

NEOBVYKLÁ PŘÍČINA HOREČKY NEJASNÉHO PŮVODU – GENERALIZOVANÁ PANIKULITIDA TYPU WEBER-CHRISTIANOVY CHOROBY

MUDr. Pavel Malina^{1,2}, MUDr. Eva Cimburová¹, MUDr. Alena Kůsová¹, MUDr. Ladislav Fábik¹, MUDr. Marta Olejárová³

¹Interní oddělení, Nemocnice Písek

²Oddělení klinické biochemie, Nemocnice Písek

³Revmatologický ústav, Praha

Horečka nejasného původu je definována jako alespoň 3 týdny trvající subfebrilie či febrilie se záchytem febrilií nad 38,5 °C, kdy po 3 dnech hospitalizace či po 3 ambulantních vyšetřeních není jasná etiologie (1). Všeobecně užívanou zkratkou je FUO (Fever of Unknown Origin). Příčinou jsou nejčastěji infekce (30–40 %), nádorová onemocnění (20–30 %), revmatická onemocnění (10–20 %), dále se objevuje poléková horečka, smyšlená horečka, habituální hypertermie a nediagnostikované stavy (1).

Interní Med. 2006; 2: 85–87

Diagnostický postup se člení na 5 stupňů (1)

1. Anamnéza, běžné laboratorní vyšetření, RTG srdce a plic, EKG, ultrazvukové vyšetření břicha – mělo by být provedeno do 3 pracovních dnů.
2. Vyloučení infekčních fokusů, sérologie, kultivace, parazitologická vyšetření, imunologická vyšetření, funkční vyšetření ledvin, plic, žláz s vnitřní sekrecí, nádorových markerů, imuno elektroforéza moče a séra, stolice na okultní krvácení (SOK), RTG páteře, rukou, počítačová tomografie (CT) břicha, hrudníku, pánve, hlavy – mělo by být provedeno do 14 pracovních dnů.
3. Endoskopická a bioptická vyšetření, sternální punkce.
4. Gálie scintigrafie nebo pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG/PET), diagnostická laparoskopie event. laparotomie.
5. Strategie „watch and wait“ nebo terapeutické testy (v pořadí ATB – antimykotika – antituberkulotika – NSA – kortikoidy).

Kazuistika

Dovolujeme si prezentovat kazuistiku pacientky s horečkou nejasného původu, u které se nám podařilo dopátrat diagnózu až po vyčerpání výrazné části diagnostického algoritmu pro horečku nejasného původu.

Jednalo se o 26letou pacientku. Její rodinná anamnéza byla bezvýznamná. Kromě operace vedlejších nosních dutin ve 12 letech nikdy vážněji nestonala, trpěla pouze kontaktní alergií na kov. Trvale neužívala žádné léky. Byla t.č. na mateřské dovolené, cca 4 měsíce před objevením se prvních potíží porodila zdravou dcerku, kterou dosud kojila. Při porodu měla provedenu episiotomii. Dříve pracovala jako administrátorka pošty.

Na naše oddělení byla poprvé přijata počátkem srpna 2004 pro dlouhotrvající nevysvětlené horečky. Přibližně od 5. 7. 2004 měla pravidelně každý den horečky až 39 °C se zimnicí bez výrazné třesavky. Horečky se objevovaly většinou odpoledne a navečer, někdy i dopoledne. Praktikem byla přeléčena Duomoxem a Ofloxinem, při antibiotické léčbě pozorovala jen zvýšené teploty. Jinak horečky klesaly pouze přechodně po ibuprofenu a paracetamolu.

Při přijetí udávala občasné bolesti hlavy, déletrvající bolesti v bedrech. Horečky trvaly, poslední týden pozorovala též bolesti v podbřišku a bolesti anu při defekaci. Stolica byla normální konzistence bez patologických příměsí, potíže s močením neměla žádné. Donedávna kojila, t.č. již jen odstříkávala.

Vyšetření před přijetím

21. 7. 2004 – stomatol. vyš. bez nálezu inf. fokusu, kariesní zuby č. 8 dole, echokardiografie bez průkazu vegetací, zevně patrná řitní trhlina na č. 12 v genupektorální poloze, jinak negativní nálezy.

22. 7. 2004 – ORL vyšetření v normě, výtěr z krku negativní.

22. 7. 2004 – *E. coli* 10 na 5 v moči, přeléčena Ofloxinem, vaginální UZ – sloupec tekutiny 33 mm v Douglasově prostoru.

27. 7. 2004 – UZ břicha v normě, labor. – FW 52/110, Hgb 118 g/l, CRP 95 mg/l, prokalcitonin negativní.

5. 8. 2004 – Infekční ambulance Nemocnice ČB: RTG srdce a plic v normě, moč kultivačně, jen ojediněle *Staphylococcus aureus*, hemokultura negativní, sérologie na borreliózu, toxoplasmózu, HIV, CMV, EBV, TPHA negativní, antinukleární faktor negativní, revmatoidní faktor negativní.

10. 8. 2004 – gynekologické vyšetření neprokaže infekční fokus.

Při přijetí

TK 120/80, TF 100/min, palpační bolestivost v podbřišku a při indagaci rekta, jinak somatický nálezy v mezích normy.

Pracovní diagnóza: Horečka nejasné etiologie (FUO), fissura ani.

Dále byla provedena celá řada vyšetření, od základních laboratorních vyšetření, přes buněčnou imunitu, autoprotilátky, kultivace, zobrazovací a endoskopická vyšetření až po magnetickou rezonanci (MR), z nichž uvádíme patologické či jinak relevantní nálezy:

Laboratoř: Hgb 117..113 g/l, CRP 63..56..24 mg/l, LD 16,2 µkat/l, B2M 3,58 mg/l, CA15-3 38,1 kU/l, CIK 76 j., C3 1,999..2,214 g/l, C4 0,488..0,473 g/l, Fe 3,3 mmol/l, globuliny 37 g/l.

Imuno elektroforéza séra: Mobilizace globulinů akutní fáze a polyklonální hyperimmunoglobulinémie podmíněná zmnožením IgG.

Ultrazvukové vyšetření břicha: V nadbřišku v břišní stěně echogenní ložisko 54x28x80 mm – lipom? Vlevo od dělohy malé množství ascitu s drobnými echy.

Počítačová tomografie (CT) malé pánve: Prosáknutí tukové tkáně kolem rekta a perirektální fascie – zánětlivá infiltrace?, proktitida?

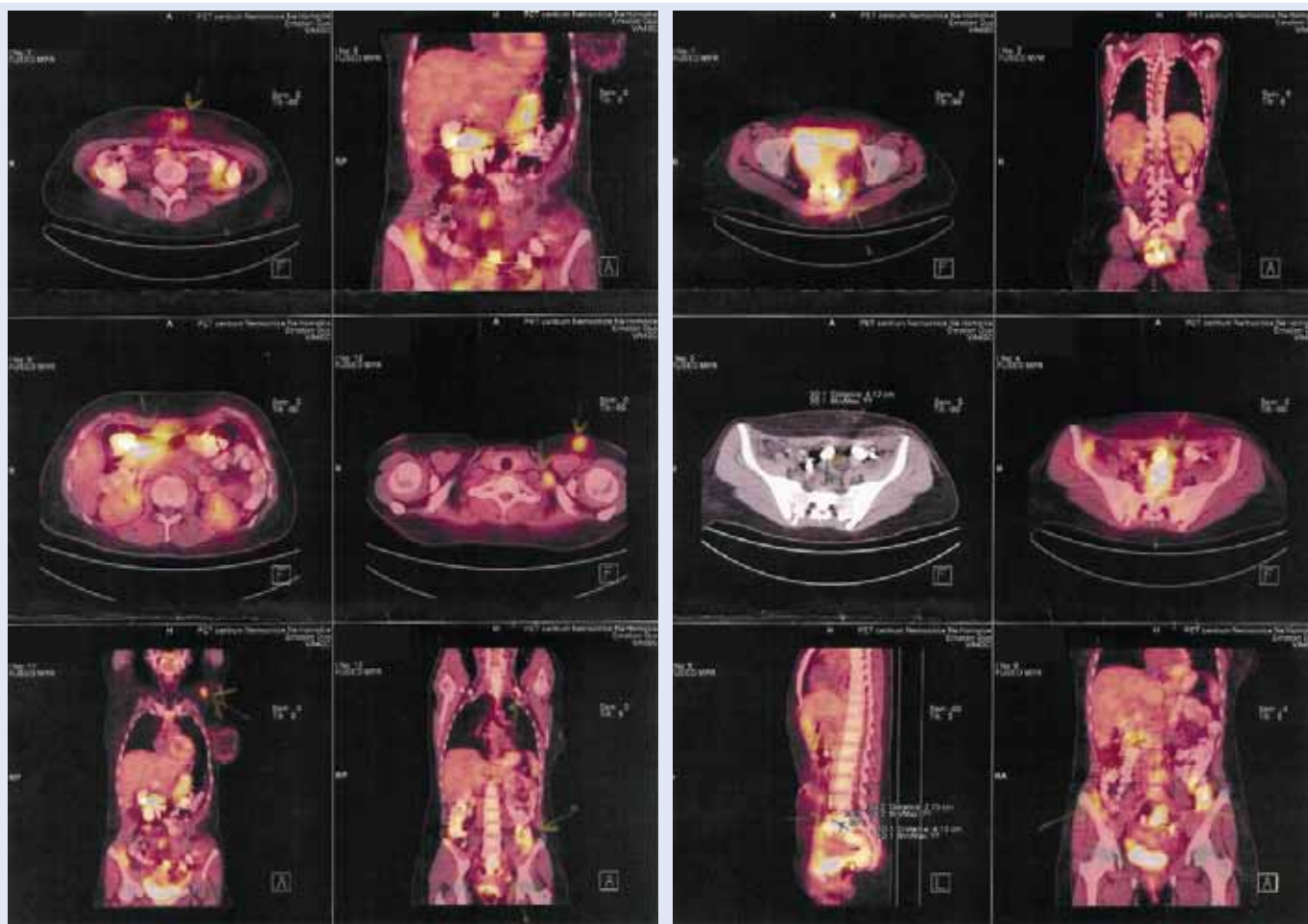
Moč kultivačně – *Staphylococcus koaguláza* negativní 10 na 4.

Hemokultury: *Staphylococcus koaguláza* negativní, citlivost na cefotaxim, oxacilin, tazocin.

Chirurgické: V CA divulze anu, obraz fissury spíše akutní, hmatná rezistence 3 cm nad svěračem, punkce negat., indikováno endosonografické vyšetření rekta.

CT nadbřišku: Hemangiomy jater, mírná splenomegalie, intraabdominální útvar, v.s. lipom mezi přední stěnou břišní, játry a těsně pod nimi.

Obrázky 1 a 2. PET / CT rekonstrukce. Světležlutá barva označuje ložiska hypermetabolizmu glukózy



Kolonoskopie: Nález přiměřený, histologie negativní, nesplněna kritéria pro chronický aktivní zánět.

Endosonografie rektu: Nález nevylučuje přítomnost zánětlivých změn (M. Crohn) na levé stěně rektu.

Magnetická rezonance pánve: Prosáknutí, nejspíše zánětlivé, měkkých tkání dna pánevního a pánve zvl. vlevo, lehké zesílení stěny rektu vlevo.

Kontrolní ultrazvukové vyšetření břicha: Nově cystický útvar v levém vaječníku 29x25x15 mm s nepravidelnými okraji.

Terapie: Paralen 500 mg při horečce, Augmentin 1,2 g i.v. po 8 hod, Factu supp. 3x1, Spoffax supp. 3x1, Tramal 50 mg při bolesti, Prostaphlin 3 g i.v. po 6 hod, Mysalfon 3x1 k zástavě laktace, Salofalk supp. 3x1, Tazocin 4,5 g i.v. po 8 hod.

V této fázi byl stav pacientky uzavřen jako subakutní stafylokoková pelveoperitonitis (otazná souvislost s episiotomií), cysta levého ovaria, elevace CA 15-3, řitní trhlina, hemangiomy jater, podkožní lipom v epigastriu, sekundární mikrocytární anémie, elevace lakátdehydrogenázy a beta-2-mikroglobulinu.

Pacientka měla posléze při výše uvedené léčbě jen ojediněle zvýšené teploty, trvala mírná bolestivost v podbřišku a při defekaci, přetrvávaly noční

poty. Byla přeložena na gynekologické oddělení k diagnostické laparoskopii.

Diagnostická laparoskopie: Pozánětlivé srůsty vlevo v malé pánvi.

Následně se opět objevily horečky až 39 °C, noční poty, pobolívání břicha, bolesti břišní stěny. V levé podpažní jamce a na pravém rameni se objevily v podkoží bolestivé rezistence velikosti cca 1,5 cm. Začala menstruat, nadále trvalo pálení anu po defekaci.

8. 9. 2004 byl proveden PET/CT (pozitronová emisní tomografie s 2-deoxy-2-(18F) fluoro-D-glukózou v kombinaci s počítačovou tomografií) v nemocnici Na Homolce:

Ložiska hypermetabolizmu glukózy vázaná na infiltráty v tukové tkáni. Tyto infiltráty v oblasti hýždí, dutiny břišní, nadklíčku, podpažní jamce, mesokolon. Nápadně shodná i CT struktura infiltrátů – mezi drobnými ostrůvky tuku síť vazivových jemných vazivových proužků. S velkou pravděpodobností možno vyloučit neoplazii. Jednotnost CT obrazu postiženého tuku může svědčit pro primární systémovou chorobu typu diseminované lipolýzy (obrázky 1 a 2).

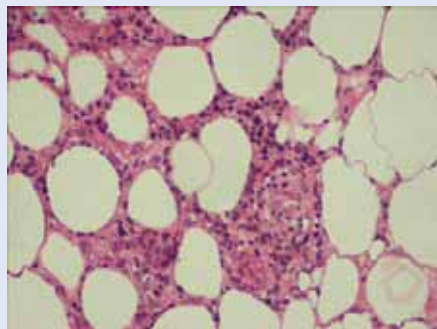
Histologie z biopsie podkožního útvaru na levém rameni: Ložiskové nekrózy s přítomností lipofagické

reakce, septa tukové tkáně vykazují hustou zánětlivou smíšenou infiltraci tvořenou zčásti neutrofilními a eosinofilními leukocyty, zčásti histiocytárními elementy, lymfocyty a zcela ojedinělými plazmatickými buňkami. Neprokázána zánětlivá infiltrace cév charakteru vaskulitidy. Nález hodnocen jako počáteční stadium panikulitidy (obrázky 3 a 4).

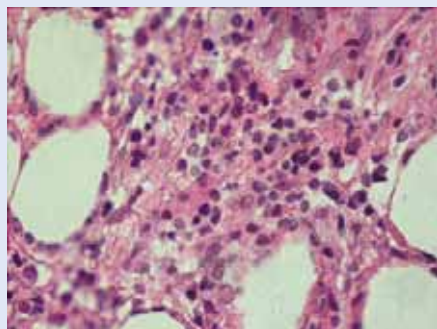
V souladu s nálezy byla 8. 9. 2004 stanovena diagnóza diseminované panikulitidy – Weber-Christianovy choroby.

Po konzultaci s Revmatologickým ústavem Praha jsme zahájili imunosupresivní léčbu Medrolem 16 mg denně, posléze byl přidán Imuran 50 mg 2x denně, dále v terapii Calcium 500 mg 2x1, Infadin 2 kapky denně, Famosan 20 mg 2x1. Klinicky i laboratorně došlo ke zlepšení, poklesly horečky, normalizovala se FW i CRP (FW 41/75..10/24, CRP 59.8 mg/l). Pacientka byla poučena o nutnosti účinné antikoncepce a předána do dispenzarizace Revmatologickému ústavu Praha. U nás byla posléze 1x hospitalizována v prosinci 2004 pro nově vzniklý ascites (jedná se o komplikaci, která je u této choroby v literatuře uváděna). Probatorní punkcí byl zjištěn exsudát, nasadili jsme diuretika s dobrým efektem, pacientka byla zajištěna ofloxacinem 2 x 200 mg denně.

Obrázek 3. Histologie, zvětšení 200x



Obrázek 4. Histologie, zvětšení 400x



Diskuze

Weber-Christianova choroba je raritním onemocněním, jehož incidence není vzhledem k podobnosti s blízkými klinickými jednotkami přesně známa. Někdy se označuje jako idiopatická lobulární panikulitida. Projevuje se recidivujícím zánětlivým poškozením tukové tkáně. Charakteristické jsou zarudlé edematózní podkožní uzlíky. Často se objevuje celková únava, horečky, artralgie.

Nauzea, zvracení, bolesti břicha, hubnutí a hepatomegalie jsou méně častými příznaky.

Příčina choroby není známa. U pacientů jsou často nacházeny zvýšené hodnoty cirkulujících imuno-

komplexů, a proto je podezírána imunologicky mediovaná reakce. Protože existuje řada společných znaků mezi Weber-Christianovou chorobou a deficitem α 1-antitrypsinu, je možné, že se na vzniku choroby podílí alterovaná regulace zánětlivého procesu.

Choroba se častěji vyskytuje u žen, které tvoří přibližně 75% popsáných případů. Může se objevit i u dětí, ale nejčastěji je zjišťována u pacientů ve 4.–7. dekádě života (7).

Průběh Weber-Christianovy choroby je variabilní a záleží na tom, které orgány jsou postiženy. Může postihovat plíce, srdce, tenké střevo, ledviny, slezinu. Pacienti s poškozením viscerálních orgánů vykazují zvýšenou morbiditu a mortalitu. Pacienti, kteří mají pouze kožní poškození, mívají klinický průběh charakterizován exacerbacemi a letitými remisemi.

Při laboratorním vyšetření můžeme nalézt leukocytózu, leukopenii, anémii, hypokomplementémii, vysokou FW, na rozdíl od deficitu α 1-antitrypsinu je hladina α 1-antitrypsinu normální. Nezbytná k potvrzení diagnózy je kožní biopsie. Neexistuje žádná efektivní jednotná terapie Weber-Christianovy choroby. Byly popsány terapeutické odpovědi po hydroxychlorochinu, azathioprinu, talidomidu, cyklofosfamidu, tetracyklinu, mykofenolátu. Kortikoidy jsou efektivní v potlačení akutních exacerbací.

Podle Harrisona (5) není Weber-Christianova choroba specifickou jednotkou a tento termín by měl být opuštěn, nicméně v dostupných publikacích je dosud užíván.

Mezi další příčiny panikulitidy patří (5): trauma, chlad, nekróza podkožního tuku novorozenců, systémové nemoci pojiva (lupus erythematosus, sklerodermie), lymfomy, histiocytózy, deficit α 1-antitrypsinu, karcinom pankreatu, pankreatitida, generalizovaná lipodystrofie, paraproteinémie s deficitem C1 inhibitoru.

Závěrem bychom chtěli poznamenat, že při vyšetřování pacientky s horečkou nejasného původu se nám vyplatilo dodržet doporučený algoritmus a i přes některé zavádějící výsledky a nálezy se nám podařilo konečnou diagnózu stanovit v relativně přiměřené době. Je nutno podotknout, že ke stanovení diagnózy výrazně přispělo vyšetření PET/CT a také klinický průběh v další fázi hospitalizace (rozvoj podkožních infiltrátů) nás již dále nasměroval ke správné diagnóze. Rádi bychom touto cestou poděkovali za spolupráci kolegům z PET centra nemocnice Na Homolce a z Revmatologického ústavu Praha.

MUDr. Pavel Malina

Interní oddělení, Nemocnice Písek
Čapkova 589, 397 23 Písek
e-mail: pavelmalina@seznam.cz

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J. Hematologie II. Grada 2001: 648.
2. Arnold HA, Bainborough AR. Christian disease with visceral involvement; Case report and review of the literature. Can Med Assoc J. 1963 Nov 30; 89: 1138–1142.
3. Beerman H. Weber Christian syndrome. Am J Med Sci. 1953 Apr; 225 (4): 446–462.
4. Crane JT, Aguilar MJ, Grimes OF. Isolated lipodystrophy, a form of mesenteric tumor. Am J Surg. 1955 Aug; 90 (2): 169–179.
5. Isselbacher KJ, Braunwald E, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed., 1998: 2135–2136.
6. Milner RDG and Mitchinson MJ. Systemic Weber-Christian disease. J Clin Pathol. 1965 March; 18(2): 150–156.
7. www.emedicine.com/ped/topic2429.htm