



FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

**SÍNDROME PPP
(PANCREATITIS, POLIARTRITIS Y
PANICULITIS): REPORTE DE UN CASO
Y REVISIÓN DE LA LITERATURA**

AUTOR: María Casado Zamarro

TUTOR: Miguel Martín Asenjo

Trabajo de Fin de Grado

Curso: 2022-2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. CASO CLÍNICO	4
3.1 EXPLORACIÓN FÍSICA	4
3.2 ESTUDIOS DE APOYO DIAGNÓSTICO Y RESULTADOS	6
3.2.1 <i>Analítica al ingreso</i>	6
3.2.2 <i>Inmunología</i>	6
3.2.3 <i>Microbiología</i>	6
3.2.4 <i>TAC abdominal</i>	6
3.2.5 <i>Estudios de anatomía patológica</i>	7
3.2.6 <i>RM extremidad inferior</i>	7
3.3 EVOLUCIÓN	8
4. MATERIAL Y MÉTODOS	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
5.1 EPIDEMIOLOGÍA	11
5.2 ETIOLOGÍA	11
5.3 CLÍNICA	13
5.4 DIAGNÓSTICO	14
5.4.1 <i>Analítica de sangre</i>	14
5.4.2 <i>Biopsia subcutánea</i>	15
5.4.3 <i>TAC abdominal</i>	15
5.4.4 <i>Artrocentesis</i>	16
5.4.5 <i>Radiografía simple y RM ósea</i>	16
5.5 TRATAMIENTO	17
6. CONCLUSIÓN	17
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN

Introducción: el síndrome PPP es una enfermedad compuesta por la tríada de pancreatitis, poliartritis y paniculitis. Se trata de un síndrome raro que aparece a causa de la liberación de enzimas pancreáticas al torrente sanguíneo, y su posterior acción lipolítica en tejidos a distancia como el tejido subcutáneo, el tejido adiposo periarticular y la médula ósea.

Objetivo: recopilar información acerca de la epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento del síndrome PPP y contrastarla con un caso clínico del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Material y métodos: se realiza una revisión bibliográfica sobre el síndrome PPP y se seleccionan 20 artículos publicados en Pubmed y Medline.

Resultados y discusión: encontramos similitudes entre la información recogida y nuestro caso en cuanto a la presencia de trombosis venosas peripancreáticas en el debut clínico, hecho que podría apoyar la hipótesis propuesta por varios autores que defiende la existencia microfístulas pancreato-venosas como causa del síndrome. También coincidimos en la presentación clínica del síndrome y su distribución acra, hecho que apoya la principal teoría fisiopatológica, y en la importancia de la biopsia subcutánea en el diagnóstico, y del manejo de la enfermedad pancreática de base en el tratamiento.

Conclusión: el síndrome PPP es una entidad infrecuente, que aparece con mayor frecuencia en varones con hábito enólico, en la cual es imprescindible el estudio histológico de las lesiones subcutáneas para diagnosticar y tratar de manera precoz enfermedades pancreáticas inicialmente paucisintomáticas, pero potencialmente mortales.

Palabras clave: “pancreatic paniculitis”, “pancreatitis and polyarthritis”, “pancreatitis and paniculitis” y “PPP syndrome”.

2. INTRODUCCIÓN

El Síndrome PPP (pancreatitis, paniculitis y poliartritis) es una entidad poco conocida, resultado de la liberación de enzimas pancreáticas al torrente sanguíneo. (1) (2) (3) (4) (5) (6)

Se ha documentado su aparición principalmente en el contexto de pancreatitis aguda, crónica y adenocarcinoma de páncreas. (3) (4) (7) (8) (9)

Aunque la hipótesis más aceptada refiere que esta patología aparece como consecuencia de la liberación de enzimas pancreáticas al torrente circulatorio y su consiguiente actuación en tejidos a distancia (afectando especialmente al tejido subcutáneo, el tejido periarticular y la médula ósea), (4) (5) (8) existe otra hipótesis que plantea la posible síntesis de lipasa de manera local en el tejido adiposo que conduce a la liberación de ácidos grasos. Se ha demostrado in vitro que elevadas concentraciones de ácidos grasos pueden inducir la liberación de citoquinas inflamatorias por parte de los fibroblastos sinoviales y los condrocitos humanos. (10)

A pesar de no conocerse con exactitud la etiopatogenia de este síndrome, distintos autores coinciden en que en estos pacientes existen niveles séricos muy altos de lipasa pancreática, que no en todos los casos se ha visto acompañada de una elevación de otras enzimas como la amilasa o la tripsina, pareciendo, por tanto, su papel, secundario. (8) (10) (11) (12) (13) Langenhan et al. (9), sin embargo; defiende la importancia de la tripsina, que aumentaría la permeabilidad vascular, favoreciendo así la difusión del resto de enzimas pancreáticas al tejido subcutáneo en zonas de mayor presión sanguínea, como las extremidades inferiores.

Se trata de una entidad infrecuente, que afecta a menos del 2% de toda la patología pancreática, por lo que los casos publicados en la literatura son excepcionales. Revisando la bibliografía médica (Medline, pubmed palabras clave Pancreatic paniculitis, pancreatitis, polyarthrititis and PPP syndrome) encontramos escasas referencias acerca de este síndrome. Por ello el objetivo de este tema es realizar una revisión bibliográfica de esta patología a partir de un caso clínico diagnosticado en el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

3. CASO CLÍNICO

Varón de 58 años independiente para las actividades de la vida diaria, sin alergias medicamentosas conocidas, que presenta antecedentes de dislipemia, hipertensión arterial (HTA), infarto cerebral en territorio parcial de la arteria cerebral media derecha (de posible mecanismo embólico) en julio de 2013, primer episodio de crisis convulsiva en 2022 y válvula aórtica bicúspide por fusión del velo coronario izquierdo siendo el derecho funcionalmente normal, con FEVI conservada. Es bebedor de 15 UBA diario, y fumador de 10 cigarrillos/día.

Se encuentra en tratamiento con omeprazol de 20 mg, levetiracetam de 500 mg/12h y AAS de 300 mg.

Consulta por cuadro de poliartralgias de 10 días de evolución que ha empeorado durante los últimos 4 días impidiendo la movilización y deambulación. Presenta una importante rigidez de codos, muñecas e interfalángicas proximales. No es posible la incorporación del paciente desde la cama, y se encuentra limitada la elevación de las extremidades superiores.

Por otro lado, se observa la aparición de lesiones cutáneas nodulares eritematosas en las extremidades inferiores, que resultan dolorosas a la palpación.

Refiere una pérdida de peso de hasta 5 kg. Niega cefalea, palpitaciones, claudicación mandibular y aftas bucales o genitales. No existe dolor abdominal, cambios en el ritmo intestinal ni otra clínica acompañante.

3.1 EXPLORACIÓN FÍSICA

- Auscultación cardíaca: rítmico, sin soplos.
- Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado.
- Exploración abdominal: ruidos hidroaéreos conservados. Blando, no doloroso a la palpación profunda. No existen signos de irritación peritoneal (Blumberg y Murphy negativos). No se palpan masas ni megalias.
- Extremidades inferiores: se observan edemas y un aumento de temperatura en pies y rodillas, especialmente en la extremidad inferior derecha, con limitación de la movilidad. Se visualizan lesiones cutáneas que se inician en los pies y ascienden hasta los muslos, de color rojo oscuro, induradas, y dolorosas a la palpación. No hay signos de sospecha de trombosis venosa profunda.



Ilustración 1. Nódulos subcutáneos eritematosos en extremidades inferiores.

- Extremidades superiores: se percibe un aumento de la temperatura en los codos y las muñecas, acompañada de edemas, de mayor intensidad en la extremidad superior derecha, con limitación de la movilidad. Se observan lesiones cutáneas en la muñeca derecha de color rojo oscuro, induradas y dolorosas.



Ilustración 2. Zona eritematosa, edematosa e indurada en antebrazo derecho.

3.2 ESTUDIOS DE APOYO DIAGNÓSTICO Y RESULTADOS

3.2.1 Analítica al ingreso

- Hemograma: leucocitos 15.360 (N 82%), serie roja y plaquetaria normales.
- Coagulación: INR 1.44, IP 58%, TTPA 23.6 seg.
- Bioquímica: sodio 133 mmol/l, glucosa 152 mg/dl, GOT 82 U/L, GPT 65 U/L, LDH 560 U/L, lipasa 30021 U/L, PCR 195.53 mg/l. Potasio, creatinina, bilirrubina total y procalcitonina normales.
- Sistemático de orina: pH 5, leucocitos +, proteínas ++, bilirrubina +.

Destacan por tanto una leucocitosis con neutrofilia, acompañada de una elevación de la proteína C reactiva como reactante de fase aguda, y una llamativa elevación de los niveles de lipasa, que es más de 100 veces superior a los valores normales (<200U/L).

3.2.2 Inmunología

- ANA 1/80 (citoplasmático reticular tipo mitocondrial), Ac anti AMA-M2 positivo fuerte.
- ANCA, FR, crioglobulinas, Ac anticardiolipina, Ac antiB2-GP1 y negativos.
- Complemento e inmunoglobulinas normales. IgG4 normal.

3.2.3 Microbiología

Las serologías de VHB, VHC, VHI, LUES fueron negativas.

3.2.4 TAC abdominal

Hígado de tamaño, contorno y densidad normales. Múltiples lesiones hipodensas que no realzan, compatibles con quistes de hasta 17 mm que probablemente corresponden a hamartomas biliares. Vesícula sin engrosamiento de la pared o imágenes de litiasis. No hay dilatación de la vía biliar. Páncreas de tamaño, contorno y densidad normales. No hay signos radiológicos de pancreatitis aguda.

Defecto de repleción compatible con trombo en la vena mesentérica superior y confluente esplenoportal que ocupa algo más del 50% de la luz. Trombosis casi completa de la vena esplénica en su tercio medio, permeable tanto en hilio esplénico como en la confluencia esplenoportal.

Bazo, glándulas suprarrenales, riñones y vejiga sin alteraciones significativas. No se observa líquido libre.

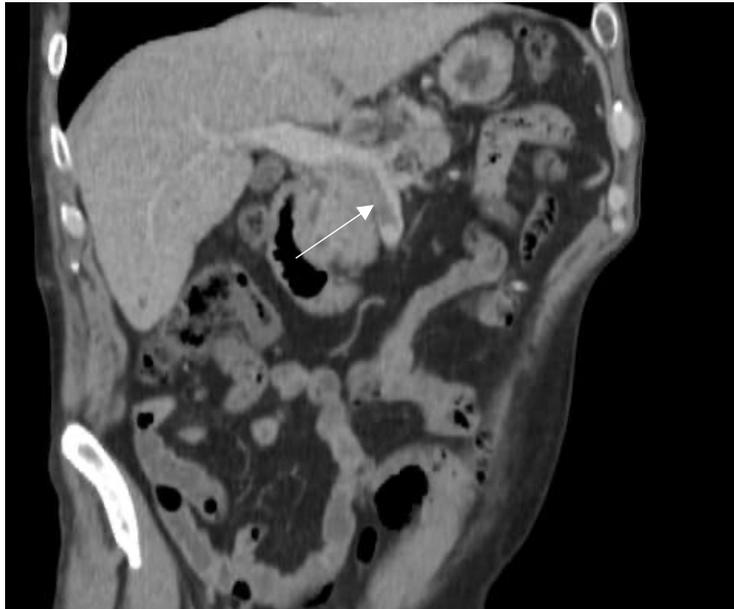


Ilustración 3. TC abdominal con contraste que muestra un defecto de repleción en la vena mesentérica superior y la confluencia esplenoportal compatible con una trombosis.

3.2.5 Estudios de anatomía patológica

- Biopsia subcutánea de rodilla y muslo izquierdo: paniculitis predominantemente lobulillar con extensa necrosis adipocitaria, concordante con **paniculitis pancreática**.
- Biopsia pancreática: acinos pancreáticos sin alteraciones histológicas relevantes.
- Líquido articular: todo el material remitido corresponde a necrosis celular junto con un denso infiltrado inflamatorio compuesto por neutrófilos y macrófagos. No se observan signos de malignidad.

3.2.6 RM extremidad inferior

Extensos infartos óseos a nivel de la zona visible de la epífisis y diáfisis tibial. También se observan infartos óseos más definidos morfológicamente a nivel del cóndilo femoral y rótula. Derrame articular abundante. Cambios inflamatorios en tejidos prerrotulianos. En el interior del músculo poplíteo se observan varias colecciones de pared hipercaptante, con difusión restringida compatibles con abscesos en evolución. También se observan imágenes compatibles con abscesos en el tejido celular subcutáneo del margen externo de la rodilla.

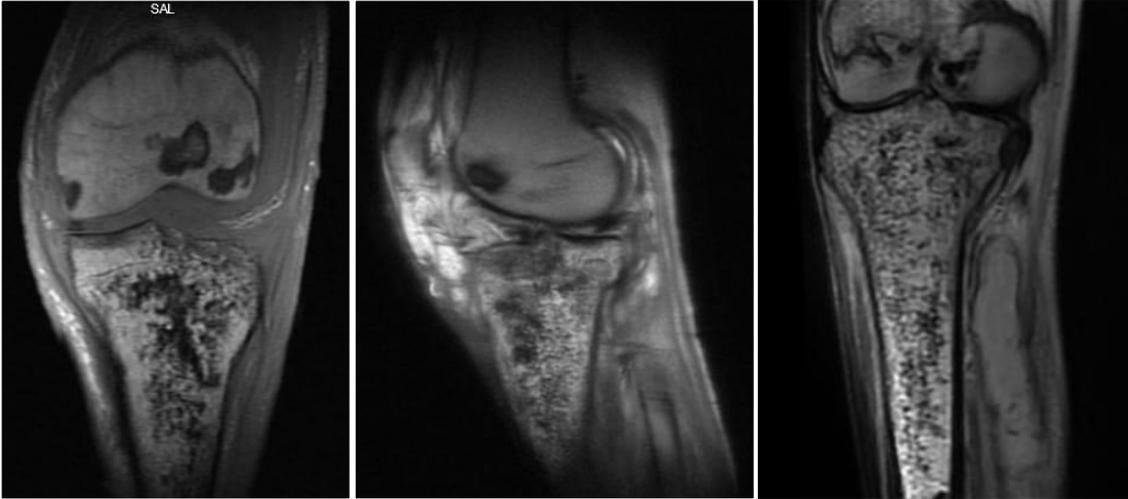


Ilustración 4. RM de la extremidad inferior derecha que muestra extensos infartos óseos en el cóndilo femoral y en la meseta y diáfisis tibiales, junto con signos de inflamación prerrotulianos y una colección peritibial.

3.3 EVOLUCIÓN

Paciente de 58 años que ingresa por paniculitis y con TAC abdominal normal. Ante la sospecha de una posible panarteritis nodosa, se toman biopsias y se comienza tratamiento con bolos de metilprednisolona (con mejoría analítica inicial, pero repunte posterior).

Los resultados de Anatomía Patológica concuerdan con una paniculitis pancreática, y, tras realizar un nuevo TAC abdominal, se objetiva una pancreatitis aguda.



Ilustración 5. TAC abdominal que muestra una imagen compatible con un absceso pancreático



Ilustración 6. TAC abdominal con contraste que muestra dos imágenes compatibles con abscesos pancreáticos

Posteriormente se realiza una endoscopia con toma de biopsias de la cabeza pancreática, que no muestra alteraciones. El paciente comienza a desarrollar múltiples abscesos de contenido graso periarticular, cuyo cultivo resulta negativo. Ante la sospecha de necrosis avascular, se realiza una gammagrafía ósea que lo confirma.

Los datos anteriormente expuestos, permiten el diagnóstico de un **Síndrome PPP**.

Se continuó con el tratamiento corticoideo sin mejoría, y se decidió iniciar nutrición parenteral. Posteriormente, semanas tras la suspensión de la corticoterapia se normalizaron los niveles de las enzimas pancreáticas. Sin embargo, persiste una imagen radiológica compatible con un absceso pancreático. Tras descartar una necrosis pancreática infectada mediante una PAAF, y tras consultar con Cirugía General y Radiología Intervencionista, se decide tratamiento conservador. Unas semanas después, se realiza una RMN abdominal en la que se confirma la desaparición de las lesiones pancreáticas y se visualiza paniculitis mesentérica con necrosis grasa. Se decide iniciar tratamiento con antiinflamatorios sin mejoría.

Durante el ingreso, se diagnostica una cirrosis biliar primaria, que se trata con ácido ursodesoxicólico, y, además, el paciente sufre complicaciones infecciosas: candiduria (que es tratada con fluconazol), infección por *C. Difficile* (tratada con vancomicina vía oral), bacteriemia por SARM (tratada con daptomicina y ceftarolina), bacteriemia por

bacilos gram negativos (tratada con meropenem) y artritis séptica en la rodilla izquierda por *S Aureus* (que se trató con vancomicina y drenaje).

Al alta, el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y con buen control del dolor; sin embargo, presenta úlceras a nivel del pie derecho y rodilla izquierda.

Se recomienda acudir a un centro de media estancia para tratamiento de rehabilitación intenso y curas de las lesiones.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: se realizó una revisión sistemática de los diferentes artículos publicados y revisiones acerca del síndrome PPP.

Estrategia de búsqueda: revisión narrativa y análisis de los estudios publicados en Pubmed y Medline sobre la etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento del síndrome PPP. Los términos de la búsqueda fueron “pancreatic paniculitis”, “pancreatitis and polyarthritis”, “pancreatitis and paniculitis” y “PPP syndrome”.

Criterios de inclusión y exclusión: se incluyeron todos los estudios publicados en los cuales se hace mención a la tríada del síndrome PPP. Se excluyen del estudio el resto de los estudios, bien porque las paniculitis no se asociaban con este síndrome o porque revisaba exclusivamente la afectación cutánea.

Extracción de datos: tras la búsqueda inicial se localizan 471 artículos, de los cuales se excluyen 451 dado que no cumplen los criterios de inclusión, principalmente porque no se relacionaban con el síndrome PPP. Finalmente se incluyeron, por tanto, 20 artículos.

Análisis de datos: la información analizada se estructuró en cinco subapartados: epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

En ocasiones, algunas enfermedades pancreáticas pueden acompañarse de síntomas extra-pancreáticos entre los cuales se incluyen la paniculitis pancreática y la poliartritis, conformándose así la tríada del síndrome PPP. Aparece con mayor frecuencia en varones (3) (4) (5) (6) (9) (13) (14) (15) de mediana edad. (6) (8) (9) (13) (15) (16)

Se estima que la paniculitis pancreática o necrosis grasa afecta aproximadamente a un 2-3% de los pacientes con enfermedad pancreática. (3) (4) (5) (9) (13) (15) (17) (16). Ocurre con mayor frecuencia en patologías pancreáticas en las que subyace la causa alcohólica, (3) (4) (5) (9) (13) (15) (17) como el caso que describimos. Se ha visto que en el 40% de los casos, las lesiones cutáneas preceden al resto de síntomas del síndrome, (3) (4) (12) (14), pudiendo adelantar el diagnóstico hasta 9 meses (4) motivo por el cual es de gran importancia sospechar esta entidad ante lesiones cutáneas que se acompañan de una elevación analítica de las enzimas pancreáticas.

De manera más excepcional, puede aparecer el tercer componente del síndrome: poliartritis por necrosis grasa intraósea. (4) (13) Las artralgias son el primer síntoma del síndrome en aproximadamente el 25% de los casos (9).

En el caso que describimos, tanto la paniculitis como la poliartritis precedieron al diagnóstico de la patología pancreática.

5.2 ETIOLOGÍA

Si bien este síndrome se ha visto asociado a enfermedades pancreáticas malignas (especialmente carcinoma de células acinares, y menos frecuentemente tumores neuroendocrinos) (12), es más frecuente su asociación a afectaciones pancreáticas benignas. (14)

En aproximadamente el 80% de los casos, bajo el síndrome PPP subyace como causa una de las tres siguientes patologías: (4) (8) (9)

- Pancreatitis aguda, especialmente en aquellas relacionadas con el abuso crónico de alcohol (3) (4) (6) (17). Segurado et al. (8) sin embargo, expone 12 casos, de los cuales 9 fueron secundarios a pancreatitis aguda, causada en 6 de los casos por litiasis biliar.

- Pancreatitis crónica.
- Carcinoma pancreático.

Se han descrito en la literatura otras causas menos frecuentes como los pseudoquistes (8,13) y las fistulas pancreáticas. (4)

La pancreatitis aguda es la patología pancreática que más frecuentemente se ha hallado en relación con este síndrome (8) (13), compartiendo, por tanto, su etiología.

Entre todas las causas de inflamación aguda pancreática, y, por tanto, de síndrome PPP distinguimos (18,19):

- Litiasis biliar: constituye la causa más frecuente de pancreatitis aguda (8); sin embargo, son solo un 2-5% de los pacientes con litiasis biliar asintomáticas los que desarrollan pancreatitis.
- Alcohol: se ha observado en consumidores crónicos de, al menos 50 gramos diarios durante 5 años, recogándose en algunas series un consumo necesario de mayor cuantía (60-100g de alcohol al día durante 10 años). No es causa de pancreatitis, por tanto, el consumo abusivo puntual.
- Hipertrigliceridemia, requiriéndose, al menos unas cifras de 500 mg/dl.
- Hipercalcemia.
- Obstrucción ampular no litiásica: los tumores pancreáticos periampulares pueden causar estasis de las secreciones pancreáticas, y, secundariamente, una pancreatitis aguda.
- Fármacos: se han relacionado con esta entidad medicamentos como la azatioprina, la mesalazina y el ácido valproico.
- Iatrógena: no son desdeñables los casos de pancreatitis aguda post-Colangiografía Pancreática Retrógrada (CPRE). En este sentido se recomienda la administración rectal de 100 mg de indometacina o diclofenaco en todos los pacientes salvo contraindicación, antes, durante o después de la técnica. En pacientes de alto riesgo, la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) recomienda la implantación temporal de un stent de plástico en el conducto pancreático para evitar esta complicación.
- Hereditario: por mutaciones que afectan a los genes CFTR, SPINK1, de herencia recesiva, relacionados con el control de la actividad de la tripsina. Se han descrito también otras mutaciones de herencia dominante en el gen PRSS1.

Estos casos de pancreatitis debutan típicamente a una edad menor, en jóvenes menores de 30 años, y asocian un riesgo mayor de complicaciones como diabetes y cáncer de páncreas entre otros.

- Autoinmune: se trata de una entidad rara que suele debutar como una ictericia obstructiva y masa pancreática, pero que, a diferencia de los tumores pancreáticos, tiene una respuesta excelente a glucocorticoides. Se distinguen 2 tipos: tipo 1 (formando parte del espectro de la enfermedad sistémica relacionada con IgG4, que afecta además a otros órganos como los riñones, las glándulas salivares y los pulmones) y tipo 2 (asociado en ocasiones a enfermedad inflamatoria intestinal, y, a diferencia de la anterior, sin elevación de IgG4).
- Causas raras: infecciosas, vasculares...

5.3 CLÍNICA

El acrónimo “PPP”, como adelantábamos previamente, se corresponde con los términos pancreatitis, paniculitis y poliartritis.

La clínica de la enfermedad pancreática puede ser muy diversa en función de la patología subyacente:

Es importante recalcar que aproximadamente en el 45,8% de los casos, la clínica abdominal se encuentra ausente en fases iniciales o incluso en todo el proceso (9) (13), como ocurre en el caso que describimos, y en algunos de los descritos en la literatura. (4) (6) (9) (15)

En pacientes que presentan clínica abdominal, los síntomas más frecuentes son dolor, náuseas, vómitos, y anorexia, especialmente en procesos malignos. (13) Además, aproximadamente la mitad de los casos presentan fiebre, independientemente de que el proceso pancreático sea agudo o crónico. (13)

Por otra parte, el segundo componente de la tríada es la paniculitis pancreática, también conocida como necrosis grasa subcutánea de tipo enzimático. Se trata de una manifestación cutánea poco común cuya clínica es indistinguible de la de otras paniculitis.

Se expresa clínicamente con la aparición de placas y nódulos eritematosos, calientes y dolorosos, que se localizan predominantemente en las extremidades inferiores (especialmente en la zona pretibial). (3) (4) (6) (8) (9) (13) (14) (15) (16) En casos de síndrome PPP por pancreatitis, los nódulos tienden a resolverse una vez desaparece el cuadro pancreático, dejando como consecuencia zonas hiperpigmentación. (4) (8) (13)

(17) Cuando la etiología es maligna, los nódulos son más persistentes, recurrentes (4) (17) y presentan tendencia a ulcerarse (17), expulsando una sustancia viscosa de aspecto oleoso, secundaria a la necrosis licuefactiva de los adipocitos. (3) (4) (9) (14) (15) (16)

Por último, la artritis suele ser simétrica (4) (5) (13) (15) (17) y poliarticular. (5) (13) (15) Afecta con mayor frecuencia a los tobillos (4) (5) (8) (13), seguido de otras articulaciones como las rodillas, las articulaciones metacarpofalángicas (4) (5) (8), y pequeñas articulaciones de la mano y la muñeca (17), en forma de edema y eritema. (10) (15) En estadios iniciales se trata de una inflamación aséptica. (9)

Se han descrito distintas complicaciones entre las que destacan las sobreinfecciones (5) de las lesiones subcutáneas y articulares, como en el caso que describimos, la extensión de la necrosis a serosas (pudiendo aparecer ascitis) (8), e incluso a tejido adiposo peritoneal (como en nuestro caso). Por último, se recogen en la literatura casos complicados con trombosis (8), en posible relación con la liberación de ácidos grasos, con acción protrombótica, a la circulación sistémica. (8)

5.4 DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de esta entidad además de la clínica del paciente, serán necesarias otras pruebas para demostrar la tríada típica de este síndrome, entre las cuales destacan:

5.4.1 Analítica de sangre

Por una parte, en este contexto tienen importancia las enzimas pancreáticas:

- Puede aparecer una elevación de la lipasa (6) y/o amilasa sérica 3 veces por encima del límite superior de la normalidad en el contexto de una pancreatitis aguda. (4) (5) (8) (9) (15) (16) (18,19)
- Además, se ha visto que niveles muy elevados de enzimas pancreáticas en el plasma, se asocian a tumores malignos pancreáticos. Se considera como punto de corte para considerar la sospecha, una lipasa sérica de 4.414 U/l. (14)

Por otra parte, son importantes otras determinaciones como la de anticuerpos antinucleares (ANA) y factor reumatoide (FR), ante la clínica articular. En tres de los pocos casos que se describen en la literatura ANA y FR fueron negativos. (4) (5) (10)

También es relevante medir los niveles de IgG4 en relación a una posible pancreatitis autoinmune como causa. En el caso descrito por Betrains et al. (13), y en el caso que nosotros describimos, los valores fueron normales.

Por último, también habrá marcadores de inflamación como elevación de PCR (5) (6) (9) (13) (15) o anemia de trastornos crónicos (5) (13).

Graham et al. (4) y Narváez et al. (5) describen la posible aparición de eosinofilia asociada a paniculitis y poliartritis (tríada de Schmid), que típicamente se asocia a neoplasias malignas pancreáticas. (4)

5.4.2 Biopsia subcutánea

La obtención de material histológico de las lesiones cutáneas tiene una importancia crucial, ya que, además de observarse una paniculitis lobulillar no vasculítica con áreas de necrosis grasa, y predominio neutrofílico, se pueden encontrar dos hallazgos, que, en conjunto, son prácticamente patognomónicos de paniculitis pancreática, y permite diferenciarla de otras patologías como el eritema nodoso: (8) (9) (12) (13) (15) (16) (17)

- Adipocitos anucleares, conocidos como “células fantasma”.
- Áreas focales de calcificación.

En varios de los casos clínicos encontrados en la literatura (6) (15), además del caso que describimos previamente, la biopsia sugerente de paniculitis pancreática fue el elemento clave que permitió orientar la sintomatología del paciente hacia un posible síndrome PPP.

5.4.3 TAC abdominal

Las pruebas de imagen abdominales serán esenciales para determinar ante qué enfermedad pancreática nos encontramos, y para seguir su evolución y decidir el tratamiento más adecuado, como ocurrió con el caso descrito por Graham et al. (4) y Narváez et al. (5)

En el caso descrito por Dieker et al. (11) se defendió como causa del síndrome la existencia de una fístula que pondría en comunicación un pseudoquiste pancreático con

la vena mesentérica superior, facilitando así la liberación de enzimas pancreáticas al torrente sanguíneo. Esta comunicación podría pasar desapercibida en las pruebas de imagen, presentándose en forma de trombosis como signo indirecto, hecho que se repite en varios de los casos presentados en la literatura (6) (11), incluyendo el caso que nosotros describimos.

5.4.4 Artrocentesis

Loverdos et al. (10) y Dahl et al. (20) describen 4 casos en los que se analizó el líquido procedente de las articulaciones, macroscópicamente similar al procedente de los nódulos subcutáneos, revelando un bajo nivel de triglicéridos, y alto en ácidos grasos, sugiriendo, por tanto, un proceso lipolítico. (17)

Este hecho fue apoyado al hallar unos niveles elevados de lipasa intralesionales (13) (10) que cuadruplicaban los niveles de lipasa sérica; sin embargo, los niveles de amilasa intralesional fueron normales. (10)

Son varios los autores que describen el líquido aspirado como un líquido de aspecto turbio (4) (5) (9) (17) , con escasos leucocitos y sin microorganismos (4) (9) (17) ni cristales (4) (17), aunque se han descrito algunos casos en los que sí se han encontrado cristales (5).

5.4.5 Radiografía simple y RM ósea

En varios de los casos descritos, en la radiografía simple se hallaron áreas con un patrón de destrucción ósea apolillado, disminución del espacio articular y, en ocasiones, reacción perióstica (5).

En la resonancia magnética se observaron áreas de edema intramedular (5) (6) (9) (15) que evolucionaron a osteonecrosis (5) (9) (10), y finalmente a osteolisis y demineralización (9). Además, estas lesiones se acompañaron de colecciones purulentas. (9) (10) Esta prueba de imagen, por tanto, permite un diagnóstico más precoz que la radiografía simple. (5) (15) Los datos encontrados en relación a la resonancia magnética coinciden, por tanto, con lo observado en nuestro caso.

Estas características radiológicas nos plantean un importante diagnóstico diferencial con la osteomielitis infecciosa.

5.5 TRATAMIENTO

Según distintos autores, el tratamiento con corticoides sistémicos, antiinflamatorios no esteroideos, y corticoides intraarticulares, presentó una respuesta pobre, sin modificar la historia natural de la enfermedad. (4) (5) (6) (9) (13)

En varios de los casos que se recogen en la literatura, las lesiones cutáneas típicamente desaparecen semanas después de la remisión de la inflamación pancreática (4) (8) (14) (16) (20), al igual que en nuestro caso; sin embargo, la clínica articular evoluciona de manera independiente, pudiendo incluso cronificarse. (5)

Por lo tanto, debido a la fisiopatología que se propone para este síndrome, bajo la que subyace como causa la liberación de enzimas pancreáticas (especialmente lipasa) al torrente sanguíneo, son varios los autores que coinciden en que el tratamiento de la enfermedad pancreática subyacente debe ser el objetivo terapéutico principal. (4) (9) (13) (14) (20) En este sentido se recomienda además eliminar otros factores que contribuyan a prolongar esta situación (como los pseudoquistes) (5). Otros tratamientos han sido probados con este objetivo, como el octreótido o la plasmaféresis, con resultados poco concluyentes. (4) (5)

El pronóstico de estos pacientes dependerá de la evolución clínica de la patología pancreática, estimándose una mortalidad del 25%. (4) (13) Otros factores importantes serán el grado de extensión de la necrosis grasa (8), y las complicaciones derivadas como las infecciones y las trombosis diseminadas. (8)

6. CONCLUSIÓN

El síndrome PPP es una entidad rara e infradiagnosticada. En este trabajo exponemos la importancia de conocer tal síndrome, ya que su sospecha podría permitir adelantar hasta 9 meses el diagnóstico de patologías con un pronóstico infausto, como el adenocarcinoma de páncreas.

El principal diagnóstico diferencial se planteará ante entidades como el eritema nodoso, la panarteritis nodosa y la osteomielitis infecciosa. En este punto, cobra una importancia esencial la biopsia de las lesiones cutáneas, que, al presentar una histología característica e incluso patognomónica, podría evitar el inicio de tratamientos inadecuados como corticoides o antibióticos.

El tratamiento irá dirigido a la enfermedad pancreática de base y a solucionar las complicaciones que este síndrome acarrea, y que podrían suponer un incremento de la morbimortalidad tan elevada que conlleva el síndrome PPP.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sebastián Sebastián C, Mayayo Sinués E, Arnaiz García J, Martín Lambas MD, Sarría Octavio de Toledo L. Pancreatitis with bone infarctions and panniculitis, is this really the PPP (pancreatitis, panniculitis, polyarthritis) syndrome? Presentation of 2 clinical cases and literature review. *Rev colom reumatol.* 2015; 22:234-238
2. Jo S, Song S. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome caused by pancreatic pseudocyst: A case report. *World J Clin Cases.* 2019; 7:2808-14.
3. Kunovsky L, Dite P, Brezinova E, Sedlakova L, Trna J, Jabandziev P. Skin manifestations of pancreatic diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2022; 166:353-8.
4. Graham PM, Altman DA, Gildenberg SR. Panniculitis, pancreatitis, and polyarthritis: a rare clinical syndrome. *Cutis.* 2018; 101:34-7.
5. Narváez J, Bianchi MM, Santo P, de la Fuente D, Ríos-Rodríguez V, Bolao F, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39:417-23.
6. Singh H, Patel P, Parikh S, Zreik H, Caliman N, Kak V. Pancreatitis, panniculitis and polyarthralgia syndrome: A rare complication of pancreatic pathology. *Radiol Case Rep.* 2023; 18:2001-4.
7. Mishra S, Garg S, Mahajan R, Patil A, Bhatia P, Sharma V. Azathioprine induced pancreatitis, polyarthritis and panniculitis (PPP) syndrome in a patient with Crohn's disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2020 ;83:87-89.
8. Segurado Rodríguez A, Guerra Tapia A, Jaén Olasolo P, Cuevas Santos J. Pancreatic panniculitis: epidemiologic, clinical and histopathologic study of 12 cases. *Actas Dermosifiliogr.* 1999;90(5):227-34.
9. Langenhan R, Reimers N, Probst A. Osteomyelitis: A rare complication of pancreatitis and PPP-syndrome. *Joint Bone Spine.* 2016; 83:221-4.
10. Loverdos I, Swan MC, Shekherdimian S, Al-Rasheed AA, Schneider R, Fish JS, et al. A case of pancreatitis, panniculitis and polyarthritis syndrome: Elucidating the pathophysiologic mechanisms of a rare condition. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2015; 3:223-6.
11. Dieker W, Derer J, Henzler T, Schneider A, Rückert F, Wilhelm TJ, et al. Pancreatitis, panniculitis and polyarthritis (PPP-) syndrome caused by post-pancreatitis pseudocyst with mesenteric fistula. Diagnosis and successful surgical treatment. Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2017; 31:170-5.
12. Guanziroli E, Colombo A, Coggi A, Gianotti R, Marzano AV. Pancreatic

panniculitis: the "bright" side of the moon in solid cancer patients. *BMC Gastroenterol.* 2018; 18:1.

13. Betraíns A, Rosseels W, Van Mieghem E, Vanderschueren S, Nijs J. Clinical characteristics, treatment, and outcome of pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis syndrome: a case-based review. *Clin Rheumatol.* 2021;40:1625-33.

14. de-Frutos-Rosa D, Espinosa-Taranilla L, González-de-Canales-de-Simón P, Vélez-Velázquez MD, Guirado-Koch C, de-Frutos-Rosa D, et al. Panniculitis pancreática como síntoma de debut de un carcinoma de células acinares. *Rev. esp. enferm. dig.* 2018; 110: 329-331

15. Braun A, Franke I, Tüting T, Gaffal E. Pancreatic panniculitis with polyarthritis (PPP syndrome). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:546-547..

16. Ballester Sánchez R, Unamuno Bustos B de, Hernández Bel P, Torrijos Aguilar A. Pancreatic panniculitis. A review of 7 cases. *Piel.* 2012;27:367-71.

17. García-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic Panniculitis. *Dermatologic Clinics.* 2008;26:465-70.

18. Valverde-López F, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E. Pancreatitis aguda. *Medicina Clínica.* 10 de junio de 2022; 158:556-63.

19. Lorenzo D, Debourdeau A. Pancreatitis aguda. *EMC - Tratado de Medicina.* 1 de marzo de 2022; 26:1-8.

20. Dahl PR, Daniel Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1995; 33:413-7.

SÍNDROME PPP (PANCREATITIS, POLIARTRITIS Y PANICULITIS): REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

AUTOR: MARÍA CASADO ZAMARRO

TUTOR: MIGUEL MARTÍN ASENJO

Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Medicina. Curso 2022-2023.
Servicio de Medicina Interna del HCUV.

Introducción

El síndrome PPP (pancreatitis, paniculitis y poliartritis) es una enfermedad infrecuente, que, según la hipótesis más aceptada, ocurre tras la liberación de enzimas pancreáticas al torrente sanguíneo, y su consiguiente acción en tejidos a distancia. (1) (2)

Palabras clave

"Pancreatic panniculitis", "pancreatitis and polyarthritis", "pancreatitis and paniculitis" y "PPP syndrome".

Caso clínico

Varón de 58 años con **hábito enólico** que acude por **poliartralgias** de 10 días de evolución y rigidez en codos, muñecas e interfalángicas proximales, y **lesiones cutáneas** nodulares eritematosas en las extremidades inferiores, que resultan dolorosas a la palpación.

No presenta clínica abdominal. La analítica muestra una elevación de lipasa 100 veces superior a los valores normales. El TAC inicial únicamente muestra trombosis venosas peripancreáticas.

Ante la sospecha de panarteritis nodosa se comenzó un tratamiento con corticoides sin éxito y se tomaron biopsias de las lesiones cutáneas, que demostraron una paniculitis pancreática, orientando así la sospecha hacia un síndrome PPP. A continuación, el nuevo TAC mostró signos de pancreatitis aguda, y la gammagrafía ósea de necrosis avascular, conformándose así la tríada del síndrome.



Imagen 1 y 2. Nódulos eritematosos e indurados en extremidades inferiores y antebrazo derecho.

OBJETIVO

Recopilar información acerca de la epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico y tratamiento del síndrome PPP y contrastarla con un caso clínico del servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una revisión bibliográfica sobre el síndrome PPP y se seleccionan 20 artículos publicados en Pubmed y Medline.

Resultados y discusión

La clínica extra-pancreática precede en más de la mitad de los casos encontrados al debut de la enfermedad pancreática, que es, mayoritariamente, poco expresiva, e incluso inexistente, (1) (2) (3) al igual que en nuestro caso.

El pilar fundamental para el diagnóstico es, en la mayoría de los casos revisados y en el que exponemos, la biopsia de las lesiones cutáneas. (1) (3)

El principal objetivo terapéutico deberá ir dirigido a frenar la liberación de enzimas pancreáticas al plasma sanguíneo, mediante el tratamiento de la enfermedad pancreática de base. (1) (2) (3)

En lo relativo a la fisiopatología, encontramos coincidencias entre nuestro caso y varios de los encontrados en la literatura en cuanto a la aparición de **trombos venosos peripancreáticos** en el debut, (1) (2) hecho que podría apoyar la hipótesis de microfistulas pancreato-venosas como causa del síndrome. También coincidimos en la distribución acra de las lesiones (1) (3) hecho que soporta la principal teoría fisiopatológica.

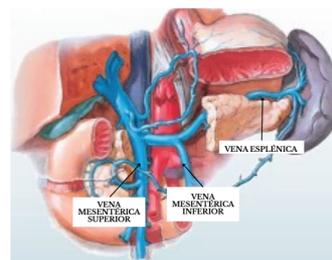


Imagen 3. Relaciones anatómicas pancreato-venosas.

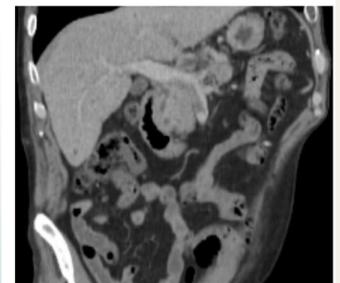


Imagen 4. TC abdominal con contraste de nuestro paciente que muestra **trombo periportal** en el debut.

Conclusión:

El síndrome PPP es una entidad rara, que aparece con mayor frecuencia en varones con hábito enólico, en la cual es imprescindible el estudio histológico de las lesiones subcutáneas para diagnosticar y tratar de manera precoz enfermedades pancreáticas inicialmente paucisintomáticas, pero potencialmente mortales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh H, Patel P, Parikh S, Zreik H, Caliman N, Kak V. Pancreatitis, panniculitis and polyarthralgia syndrome: A rare complication of pancreatic pathology. Radiol Case Rep. 2023;18:2001-4.
2. Dieker W, Derer J, Henzler T, Schneider A, Rückert F, Wilhelm TJ, et al. Pancreatitis, panniculitis and polyarthritits (PPP-) syndrome caused by post-pancreatitis pseudocyst with mesenteric fistula. Diagnosis and successful surgical treatment. Case report and review of literature. Int J Surg Case Rep. 2017; 31:170-5.
3. Braun A, Franke I, Tütting T, Gaffal E. Pancreatic panniculitis with polyarthritits (PPP syndrome). J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17:546-547.