

Microangiopatía trombótica como complicación de una pancreatitis aguda

Thrombotic microangiopathy as a complication of acute pancreatitis

Microangiopatía trombótica como complicação da pancreatite aguda

Bruno Scarlatto¹, Sofía Kohn², William Manzanares³

Resumen

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica poco frecuente, que se caracteriza por anemia hemolítica y plaquetopenia, con una elevada morbimortalidad. Su forma más frecuente es la PTT inmune, también denominada adquirida, provocada por la deficiencia de la enzima *disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13* (ADAMTS13) secundaria a la presencia en plasma de autoanticuerpos. Presentamos el caso de un paciente con diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) complicada con PTT, asociación de presentación excepcional en la práctica clínica.

Palabras clave: Pancreatitis aguda
Púrpura trombocitopénica trombótica

Key words: Acute pancreatitis
Thrombotic thrombocytopenic purpura

Introducción

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una microangiopatía trombótica caracterizada por anemia hemolítica y plaquetopenia, secundaria a la deficiencia adquirida en la actividad de la proteasa ADAMTS13^(1,2), y presenta una incidencia acumulada de tres casos por millón y por año⁽³⁾. En la literatura se menciona que hasta un 2% de los pacientes con PTT desarrolla pancreatitis aguda (PA), en tanto que la PTT secundaria a una PA es aún menos frecuente⁽⁴⁾.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 29 años, sin antecedentes patológicos a destacar. Consulta por un cuadro de dolor epigástrico y vómitos de 5 días de evolución. Al exa-

men físico se destaca paciente lúcido, ictericia universal de piel y mucosas, abdomen doloroso, distendido, sin elementos de irritación peritoneal. De los exámenes de laboratorio en el Servicio de Urgencia se destaca: hemoglobina (Hb): 14 g/dL, hematocrito (Hto): 40,5%, leucocitos: 10.300 mm³, plaquetas: 232.000 mm³, creatinina: 0,74 mg/dL, bilirrubina total (BT): 6,05 mg/dL, bilirrubina indirecta: 4,64 mg/dL, alanina-amino-transferasa: 187 U/l, aspartato-aminotransferasa 75 U/l, fosfatasa alcalina: 126 U/l, gammaglutamil transpeptidasa de 131 U/l, lactatodeshidrogenasa (LDH): 203 U/l, amilasa pancreática: 1469 U/l, triglicéridos: 138 mg/dl, proteína C reactiva (PCR): 14 mg/l y procalcitonina: 0,30 ng/ml. Tomografía (TC) de abdomen con contraste (figura 1) muestra un páncreas edematoso,

1. Médico Intensivista. Asistente de la Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR. Médico de staff Unidad de Medicina Intensiva de MUCAM. Montevideo Uruguay.

2. Residente de Medicina Intensiva de la Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR.

3. Médico Intensivista. Profesor Titular de la Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, UDELAR. Director de la Unidad de Medicina Intensiva de MUCAM. Montevideo Uruguay.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses, y contar con el consentimiento informado del paciente para extraer los datos y su publicación

Correspondencia: Dr. Bruno Scarlatto. Correo electrónico: bscarlatto@gmail.com

Recibido: 5/8/2022

Aprobado: 26/9/2022

Tabla 1 Evolución de parámetros de laboratorio en relación al recambio plasmático.

	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	Plaquetas (mm ³)	BT (mg/dl)	BI (mg/dl)
Recambio plasmático 1	14	40,5	40.000	5,92	3,09
Recambio plasmático 2	9,8	30,2	38.000	6,13	3,85
Recambio plasmático 3	8,4	24	83.000	4,3	2,6
Recambio plasmático 4	8,6	24,8	125.000	3,2	2,1
Recambio plasmático 5	9	27	187.000	2,2	1,7

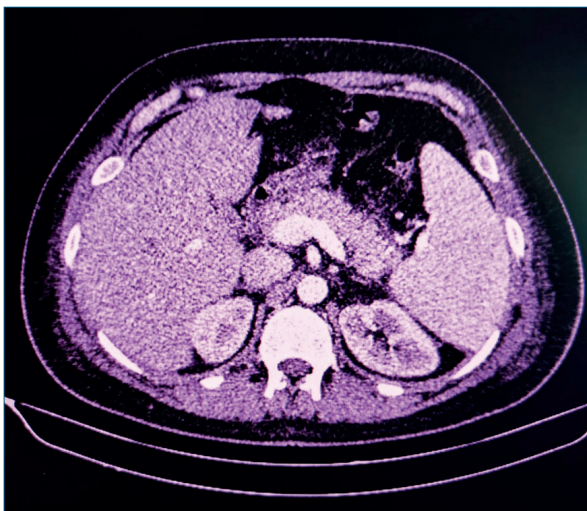


Figura 1. Tomografía de abdomen con contraste intravenoso. Páncreas aumentado de tamaño en toda su extensión sin áreas de necrosis. Alteración de la grasa peripancreática.

con realce homogéneo sin áreas de necrosis. Líquido peripancreático que se extiende a las fascias pararenales anteriores y a la curvatura gástrica; leve dilatación de la vía biliar intrahepática con un colédoco de 8 mm sin obstrucción. Ingresa a sala de cuidados moderados con diagnóstico de PA Balthazar C con un índice de severidad tomográfico (IST) de 2. A las 48 horas se constata paciente febril con 38,4°C axilar, destacándose de la analítica la presencia de anemia con Hb 9,8 g/dl y Hto 26,8%; plaquetopenia de 40.000/mm³, aumento de LDH: 1.611 U/l, ictericia con BT de 5,92 mg/dl a predominio de la bilirrubina indirecta: 3,09 mg/dl; injuria renal aguda con creatinina plasmática de 1,31 mg/dl. La lámina periférica destaca la presencia de 20% de esquistocitos. En este momento de la evolución se realiza diagnóstico de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), solicitándose su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para valoración conjunta con intensivista, médico hematólogo y especialista en hemoterapia y medicina transfusional, ante la necesidad de implementar una terapia de recambio plasmático. Al

ingreso a UCI el paciente se mantiene con estabilidad hemodinámica y respiratoria. Al trastorno hepático y hematológico se asocia una injuria renal aguda KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) I, con máximo valor de creatinina de 1,5 mg/dl con diuresis conservada. Dosificación del complemento C3 de 98,3 mg/dl (rango normal de 91 a 190 mg/dl), hipocomplementemia C4 de 16,7 mg/dl (rango normal de 18 a 56 mg/dl), anticuerpos antinucleares negativos y anticuerpos antiácido desoxirribonucleico nativo negativos, inmunocomplejos circulantes negativos, y prueba de Coombs directa e indirecta negativas. Serología para virus hepatitis B, C, VDRL, enfermedad de Chagas y virus de la inmunodeficiencia humana negativos. Durante su estancia en UCI se realizaron 5 sesiones de recambio plasmático terapéutico y prednisona 1 mg/kg/día, con una franca mejoría del cuadro clínico con normalización de la función renal y del recuento plaquetario alcanzando un valor de 187,000 /mm³. (figuras 2 y 3, tabla 1).

En suma, presentamos un paciente con PTT como complicación sistémica de una pancreatitis aguda Balthazar C, IST 2, lo que debe ser considerado como una verdadera emergencia médica que obliga a implementar una estrategia terapéutica específica multidisciplinaria, donde cobra especial jerarquía el recambio plasmático.

Discusión

La PTT es un síndrome caracterizado por anemia hemolítica y trombocitopenia, secundaria al déficit de la proteasa ADAMST13, lo cual determina la aparición de grandes multímeros plasmáticos del factor de von Willebrand y por lo tanto la agregación plaquetaria en la microcirculación lo cual es una reconocida causa de DOM. Dentro de los cuadros de PTT existe una forma inmune que está mediada por autoanticuerpos contra ADAMST13 denominada PTT inmune, que de forma característica debuta entre la cuarta y quinta década de la vida. Por otro lado, existe una forma hereditaria debida a la presencia de variantes patogénicas del gen que codifica la ADAMST13, es una forma muy poco frecuente, menos de 5%⁽³⁾. Es importante destacar que el PTT constituye una emergencia médica, con una elevada mortalidad de no implementarse el inicio inmediato

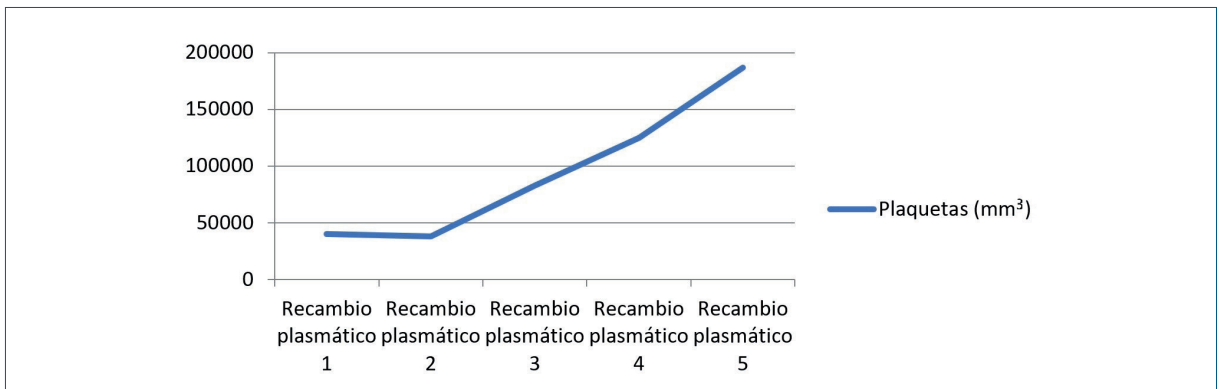


Figura 2. Evolución del recuento plaquetario en relación al recambio plasmático.

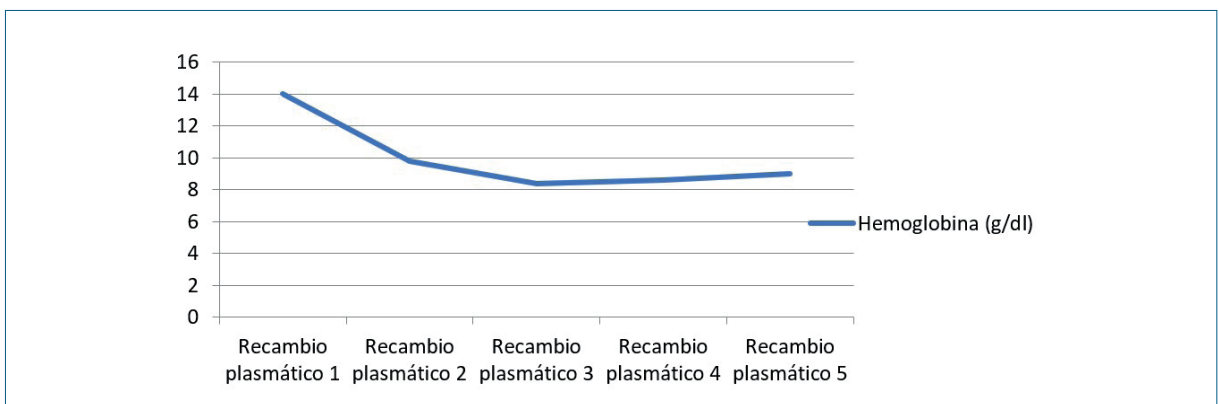


Figura 3. Evolución de la hemoglobina en relación al recambio plasmático.

de recambio plasmático. Dicha terapéutica se asocia a una tasa de sobrevida mayor al 90%⁽¹⁻⁴⁾.

La PTT puede determinar lesión pancreática por trombosis microvascular e isquemia. Del mismo modo, la intensa respuesta inflamatoria determinada por la PA puede desencadenar episodios de PTT⁽⁶⁾, lo que puede deberse a la activación del complemento y liberación de multímeros del factor de von Willebrand a nivel endotelial con consumo de ADAMST13, lo que lleva a un déficit relativo del mismo⁽⁷⁾.

En la serie de casos y revisión de la literatura más grande reportada hasta el momento, con un total de 21 pacientes, en todos los casos la PA precedió la aparición de signos clínicos y de laboratorio de PTT con una mediana de 3 días, y en 17 pacientes se identificó una clara etiología de la PA predominando la causa alcohólica y litiasica en ese orden⁽⁸⁾. Recientemente se han publicado nuevos casos de PTT diagnosticada en la evolución de una PA⁽⁷⁻¹⁰⁾, en estos la evidencia clínica y de laboratorio de PTT apareció al día 4 del diagnóstico de PA, realizándose recambio plasmático terapéutico de forma precoz con buena evolución y remisión de la DOM⁽⁹⁾.

Con relación al cuadro clínico de la PTT en la PA, una característica distintiva es la naturaleza proteiforme

de las formas de presentación. Son síntomas y signos frecuentes de esta asociación la presencia de hemorragias, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y convulsiones, entre otros⁽¹¹⁾.

El presente caso clínico presentó un curso evolutivo bifásico: una primera fase caracterizada por la PA, y una segunda fase a partir del día 5 donde desarrolla la microangiopatía trombótica. El diagnóstico del PTT inmune se establece mediante la medición de la actividad de ADAMST13 <10% y la presencia de autoanticuerpos. Sin embargo, en la práctica clínica estos exámenes de laboratorio no están disponibles de forma inmediata, por lo que en presencia de una alta sospecha clínica (anemia hemolítica, LDH aumentada, trombocitopenia, esquistocitos en lámina periférica y prueba de Coombs negativa) el inicio inmediato de la técnica de recambio plasmático está formalmente indicado, de acuerdo con el score PLASMIC⁽¹²⁾.

En virtud de lo expuesto, el ingreso a UCI y el inicio precoz de recambio plasmático y de glucocorticoides son la piedra angular del tratamiento del PTT. Destacamos la importancia del abordaje multidisciplinaria de estos pacientes, en conjunto con intensivista, hematólogo y especialista en hemoterapia y medicina transfusional⁽¹³⁾.

En el presente caso clínico se realizaron cinco sesiones de recambio plasmático, suspendiéndose el procedimiento al obtener un recuento plaquetario de $187.000/\text{mm}^3$, y presentando al alta de UCI un recuento de $217.000/\text{mm}^3$. La American Society of Apheresis (ASFA) recomienda discontinuar la plasmaféresis cuando se superan las $150.000/\text{mm}^3$ plaquetas durante al menos dos días consecutivos⁽¹⁴⁾, esta es la conducta más aceptada en nuestro medio. Sin embargo, otros autores recomiendan continuar con la técnica hasta obtener un recuento plaquetario normal durante al menos 72 horas. El recambio plasmático terapéutico, guiado por especialista en hemoterapia y medicina transfusional, es una técnica que consiste en la extracción de plasma mediante aféresis y su reemplazo, de preferencia con plasma fresco congelado procedente de donante único. Se recomienda un volumen de recambio de aproximadamente $40 \text{ ml/kg}^{(14)}$. Mediante la aplicación de esta técnica, es posible la eliminación de los autoanticuerpos que inhiben la actividad de la proteasa ADAMTS13, así como de los multímeros del factor de Von Willebrand con lo cual se evita el fenómeno de microtrombosis y la evolución a DOM⁽¹¹⁾.

El inicio de terapia corticoidea en conjunto con el recambio plasmático es otro pilar en el tratamiento del PTT. Se cree que los corticoides reducen la producción de los autoanticuerpos contra la proteasa ADAMTS13 y se asocia a una reducción de las citoquinas inflamatorias⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Existe evidencia limitada con respecto a la dosis recomendada de glucocorticoides y su vía de administración, algunos autores la establecen en función de la severidad clínica⁽¹⁹⁾. En nuestro medio, solemos iniciar con prednisona a dosis de 1 mg/kg/día , como en nuestro caso clínico.

Por otra parte, existe evidencia que apoya el uso de rituximab, anticuerpo monoclonal, en la etapa aguda de la PTT adquirida sumado al recambio plasmático y corticoides⁽²⁰⁾. Esta terapia se ha asociado con una menor tasa de recaídas y menor mortalidad en el seguimiento hasta 4 años comparado con pacientes que recibieron tratamiento convencional⁽²¹⁾.

Summary

Thrombotic thrombocytopenic purpura is rather an unusual thrombotic microangiopathy characterized by hemolytic anemia and plateletopenia which results in high morbimortality rates. The most frequent form of this disease is immune thrombotic thrombocytopenic purpura, also known as acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, which is caused by enzyme deficiency disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13 (ADAMTS13) that is secondary to antibodies in plasma. The study presents the case of a patient with a diagnosis of acute pancreatitis with a rare

complication of thrombotic thrombocytopenic purpura which is exceptional in the clinical practice.

Resumo

A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma microangiopatía trombótica rara, caracterizada por anemia hemolítica e trombocitopenia, com alta morbimortalidade. Sua forma mais comum é a TTP imune, também conhecida como adquirida, que é causada pela deficiência da enzima ADAMTS13 (em inglês A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13) secundária à presença de autoanticorpos no plasma. Apresentamos o caso de um paciente com diagnóstico de pancreatite aguda (PA) complicada por PTT, associação com apresentação excepcional na prática clínica.

Bibliografía

1. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371(19):1847-8. doi: 10.1056/NEJMc1410951.
2. Matsumoto M, Fujimura Y, Wada H, Kokame K, Miyakawa Y, Ueda Y, et al. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol* 2017; 106(1):3-15. doi: 10.1007/s12185-017-2264-7.
3. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired Adamts13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(10):1676-82. doi: 10.1002/pbc.24612.
4. Swisher KK, Doan JT, Vesely SK, Kwaan HC, Kim B, Lämmle B, 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(7):936-43. doi: 10.3324/haematol.10963.
5. Knöbl P, Rintelen C, Kornek G, Wiltschke C, Kalhs P, I Schwarzinger I, et al. Plasma exchange for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1997; 23(1):44-50. doi: 10.1007/s001340050289.
6. Bergmann IP, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Peter HJ, Schiemann U. Acute pancreatitis and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Med Res* 2008; 13(10):481-2.
7. Shah J, Mandavdhare HS, Birda CL, Dutta U, Sharma V. Thrombotic thrombocytopenic purpura: A rare complication of acute pancreatitis. *JGH Open* 2019; 3(5):435-7. doi: 10.1002/jgh3.12156.
8. Swisher K, Doan J, Vesely S, Kwaan H, Kim B, Lämmle B, 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(7):936-43. doi: 10.3324/haematol.10963.
9. Hill K, Moorman D, Mack J, Gonsalves C, Khalife R. A case of acute pancreatitis-induced microangiopathic hemolytic

- anemia with thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 49(1):159-63. doi: 10.1007/s11239-019-01946-2.
10. Adragão F, Nabais I, Reis R, Pereira B, Ramos A. Acute pancreatitis as a trigger for thrombotic microangiopathy: a case report. *Cureus* 2021; 13(12):e20103. doi: 10.7759/cureus.20103.
 11. Page E, Kremer Hovinga J, Terrell D, Vesely S, George J. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features, and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv* 2017; 1(10):590-600. doi: 10.1182/bloodadvances.2017005124.
 12. Bendapudi P, Hurwitz S, Fry A, Marques M, Waldo S, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLAS-MIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; 4(4):e157-64. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30026-1.
 13. Insagaray J, Lemos F, Rodríguez Grecco I, Menyóu A, Barindelli P, Rivas G, et al. Hemaféresis terapéutica: actividad realizada en el período 2008-2012. *Rev Méd Urug* 2014; 30(4):255-60.
 14. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun R, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3):171-354. doi: 10.1002/jca.21705.
 15. Rock G, Shumak K, Buskard N, Blanchette V, Kelton J, Nair R, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325(6):393-7. doi: 10.1056/NEJM199108083250604.
 16. Zheng X, Vesely S, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; 18(10):2496-502. doi: 10.1111/jth.15010.
 17. Mingot Castellano M, Pascual Izquierdo C, González A, Viejo Llorente A, Valcarcel Ferreiras D, Sebastián E, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Med Clin (Barc)* 2022; 158(12):630.e1-14. doi: 10.1016/j.medcli.2021.03.040.
 18. Zheng X, Vesely S, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2020; 18(10):2486-95. doi: 10.1111/jth.15006.
 19. George J. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: 2010. *Blood* 2010; 116(20):4060-9. doi: 10.1182/blood-2010-07-271445.
 20. Lim W, Vesely S, George J. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2015; 125(10):1526-31. doi: 10.1182/blood-2014-10-559211.
 21. Owattanapanich W, Wongprasert C, Rotchanapanya W, Owattanapanich N, Ruchutrakool T. Comparison of the Long-Term Remission of Rituximab and Conventional Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25:1076029618825309. doi: 10.1177/1076029618825309.