



CARTAS AL DIRECTOR

Púrpura trombótica trombocitopénica secundaria a pancreatitis aguda, una infrecuente asociación

Thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to acute pancreatitis: An uncommon association

Sr. Director:

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una entidad poco frecuente que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, y su evolución sin tratamiento es infausta. La realización de plasmaféresis de forma precoz ha mejorado el pronóstico de estos pacientes. Presentamos un caso de PTT en un paciente joven con pancreatitis aguda, cuyo diagnóstico y tratamiento precoz fueron claves en la evolución clínica del cuadro.

Caso clínico

Varón de 33 años, fumador y bebedor de más de 80 g de alcohol al día, que acude a urgencias con dolor epigástrico intenso de 12 h de evolución irradiado en cinturón, sin otra sintomatología asociada. En la exploración física destaca un abdomen doloroso, distendido y sin ruidos hidroaéreos, y en la analítica de urgencias destaca hemoglobina de 16 g/dl; leucocitosis de $13 \times 10^9/l$; recuento de plaquetas de $224 \times 10^9/l$; creatinina de 1,1 mg/dl; bilirrubina total de 0,7 mg/dl; aspartato-aminotransferasa de 26 U/l; alanina-aminotransferasa de 27 U/l; fosfatasa alcalina de 62 U/l; gammaglutamil transpeptidasa de 132 U/l; lactatodeshidrogenasa (LDH) de 297 U/l; amilasa pancreática de 616 U/l, y lipasa de 778 U/l. Las radiografías de tórax y abdomen así como el electrocardiograma fueron normales. El paciente ingresa en nuestro servicio con el diagnóstico de pancreatitis aguda de probable etiología alcohólica. A las 48 h del ingreso, el paciente presenta un deterioro importante del estado general, con somnolencia y fiebre: en la analítica se encuentra insuficiencia renal (creatinina de 3,7 mg/dl), anemia (hemoglobina de 11 gr/dl), trombocitopenia (recuento de plaquetas de $28 \times 10^9/l$) y aumento de LDH (3.200 U/l), por lo que se solicita un frotis de sangre periférica urgente, en el que se encuentran numerosos esquistocitos. Se diagnostica al paciente de PTT y se inicia tratamiento con plasmaféresis. A las pocas horas, el

paciente ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por deterioro del grado de consciencia y agitación en posible relación con encefalopatía asociada a la microangiopatía trombótica y a la privación alcohólica; el paciente requiere sedación e intubación orotraqueal. Durante su estancia en nuestro centro se realiza una tomografía computarizada abdominal, en la que se detecta una pancreatitis con índice de gravedad 4 de Balthazar. Como datos analíticos de interés, en el estudio de su proceso destaca, desde el punto de vista inmunológico, lo siguiente: C3 de 95,7 mg/dl (rango normal: 91 a 190), C4 de 14,7 mg/dl (rango normal: 18 a 56), factor B del complemento de 32,8 mg/dl, anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos antiácido desoxirribonucleico nativo de 1 U/ml, electroforesis y cifras de inmunoglobulinas normales, inmunocomplejos circulantes de 3,09 µg/ml y prueba de Coombs directa e indirecta negativas. Las serologías del virus de la hepatitis C, el virus de la hepatitis B y el virus de la inmunodeficiencia humana así como el estudio lipídico fueron negativos. Durante su estancia en la UCI se realizan 5 sesiones de plasmaféresis y se inicia tratamiento médico con esteroides, con rápida mejoría del cuadro del paciente, por lo que éste puede extubarse a los 2 días y se traslada al Servicio de Aparato Digestivo con normalización de las cifras de plaquetas y de hemoglobina, aunque persiste un leve deterioro de función renal residual (creatinina de 1,5). Se dio de alta al paciente 16 días después de su llegada a urgencias. En revisiones posteriores en consulta permanece asintomático y se observa la normalización de su función renal.

Discusión

Moschcowitz¹ describió la PTT por primera vez en 1924. Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia anual en Estados Unidos de entre 4 y 11 casos por millón de habitantes³. Se define como un síndrome que engloba anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, con o sin alteraciones neurológicas o renales, que se produce en adultos sin otra causa aparente si es idiopática o de forma secundaria a otros trastornos (inmunológicos, neoplásicos, etc.). Se diferencia del síndrome hemolítico urémico (SHU) en que éste se da sobre todo en niños con diarrea asociada a *Escherichia coli* O157:H7 y que es poco frecuente que asocie manifestaciones neurológicas. La importancia de diferenciar estos 2 cuadros no es patogénica, sino pronóstica y terapéutica, ya que en el SHU aproximadamente un 90% de los pacientes pueden sobrevivir sin plasmaféresis, mientras que la PTT tiene una mortalidad sin tratamiento cercana al 100%, asociada a infartos cerebrales,

de miocardio y a insuficiencia renal². La patogenia de la PTT no está clara, pero se ha asociado en un 30% de los casos a la deficiencia grave (congénita o adquirida) de ADAMTS 13^{3,4}, una proteasa que escinde los multímeros de factor Von Willebrand, por lo que su deficiencia se traduce en la presencia en plasma de multímeros inusualmente grandes que tienen mayor afinidad para reaccionar con el receptor GP IIb/IIIa de las plaquetas y formar trombos. Se cree que la PTT secundaria se debe a que sus agentes causales (embarazo, infecciones, neoplasias, etc.) producen un daño endotelial que determina una alteración en la síntesis y un procesamiento del factor Von Willebrand². El diagnóstico de la PTT no es siempre fácil por la variabilidad en su forma de presentación y la falta de criterios específicos, dado que la hemólisis microangiopática y la trombocitopenia pueden presentarse también en otros trastornos pero, debido a la importancia de iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, éstos son suficientes para establecer el diagnóstico². Los síntomas más comunes inicialmente son astenia, dolor abdominal y vómitos. La mitad de los pacientes tienen sintomatología neurológica grave. La fiebre es poco común y su presencia debe hacer sospechar la presencia de un agente infeccioso. Analíticamente destacan anemia, trombocitopenia, esquistocitos en frotis, aumento de LDH y bilirrubina indirecta con prueba de Coombs directa negativa, y en un tercio de los pacientes se eleva la creatinina³.

Aunque aproximadamente en un 2% de los pacientes con PTT se desarrolla una inflamación pancreática⁴, la PTT secundaria a una pancreatitis aguda es un hecho muy infrecuente. La PTT en el curso de una pancreatitis se desarrolla principalmente entre las primeras 48 y 72 h tras el inicio de los síntomas, sin asociación a la etiología del proceso pancreático. Hay casos descritos de recaídas^{4,5} en episodios sucesivos de pancreatitis recurrentes. Dado que hay pocos casos descritos en la literatura médica, se sabe poco acerca de la etiopatogenia de la asociación entre las 2 enfermedades. Se manejan esencialmente 2 hipótesis: una de éstas postula el daño endotelial por la acción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral α , interleucina-1, factor activador plaquetario, etc.), que además estimulan la liberación celular de multímeros grandes de factor Von Willebrand, y la otra indica que las proteasas pancreáticas liberadas al torrente circulatorio modifican el factor Von Willebrand circulante, lo que produce agregación plaquetaria (una forma adquirida de deficiencia de ADAMTS 13)⁴⁻⁷.

Pese a ser un cuadro infrecuente, es muy importante tenerlo en cuenta en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal en pacientes con pancreatitis aguda, ya que es un proceso que sin tratamiento alcanza una mortalidad cercana al 90% y un diagnóstico precoz permite el inicio temprano de la plasmaféresis, que cambia radicalmente el pronóstico del paciente, con una supervivencia en torno a entre el 80 y el 90%. La plasmaféresis es el único tratamiento de la PTT que ha demostrado eficacia en

un ensayo aleatorizado⁸, a un ritmo de recambio plasmático diario de uno a 1,5 veces el volumen plasmático del paciente hasta que el recuento plaquetario sea normal durante 2 días consecutivos. Es recomendable la infusión de plasma como tratamiento a 30 ml/kg el primer día y a 15 ml/kg/día los días siguientes hasta que la plasmaféresis esté disponible. La transfusión de plaquetas está contraindicada⁵, a no ser que se produzca una hemorragia grave, porque puede favorecer la aparición de fenómenos trombóticos. En casos recidivantes, en pacientes que no responden o en casos idiopáticos, es recomendable el tratamiento esteroideo o inmunosupresor, aunque estos datos no se basan en ensayos controlados^{2,6}; en refractarios puede ser de utilidad el tratamiento con rituximab⁹. Se considera que se ha conseguido la remisión cuando el recuento plaquetario se mantiene estable pasados 30 días del fin de la plasmaféresis.

Bibliografía

1. Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: A hitherto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc.* 1924;24:21-2.
2. Knöbl P, Rintelen C, Kornek G, et al. Plasma exchange for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1997;23:44-50.
3. James M, George MO. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2006;354:1927-35.
4. Swisher K, Doan J, Vesely S, et al. Pancreatitis preceding acute episodes of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: Report of five patients with a systematic review of published reports. *Haematologica.* 2007;92:936-43.
5. Jayant A, Talwalkar MD, Talwalkar JA, Ruymann FW, Marcoux P, Farraye FA. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura as a complication of acute relapsing pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2002;47:1096-9.
6. Sinha A, Rai R. Haemolytic uraemic syndrome following acute pancreatitis. *J Pancreas.* 2005;6:365-8.
7. Boyer A, Chadda K, Salah A. Thrombotic microangiopathy: An atypical cause of acute renal failure in patients with acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 2004;30:1235-8.
8. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Eng J Med.* 1991;325:393-7.
9. Evan Sadler J. Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2008;112:11-8.

María Senosiáin Labiano*, Jose María Alberdi Alonso y Paola Marissa Lastra Andrade

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: calasonqo@yahoo.es
(M. Senosiáin Labiano)