁸⁾ Curiosamente, este tumor corresponde apenas a 1% dos tumores exócrinos do pâncreas.

Sabbagh et al., 2008 ⁽³⁸⁾ apresentam o caso de um doente do sexo masculino com tumor das células acinares do pâncreas, no qual a resecção pancreática do tipo esplenopancreatectomia esquerda foi eficaz, resultando no desaparecimento das lesões cutâneas algumas semanas após esta cirurgia. Foi submetido a quimioterapia com cisplatina e sobreviveu por 13 meses após a cirurgia.

Em doentes com tumores irresecáveis sem metástases o tratamento com quimioterapia juntamente com radioterapia poderá aumentar a sobrevida. ⁽⁸⁾

Por outro lado, a aplicação de quimioterapia em doentes com doença metastática revelou-se desanimadora.

Dahl et al., 1995 ⁽¹⁾ apresentam dois casos de pancreatite por cálculos biliares, que tiveram resolução das lesões cutâneas e da doença pancreática após colecistectomia.

Segundo *Lambiase et al.*, 1996 ⁽³⁾, quando o octeotrido foi administrado a um doente com carcinoma pancreático acinar, foi prevenida a formação de novos nódulos de paniculite, mas, nem todos os doentes respondem a este tratamento, particularmente no caso de pancreatite crónica apresentado por *Mourad et al.*, 2001 ⁽²⁾.

Foi também *Lambiase et al.*, 1996 ⁽³⁾ que referiram um doente com pancreatite crónica com estenose do ducto pancreático proximal no qual o tratamento consistiu na colocação de um stent pancreático. Como resultado, o valor da amilase desceu para valores normais numa semana, e houve involução total das lesões cutâneas em cerca de um mês. A desobstrução de uma estenose levou à resolução da

doença pancreática, diminuição da liberação de enzimas pancreáticas e subsequente regressão da paniculite.

Pena et al., 1999 ⁽²⁰⁾ preconizam terapêutica paliativa como analgesia e tratamento postural. *Heykharts et al., 1999* ⁽²⁴⁾ apresentam um caso em que se tentou o tratamento das lesões cutâneas com amoxicilina, meias elásticas e repouso que não provocaram melhoria. Corticosteróides administrados ao mesmo doente, também não melhoraram o quadro de paniculite pancreática. Foi também *Mourad et al, 2001* ⁽²⁾ que apresentaram um caso, que, após tratamento com AINE e corticosteróides, não melhoraram as queixas de algia articular. A terapia com AINE e agentes imunossupressores mostraram-se ineficazes no processo inflamatório, não interferindo na evolução dos nódulos subcutâneos, nem no processo articular. ⁽¹⁸⁾

2.2.8. Prognóstico

2.2.8.1. Quanto à sobrevida

A paniculite é uma lesão cutânea altamente específica para doença pancreática, particularmente para o carcinoma acinar do pâncreas, e denota mau prognóstico.

(18)

Este depende da doença de base e também da extensão da necrose gorda a outros órgãos e estruturas (articulações, ossos, pleura). (21)

A taxa de mortalidade associada à cirurgia de ressecção de tumor do pâncreas é superior a 15%, e a sobrevida aos cinco anos é apenas de 10%. A sobrevida média para doentes com tumores pancreáticos não ressecáveis é de seis meses. (8)

Segundo *Mourad et al.*, 2001 (2) esta afecção cutânea apresenta mau prognóstico com taxa de mortalidade que chega aos 40%, em doentes com pancreatite com uma ou mais manifestações extrapancreáticas. O prognóstico agrava quando ocorre artrite como primeira manifestação de doença pancreática. Na ocorrência de serosites e derrames, associa-se também imediatamente um pior prognóstico. (10)

A tríade necrose gorda, poliartrite e doença pancreática é mencionada como uma síndrome que ocorre em menos de 1% dos doentes com pancreatite aguda ou carcinoma pancreático mas com altas taxas de mortalidade. (30)

A Tríade de Schmid, que consiste na associação de paniculite pancreática, poliartrite e eosinofilia, foi mencionada por *Beltraminelli et al.* (4) como sinal de mau prognóstico. *Heykharts et al.* (24) afirmam que, em alguns doentes, a associação paniculite com doença pancreática, artrite, derrame pleural, ascite e eosinofilia revela igualmente um mau prognóstico.

2.2.8.2. Quanto à qualidade de vida

Considerando-se que na maioria das vezes enfrentamos um tipo de cancro incurável, é muito importante que se evite ao máximo a morbilidade associada ao tratamento sem comprometer o sucesso terapêutico. Apesar de ainda não existir uma cura definitiva, as opções disponíveis permitem um bom equilíbrio entre eficácia e efeitos colaterais, o que possibilita melhor qualidade de vida.

O controlo da dor é importante na melhoria da qualidade de vida dos doentes com neoplasia do pâncreas. Caracteristicamente é uma dor abdominal constante e grave, necessitando de altas doses de analgésicos narcóticos. ⁽⁸⁾

A radioterapia em doentes com tumores irresecáveis, sem invasão de outros órgãos além do pâncreas, não aumentou a sobrevida mas teve acção paliativa ao diminuir o tamanho do tumor e conseqüentemente a dor. ⁽⁸⁾

A quimioterapia com fármacos tais como a gemcitabina, mostrou melhorar a qualidade de vida em doentes com neoplasia panceática avançada. ⁽⁸⁾

Acima de tudo, os tratamentos paliativos visam a melhoria da qualidade de vida do doente principalmente naqueles com tumores irresecáveis ou com invasão de estruturas vizinhas.

Capítulo 3

3.1. Descrição do caso clínico

3.1. DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Os dados da História Clínica foram recolhidos através dos registos do processo clínico do doente. A anamnese, foi baseada em registos das consultas de Dermatologia e dos internamentos em Cirurgia e Gastreenterologia, por falta de uma história clínica completa do doente. Não foi possível apurar antecedentes familiares, e, evidentemente, não foi possível realizar exame físico. Esta descrição corresponde a um resumo da história clínica do doente, no seu fim de vida.

IDENTIFICAÇÃO

Nome: J.L.

Sexo: Masculino

Idade: 84 anos

Data de Nascimento: 25/11/1920

Naturalidade: Covilhã

Residência: Covilhã

HISTÓRIA CLÍNICA

O doente foi enviado à consulta de Dermatologia do CHCB pelo Centro de Saúde da Covilhã no dia 10 de Maio de 2005, por lesões nodulares eritematosas a nível dos membros inferiores, com evolução há cerca de um ano.

Nesse dia foi realizada biópsia de uma das lesões nodulares. Na mesma consulta, foi detectada uma mancha pigmentada na hemiface direita, muito sugestiva de lântigo maligno, pelo que foi também feita uma biópsia desta lesão. O doente foi medicado com Indometacina (anti-inflamatório não esteróide – AINE),

para alívio sintomático, ficando de regressar daí a 10 dias para conhecimento dos resultados histopatológicos.



Figura 16: Doente com nódulos subcutâneos eritematosos no membro inferior no dia 10/05/05, Gentilmente cedido pelo Dr.º Carlos Monteiro, CHCB

Cerca de uma semana depois, a 18 de Maio, foi mais uma vez ao S.U. do CHCB, agora com queixas de dor abdominal com início por volta das 5 horas da manhã. Ao exame físico o abdómen encontrava-se mole e depressível, doloroso na fossa ilíaca direita, sem defesa. Não foi referida dor em repouso.

Na segunda consulta de Dermatologia, a 19 de Maio, o resultado do exame histopatológico dos nódulos dos membros inferiores revelou uma paniculite pancreática, enquanto que o da lesão lentiginosa na hemiface direita confirmou tratar-se de lântigo maligno (melanoma maligno *in situ*). No exame objectivo verificava-se melhoria clínica com regressão significativa dos nódulos, eventualmente relacionada com o início da administração de Indometacina.

Na mesma consulta, foi requisitada TAC abdominal e análises sanguíneas, nomeadamente hemograma e bioquímica.



Figura 17: Nódulos de paniculite pancreática após tratamento com Indometacina, Gentilmente cedido pelo Drº. Carlos Monteiro, CHCB

A TAC abdominal efectuada no dia 14 de Junho revelou: “Ectasia discreta da via biliar principal (1 centímetro). Ectasia do Wirsung com cerca de 2,3 centímetros de diâmetro. Formação nodular sólida que sofre efeito de realce após contraste intravenoso, heterogénea, com áreas hipodensas, que nos parecem em relação com a região mais posterior da cabeça pancreática e que não apresenta plano de clivagem com o duodeno. Pode corresponder a neoformação da cabeça do pâncreas.”

No dia 27 de Junho, cerca de um mês depois do resultado da biópsia, foi feita excisão do lântigo maligno da hemiface direita com cinco milímetros de margem de segurança lateral, suturada com encerramento directo.

Nessa altura, foi internado durante quatro dias no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar (até ao dia 1 de Julho), para estudo de “provável neoplasia do pâncreas”.

Neste contexto foi-lhe realizada nova TAC abdominal bem como ecografia abdominal, sendo-lhe repetidas análises sanguíneas.

A ecografia revelou: “A nível da cabeça pancreática lesão sólida heterogénea com algum conteúdo anecogénico no interior (necrose?), de 65 milímetros de diâmetro máximo, sugestiva de processo tumoral. Resto do pâncreas mal visualizado por interposição gasosa (...) 2 quistos no polo inferior do rim esquerdo de 3 e 4 centímetros. Hipertrofia prostática grau II”.

Analiticamente constatou-se: Hemoglobina= 13.1 g/dL; Lipase= 604.5 UI/L (valor normal <38 UI/L); as funções hepática e renal eram normais, bem como a amilase, o antigénio carcinoembrionário (CEA) e o antigénio de Lewis (CA 19.9). O

doente teve alta sem queixas abdominais medicado com Nolotil® (metamizol de magnésio) em SOS.

A realização de terceira TAC abdominal, a 11 de Julho, sugere: “ (...) volumosa neoplasia de sede pancreática muito possivelmente com localização intra-canal e condicionando dilatação do canal de Wirsung. O aspecto imagiológico favorece prioritariamente, tendo em conta o escalão etário do doente, a hipótese de tumor mucinoso intra-ductal muito provavelmente com origem no ducto principal.”

Na consulta de Dermatologia do dia 28 de Julho, um mês depois da exérese do melanoma *in situ* da hemiface direita, observou-se sob a respectiva cicatriz um nódulo de consistência dura com cerca de 1.5 centímetros de diâmetro, que não era aderente aos planos superficiais ou profundos. Colocaram-se como hipóteses de diagnóstico granuloma de corpo estranho, hematoma ou fibrose, tendo o nódulo acabado por regredir espontaneamente ao fim de poucas semanas.

Quatro meses depois, a 3 de Dezembro, o doente encontrava-se no domicílio quando iniciou quadro de hematemese pelo que chamou o Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM), sendo levado para o CHCB onde fez uma endoscopia digestiva alta (EDA) que revelou: “Compressão extrínseca em DII (neoplasia da região cefálica do pâncreas) com pequena ulceração e hematina circundante (provável local de hemorragia): orifício papila (hemosuccus pancreaticus)? Ulceração tumor?”.

Na mesma data apresentava analiticamente os seguintes valores: Hemoglobina= 8.7 g/dL; Hematócrito= 25.4%; Leucocitose de 13.800 u/L com

Neutrofilia de 10.500 u/L; PCR= 4.2 mg/dL; a função hepática encontrava-se normal.

Na sequência deste episódio, a 7 de Dezembro, o doente foi transferido para os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) onde realizou videoendoscopia digestiva alta em situação hemorrágica: “Restos hemáticos no estômago; volumosa prociência para o lúmen em DII, com diminuição significativa do calibre luminal, com hemorragia em jacto (...). Após aplicação de adrenalina diluída e 1.5 cc de AA a hemorragia cedeu.”

No relatório de uma angiografia feita na mesma data lê-se: “ (...) volumosa massa tumoral vascularizada com cerca de 8 centímetros, com ponto de origem em ramos da mesentérica superior e gastroduodenal (...). ”

Foi requisitado Rx torácico na mesma altura que revelou reforço hilar à direita com infiltrado intersticial no andar médio direito. Durante o internamento desenvolveu quadro febril com aumento da PCR e leucocitose, pelo que iniciou Imipenem para tratamento da pneumonia.

Cerca de dez dias mais tarde regressou ao Serviço de Gastrenterologia do CHCB, para onde foi transferido a 14 de Dezembro, por se tratar de uma situação de mau prognóstico que necessitava de vigilância clínica de suporte.

Durante este internamento o doente manteve-se apirético, sendo referidos episódios de melenas e de hematemeses que justificaram transfusão de concentrado de eritrócitos (hemoglobina 8.9 g/dL em 16 de Dezembro).

Concomitantemente iniciou um processo inflamatório nas mãos e no membro inferior direito associado a monoartrite do joelho direito com hidartrose e dor. As análises revelaram leucocitose com neutrofilia, anemia normocítica normocrómica,

amilase normal, colinesterase abaixo dos valores normais: 1184 UI/L (valores normais de 4650 a 12220 UI/L), função hepática alterada e função renal mantida. O Rx torácico revelou metástases pulmonares: “Formação nodular (...) do segmento basal posterior do lobo inferior direito, densa. Nodularidade dispersa milimétrica de localização subpleural. Derrame pleural bilateral de maior volume à esquerda (...)”

Durante o internamento, foi contactado o Instituto Português de Oncologia de Coimbra que desaconselhou qualquer tratamento. Teve alta a 24 de Dezembro sem febre, sem dor abdominal e com algia no joelho direito.

Dois dias depois foi levado de urgência para o CHCB por hematoquésias abundantes.

Nesta altura encontrava-se com mau estado geral devido à volumosa neoplasia pancreática (> 8 centímetros) com metástases pulmonares e hemorragia digestiva alta secundária a infiltração duodenal. Esteve internado um mês no Serviço de Gastreenterologia deste Hospital, fez várias endoscopias revelando a grande prociência ulcerada na segunda porção duodenal. Perante a continuidade da hemorragia fez angiografia mesentérica com embolização dos ramos tumorais provenientes dos vasos jejunais da mesentérica superior, assim como fístula arterial na dependência da gastroduodenal. Analiticamente observou-se: Hemoglobina= 6.9 g/dL; Hematócrito= 20.4 %; Leucócitos= 18.000 u/L; Plaquetas= 502.000 u/L; Amilase= 12 UI/L (valores normais de 25 a 125UI/L); Proteínas totais= 5.2 g/dL (valores normais de 6.7 a 8.2 g/dL); Albumina= 1.9 (valores normais de 3.2 a 5.5); a função hepática e a renal encontravam-se normais. Fez tratamento com Octreotido entre outros fármacos.

Foi transferido no dia 26 de Janeiro de 2006 para o Serviço de Cirurgia do Hospital Curry Cabral em Lisboa a pedido da família.

No dia 9 de Fevereiro regressou em estado terminal ao Serviço de Cirurgia do CHCB, onde acabou por falecer.

ANTECEDENTES PESSOAIS

De salientar nos seus antecedentes pessoais a sequência dos seguintes acontecimentos:

i) Cerca de oito meses antes da primeira consulta de Dermatologia, a 2 de Setembro de 2004, o doente tinha recorrido ao S.U. do CHCB devido a um quadro de dor, rubor e edema do membro inferior direito ficando internado até dia 10 com diagnóstico de trombose venosa profunda para o que lhe foi prescrito Daflon 500® (composição: 450 mg de diosmina e 50 mg de flavonóides titulados em hesperidina).

ii) Mais tarde, a 8 de Fevereiro de 2005, recorreu novamente ao S.U. com dor e rubor nas pernas associado ao agravamento de nódulos dolorosos dos membros inferiores, que o doente referia desde há cerca de um ano. Foi observado em consulta de Cirurgia cerca de 10 dias depois, onde ficou registado que o doente revelava sinais de “hiperpigmentação e eczema da face interna da perna direita”.

iii) Cerca de um mês antes da primeira consulta de Dermatologia, tinha-lhe sido diagnosticado diabetes tipo 2 na sequência de um episódio súbito de visão turva que o fez recorrer ao S.U. do CHCB onde apresentava uma glicémia de 305 mg/dL.

De salientar ainda a ocorrência de um acidente de viação em 2004 de que resultaram dores no hemitórax e anca direitos.

O doente fazia ainda medicação habitual para a hipertrofia benigna da próstata com Omnic® (cloridrato de tansulosina) e Duagen® (dutasterida).

Capítulo 4

4.1. Discussão

4.2. Conclusão

4.1. DISCUSSÃO

As doenças pancreáticas podem estar associadas a sinais bem estabelecidos: necrose gorda subcutânea e artropatia. ⁽²⁾ O reconhecimento destes é relevante para o diagnóstico e terapêutica precoces, sobretudo em casos de doença pancreática oculta, tal como se sucedeu neste caso, tendo em conta que tais sinais podem preceder os sintomas abdominais. Se, por um lado, os dados clínicos obtidos a partir deste doente confirmam vários dos aspectos típicos da paniculite pancreática anteriormente descritos, por outro também se encontraram bastantes contradições.

A idade do doente era de 84 anos no momento do diagnóstico de paniculite pancreática, estando ligeiramente acima da idade média de aparecimento desta entidade enquanto associada a neoplasia pancreática, que foi definida por *Outtas et al.*, 2004, como sendo de 62 anos. ⁽¹⁷⁾

De acordo com estudos anteriores, que referem uma incidência mais alta no género masculino, também no presente caso se tratava de um homem. ⁽⁷⁾

A paniculite pancreática foi o sintoma de apresentação do carcinoma do pâncreas, pois o doente não apresentava sintomas abdominais, à semelhança do que demonstraram, *Beltraminelli et al.*, 2004 ⁽⁴⁾ e *Godinho de Sá et al.*, 2007 ⁽¹⁸⁾.

Segundo a literatura, podem existir sintomas de artrite mas que raramente antecedem o diagnóstico de doença pancreática. ⁽¹⁾ O doente manifestou artrite do joelho direito um ano e meio após as queixas de lesões nodulares cutâneas.

Tal como *Swerdlow et al.*, 1960 ⁽²⁹⁾ descreveram, o derrame pleural é uma complicação frequente e normalmente ocorre no hemitórax esquerdo, tal como se verificou neste doente, quando se diagnosticaram metástases pulmonares.

Citado por vários autores ^(1, 27, 28) *Hughes et al.*, em 1975, numa casuística de 53 doentes com doença pancreática, concluíram que os nódulos cutâneos eram o único sinal de envolvimento pancreático. A evolução clínica do doente apresentado confirma as conclusões deste estudo: apenas um ano depois do início dos nódulos dos membros inferiores, houve manifestações de sintomas abdominais (a 18/05/05, que o obrigaram a recorrer ao S.U.).

Durante a pesquisa dos dados não houve em qualquer altura indícios que apontassem a causa do carcinoma pancreático. Não há registo de consumo de bebidas alcoólicas, de hábitos tabágicos, de antecedentes de litíase, de traumatismos, doenças infecciosas, intoxicações medicamentosas ou de outras causas prováveis.

A hipótese mais plausível para a origem do tumor, através das técnicas imagiológicas, foi a de carcinoma mucinoso intra-ductal (com origem no ducto principal). Conforme a bibliografia, o carcinoma acinar (que é o menos frequente de todos os carcinomas pancreáticos) ⁽¹⁹⁾, é o que está descrito mais vezes associado a paniculite pancreática, mas, contrariamente, o doente apresentava um carcinoma mucinoso intra-ductal, o qual também foi apontado como causa de paniculite pancreática, segundo *Fernández-Jorge et al.*, 2006. ⁽²¹⁾

O diagnóstico da paniculite pancreática deste doente foi baseado na histologia de uma das lesões. A histologia da paniculite pancreática é praticamente diagnóstica da doença, sendo fácil o seu diagnóstico diferencial com outras paniculites como o eritema nodoso, a vasculite alérgica ou a doença de Weber-Christian. ⁽²⁷⁾

A localização mais frequente destas lesões é a nível das porções distais das extremidades inferiores, principalmente à volta do tornozelo e do joelho ^(11, 21), podendo também estar afectadas outras áreas. O que se observou no doente descrito confirma a literatura, pois apenas manifestou lesões cutâneas a nível dos membros inferiores e nas porções distais, sem envolvimento de outras áreas cutâneas.

As enzimas pancreáticas são libertadas do pâncreas e provocam a necrose do tecido celular subcutâneo não estando totalmente esclarecido o seu modo de acção ⁽⁴⁾, sendo postulada a necessidade de um factor ou factores para despoletar a ocorrência de paniculite pancreática ^(2, 27). Tal como se verificou neste doente, o valor da lipase está aumentado, mas apenas há registo de análise sanguínea desta enzima no primeiro internamento no Serviço de Gastrenterologia a 28/06/09. Nos seguintes internamentos não há requisição dos níveis de lipase. Os valores de lipase eram de 604.5 UI/L (normal < 38), com a amilase normal. Os marcadores tumorais também não se encontravam alterados. O CA 19.9 é útil para diferenciar entre neoplasias do pâncreas e dos ductos biliares e para monitorizar recorrências de tumores pancreáticos. O CEA é mais específico para tumores do cólon.⁽¹⁵⁾ A amilase encontra-se dentro dos valores normais durante toda a evolução clínica do doente, excepto na fase final em que se registaram níveis baixos (12 UI/L estando os valores normais entre 25-125). Não se observou em nenhum registo analítico, eosinofilia. A elevação enzimática pode ser temporária, e a alteração da lipase e da amilase pode ocorrer intermitentemente no decurso da doença. ⁽²⁶⁾

Foi *Zellman* em 1996 ⁽³⁴⁾, que afirmou a necessidade de um dano vascular prévio, para que ocorra necrose da gordura subcutânea. Este autor estudou um doente que teve um episódio de celulite antes do aparecimento dos nódulos, o que poderá ter causado um dano vascular através de inflamação, edema ou mecanismo auto-imune com deposição de imunocomplexos Ag-Ac.

O doente, cerca de oito meses antes de recorrer à consulta de Dermatologia, ficou internado no Serviço de Cirurgia com episódio de TVP do membro inferior direito. Apesar das queixas de nódulos eritematosos serem prévias a este episódio, a TVP poderá ter acentuado o dano vascular a nível do membro inferior. Com efeito, poderá não ter sido casual o facto das lesões cutâneas de paniculite após a TVP terem tido uma rápida evolução, principalmente a nível do membro inferior direito.

Relativamente ao tratamento, a cirurgia de ressecção é a única abordagem eficaz na neoplasia do pâncreas. ^(8, 11) O tratamento depende fundamentalmente do estágio de evolução do tumor e do estado geral do doente. Contudo, esta cirurgia é apenas possível em 10-15% dos doentes, normalmente em indivíduos com o tumor na cabeça do pâncreas, em que a icterícia foi o sintoma de apresentação da neoplasia ⁽⁸⁾ O carcinoma do pâncreas no doente descrito, foi detectado numa fase avançada mas ainda sem metástases. Tendo em conta a sua idade e o estado físico geral, o doente não foi proposto para cirurgia de ressecção tumoral. Com a evolução, acabou por ter episódios de hematemeses e o aparecimento de metástases pulmonares.

Nestes casos de tumor inoperável, é preconizado tratamento de suporte com analgesia, e também postural. ⁽²⁷⁾ Foi feito tratamento sintomático das lesões com Indometacina (AINE), apesar de a literatura referir que a terapia com AINE e

agentes imunossupressores se mostraram ineficazes no processo inflamatório, não interferindo na evolução dos nódulos subcutâneos, nem no envolvimento articular.⁽¹⁸⁾ Contrariamente, o doente teve melhoria das lesões cutâneas. Desde o momento de estudo da neoplasia pancreática, no primeiro internamento no Serviço de Gastrenterologia, o doente foi medicado com Nolotil® actuando como analgésico. Obviamente, numa fase mais avançada foram necessários fármacos mais potentes para o tratamento da dor. No internamento no Serviço de Gastrenterologia, que durou um mês, há registo de medicação com octeotrido. Nesta altura o doente já se encontrava em fase terminal, acabando por falecer cerca de um mês e meio depois. *Lambiase et al.,1996* ⁽³⁾, demonstraram que quando o octeotrido foi administrado a um doente com carcinoma pancreático acinar, foi prevenida a formação de novos nódulos de paniculite. Não podemos concluir se houve diminuição dos nódulos ou até mesmo desaparecimento destes neste doente, por falta de registo.

O caso apresentado, revelou amilase normal e, numa fase avançada da doença pancreática, apresentava valores abaixo do normal. A lipase encontrava-se elevada. Os nódulos cutâneos do membro inferior evoluíram após um episódio de TVP, apesar do doente já ter queixas prévias de nódulos eritematosos no membro inferior. Este quadro poderá ter causado danos dos vasos, “facilitando” a passagem de enzimas pancreáticas para o tecido subcutâneo, e provocando consequentemente a necrose gorda. O doente faleceu cerca de ano após o diagnóstico de paniculite pancreática associada a neoplasia do pâncreas.

Na literatura internacional, este parece ser o primeiro caso de associação de neoplasia do pâncreas, melanoma maligno *in situ*, artrite, paniculite pancreática e trombose venosa profunda.

4.2. CONCLUSÃO

A paniculite pancreática constitui um processo inflamatório específico da hipoderme, caracterizado por achados clínico-patológicos peculiares e únicos, podendo-se preconizar, como tal, que o seu diagnóstico pode ajudar na detecção precoce de uma neoplasia do pâncreas. À semelhança deste caso, os nódulos subcutâneos podem anteceder queixas abdominais que sinalizam patologia pancreática grave, constituindo por isso um sinal importante (e muitas vezes o único), cujo contexto clínico importa investigar minuciosamente. (2, 14)

Embora as lesões cutâneas possam relacionar-se com uma fase precoce da neoplasia pancreática, também poderão indicar mau prognóstico com pouca possibilidade de cura cirúrgica. (4, 8)

No caso aqui descrito, o aparecimento dos primeiros nódulos subcutâneos, cerca de um ano antes do diagnóstico da neoplasia pancreática, poderá ter constituído o primeiro indicador da doença, presumivelmente ainda numa fase inicial, justificando, talvez, uma abordagem terapêutica mais interventiva e atempada nesse momento.

O carcinoma do pâncreas apresenta, normalmente, um prognóstico sombrio. Com efeito, o seu silêncio clínico (dada a ausência frequente de sinais e sintomas associados) leva a que seja diagnosticado tardiamente. No caso actual, diversos critérios poderão ter sido levados em conta, no que respeita a abordagem terapêutica: a idade avançada do doente (84 anos), o seu estado geral debilitado, a existência de uma segunda neoplasia (melanoma maligno *in situ*) e a possibilidade de complicações cirúrgicas potencialmente graves, terão pesado na ponderação da

respectiva cirurgia, levando a optar por uma abordagem paliativa, não interventiva, mesmo perante a inexistência de metástases.

A pele, como órgão de superfície que é, pode, em qualquer momento, revelar alterações a nível sistémico. Deste modo, mesmo com uma aparência discreta e insignificante, nunca deveremos descurar as manifestações cutâneas que surjam “de novo”.

É importante ter presente o conceito de paniculite pancreática e o que ela pode significar, suspeitando sempre desta patologia quando se observam nódulos eritematosos, principalmente a nível dos membros inferiores, e quando aliados a uma história clínica sugestiva de doença pancreática, a qual deverá ser sistematicamente investigada através de uma anamnese cuidada, percorrida nos seus detalhes clínicos e epidemiológicos mais específicos.

Salienta-se, por último, a originalidade deste caso, único na literatura internacional, pela associação de neoplasia do pâncreas, melanoma maligno *in situ*, artrite, paniculite pancreática e trombose venosa profunda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) DAHL PR, SU WP, CULLIMORE KC, DICKEN CH.: Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1995 Sep; 33 (3):413-7
- 2) MOURAD F.H., HANNOUSH H.M., BAHLOWAN M., UTHMAN I., UTHMAN S.: Panniculitis and arthritis as the presenting manifestation of chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2001 Mar;32(3):259-61
- 3) LAMBIASE P., SEERY J.P., TAYLOR-ROBINSON S.D., THOMPSON J.N., HUGHES J.M., WALTERS R.: Resolution of panniculitis after placement of pancreatic duct stent in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 9 1835-7
- 4) BELTRAMINELLI H.S., BUECHNER S.A., HAUSERMANN P.: Pancreatic panniculitis in a patient with an acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas. *Dermatology.* 2004;208(3):265-7.
- 5) SÁNCHEZ- SALDAÑA, L., SÁENZ-ANDUAGA, E., THOMAS-GAVELAN, E.: Paniculitis: Parte I: Paniculitis Lobular. *Dermatol. peru.*, 2006, vol.16, no.2, p.103-129.
- 6) MCKEE P. H., CALONJE E., GRANTER S. R.: *Pathology of the Skin: with clinical correlations* 2º edition. London: Mosby-Wolfe 1996; 10.11
- 7) REQUENA L.: Normal Subcutaneous Fat, Necrosis of Adipocytes and Classification of the Panniculitides. *Semin Cutan Med Surg*, 2007, 26:66-70
- 8) FAUCI A. S., BRAUNWALD E., KASPER D. L., HAUSER S. L., LONGO D. L., JAMESON J. L., LOSCALZO J.: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005; 308.
- 9) WOLFF K., JOHNSON R. A., SUURMOND D.: *Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology*, 5th Edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005
- 10) BALL N.J., ADAMS S.P., MARX L.H., ENTA T.: Possible origin of pancreatic fat necrosis as a septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol.*, 1996, 34(2 Pt 2):362-4
- 11) REQUENA L., SANCHEZ Y. E.: Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-361.
- 12) SÁNCHEZ-SALDAÑA, L.; SÁENZ-ANDUAGA, E.; THOMAS-GAVELAN, E.: Paniculitis parte II: Paniculitis septal. *Dermatol. peru.*, 2006, vol.16, p.189-209
- 13) YOUNG B., HEATH J.W.: *Histologia Funcional: Texto e Atlas em cores.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4ª edição, 2001
- 14) REED R.J., CLARK W.H., MIHM M.C.: Disorders of the panniculus adiposus. *Human Pathol*, 1973, 4;219-229.
- 15) KUMAR V., FAUSTO N.: *Robbins e Cotran - Patologia - Bases Patológicas.* 7ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier Editora 2005
- 16) KUMAKAWA Z., CHÁVEZ DE PAZ P., GALARZA C., MORALES D., MAYHUA A., PECHING G., BENAVIDES A., RAFAEL A., VALLADARES G.: Paniculitis pancreática. *Dermatol. peru.* 2004, 14(3):204-207
- 17) DURDEN F.M., VARIYAM E., CHREN M.M.: Fat necrosis with features of erythema nodosum in a patient with metastatic pancreatic carcinoma. *Int J Dermatol.* Jan 1996; 35(1): 39-41
- 18) GODINHO DE SÁ R., OLIVEIRA TEIXEIRA C., MACHADO L., LACERDA BONFANTE H., COIMBRA CHAVES A., FONSECA CHEBLI J., BAESSO DE OLIVEIRA R.: Poliartrite e Nódulos Subcutâneos como Primeira Manifestação de Carcinoma de Pâncreas. *Rev Bras Reumatol*, 2007, v.47, n.45, p. 387-389

- 19) PHELPS R.G., SHOJI T.: Update on panniculitis. *Mt Sinai J Med.* 2001, 68(4-5):262-7.
- 20) PENA M.G., VALLVERDÚ R.M.P., BUSQUETS R.C., MUNTAÑOLA A.A.: Paniculitis pancreática. Revisión clinicopatológica de 6 casos. *Piel* 1999;14:340-343
- 21) FERNÁNDEZ-JORGE B., VERA-HERNANDO M.M., ÁLVAREZ-RODRÍGUEZ R., PARADELA S., FONSECA E.: Presentación de un caso de paniculitis pancreática y revisión de la bibliografía. *An Med Interna.* 2006;23(9):431-4
- 22) SANCHEZ M.H., FERNANDEZ R.S., GOMEZ-CALCERRADA M.R.: Single-nodule pancreatic panniculitis. *Dermatology.* 1996;193(3):269
- 23) OUTTAS O., BARTHET M., DE TROYER J., FRANCK F., GARCIA S.: Panniculite nodulaire et tumeur carcinoïde intracanalair d'un pancréas divisum. *Ann Dermatol Venereol.* 2004; 131:466-9
- 24) HEYKARTS B., ANSEEUW M., DEGREEF H.: Panniculitis Caused by Acinous Pancreatic Carcinoma. *Dermatology* 1999;198:182-183
- 25) LUCAS P.F., OWEN T.K.: Subcutaneous fat necrosis, 'polyarthrits', and pancreatic disease. *Gut.* 1962 Jun;3:146-8
- 26) WOLFF K., GOLDSMITH L.A., KATZ S.I., GILCHREST B.A., PALLER A.S., LEFFELL D.J.: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Fifth edition, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, 1999.
- 27) BERMAN B., CONTEAS C., SMITH B., LEONG S., HORNBECK L.: Fatal pancreatitis presenting with subcutaneous fat necrosis. Evidence that lipase and amylase alone do not induce lipocyte necrosis. *J Am Acad Dermatol.* 1987 Aug;17(2 Pt 2):359-64.
- 28) HIGGINS E., IVE F.A.: Subcutaneous fat necrosis in pancreatic disease. *Br J Surg.* 1990; 77:532-3
- 29) SWERDLOW A.B., BERMAN M.E., GIBBEL M.I., VALAITIS J.: Subcutaneous fat necrosis associated with acute pancreatitis. *J Am Med Assoc.* 1960 Jun 18;173:765-769
- 30) WATTS R.A., KELLY S., HACKING J.C., LOMAS D., HAZLEMAN B.L.: Fat necrosis. An unusual cause of polyarthrits. *J Rheumatol* 1993; 20: 1432-5
- 31) RUBINSTEIN H.M., JAFFER A.M., KUDRNA J.C., LERTRATANAKUL Y., CHANDRASEKHAR A. J., SLATER D., SCHMID F.R.: Alpha₁-Antitrypsin Deficiency with Severe Panniculitis. Report of Two Cases. *Annals of Internal Medicine* 1977; 86:742-4
- 32) RANG H.P., DALE M.M., RITTER J.M., MOORE P.K.: Farmacologia, 5ª edição, Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2004.
- 33) DAUENDORFFER J.-N., INGEN-HOUSZ-ORO S., Levy P., Weber N., Fiszenson-Albala F., Sigal-Grinberg M.: Cytostéatonécrose pancréatique révélant une fistule pancréatico-portale et une thrombose portale. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134:249-52
- 34) ZELLMAN G.L.: Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):282-3.
- 35) BALASSIANO E., MONTEIRO M. A. C.: Paniculites (hipodermite). *An bras Dermatol.* 1981; 56(1): 55-60.
- 36) COSTA I. M. C., NOGUEIRA L. S. C.: Poliarterite nodosa cutânea – relato de caso. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5 Supl 3):S313-6.
- 37) MENEZES N.: Superficial Thrombophlebitis. *Emedicine, medscape.* 2009

- 38)SABBAGH C., FUKS D., CHATELAIN D., FLAMANT M., DELCENSERIE R., YZET T., REGIMBEAU J.-M.: Carcinome à cellules acineuses du pancréas : une tumeur rare avec des caractéristiques cliniques et paracliniques particulières. *La revue de médecine interne*. 2008; 29(12):1046-9
- 39)MARSH R.DE W., HAGLER K.T., CARAG H.R., FLOWERS F.P.: Pancreatic panniculitis. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31(10):1213-5.
- 40)SHEHAN JM, KALAAJI AN.: Pancreatic panniculitis due to pancreatic carcinoma. *Mayo Clin Proc*. 2005 Jun;80(6):822