Presentación de un caso de paniculitis pancreática y revisión de la bibliografía

B. FERNÁNDEZ-JORGE, M. M. VEREA-HERNANDO, R. ÁLVAREZ-RODRÍGUEZ¹,
S. PARADELA, E. FONSECA

*Servicios de Dermatología y ¹Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario
Juan Canalejo. A Coruña*

PANCREATIC PANNICULITIS. REPORT OF A CASE AND REVIEW
OF LITERATURE

RESUMEN

La paniculitis pancreática es una complicación poco común de ciertas enfermedades pancreáticas, resultado de la necrosis por licuefacción del tejido celular subcutáneo, y que en ocasiones puede constituir el primer indicio de una patología pancreática. Presentamos un caso en el que las lesiones de paniculitis pancreática precedieron en varios días a una reagudización de una paniculitis pancreática crónica ya conocida.

PALABRAS CLAVE: Paniculitis pancreática. Pancreatitis aguda. Pancreatitis crónica. Carcinoma pancreático. Nódulos subcutáneos.

ABSTRACT

Pancreatic panniculitis is an uncommon complication of pancreatic disease, which is characterized by liquefactive necrosis of the subcutaneous fat and may constitute the first evidence of a pancreatic illness. Herein, we report a case where cutaneous lesions of pancreatic disease were recognized prior to detection of an acute episode of a known chronic pancreatitis.

KEY WORDS: Pancreatic panniculitis. Acute pancreatitis. Chronic pancreatitis. Pancreatic carcinoma. Subcutaneous nodules.

Fernández-Jorge B, Vereja-Hernando MM, Álvarez-Rodríguez R, Paradelo S, Fonseca E. Presentación de un caso de paniculitis pancreática y revisión de la bibliografía. An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 431-434.

INTRODUCCIÓN

La paniculitis pancreática es una manifestación cutánea rara de diversas enfermedades pancreáticas, caracterizada por la presencia de nódulos eritemato-violáceos y dolorosos, que resultan de la necrosis por licuefacción del tejido celular subcutáneo. Es imprescindible un alto índice de sospecha para diagnosticar esta dermatosis, ya que, a pesar de que sus hallazgos histopatológicos son típicos, clínicamente puede ser indistinguible de otras formas de paniculitis más comunes, como el eritema nudoso. Debido a que las lesiones cutáneas pueden preceder al diagnóstico de enfermedad pancreática en un porcentaje importante de casos, la confirmación diagnóstica de esta paniculitis debe ir seguida de un despistaje de enfermedad sistémica subyacente, incluso en pacientes asintomáticos, mediante determinación de niveles enzimáticos en el suero y pruebas de imagen. Además, si existe clínica sistémica acompañante, es preciso descartar una afección diseminada del tejido graso, ya que en ese caso el pronóstico del paciente empeora de forma sustancial. Todo ello justifica su caracteri-

zación como una entidad individualizada, que no sólo debe ser conocida por dermatólogos, ya que el diagnóstico rápido del problema sistémico subyacente permitirá establecer un tratamiento adecuado y minimizar el riesgo de complicaciones posteriores.

CASO APORTADO

Varón de 51 años que acudió a las consultas de Dermatología por presentar desde hacía 6-7 días lesiones nodulares, eritemato-violáceas y dolorosas en las piernas y el dorso de pies, acompañadas de hinchazón de los tobillos (Fig. 1). El paciente presentaba un buen estado general, sin otra clínica acompañante. Entre sus antecedentes personales destacaban tres episodios de pancreatitis aguda secundaria a etilismo crónico, el último hacía un año. En la colangio-resonancia magnética realizada en aquel momento se había detectado una pancreatitis crónica, así como dos pseudoquistes pancreáticos, por lo que estaba en seguimiento por el Servicio de Digestivo. Se realizó biopsia cutánea y estudio analítico y se inició tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y omeprazol. La histopatología de una de las

Fig. 1.

lesiones cutáneas mostró un intenso infiltrado inflamatorio en el lobulillo graso constituido por polimorfonucleares neutrófilos, jabones secundarios a necrosis grasa y áreas de hemorragia (Fig. 2). El estudio analítico evidenció valores de amilasa pancreática de 469 UI/L. Ante estos hallazgos, compatibles con el diagnóstico de pancreatitis pancreática, se procedió al ingreso del paciente para estudio y vigilancia de una posible reagudización de su pancreatitis crónica. La evolución de las lesiones cutáneas fue buena, a pesar de que el paciente había suspendido el tratamiento antiinflamatorio por epigastralgia. Sin embargo, la epigastralgia no remitió e incluso se hizo

Fig. 2

más continua e intensa, acompañándose posteriormente de náuseas y vómitos. La clínica y niveles de amilasa se controlaron durante el ingreso mediante medidas conservadoras, pero en la tomografía computarizada (TC) de control se observó un aumento del tamaño de la cabeza del páncreas, con dilatación del conducto de Wirsung, destrucción parcial de la glándula pancreática, adenopatías peripancreáticas, celíacas y del ligamento gastrohepático, junto a trombosis de la vena porta, que requirió tratamiento anticoagulante. Al cabo de 5 meses del diagnóstico de la pancreatitis pancreática, la TC de control informó de la resolución de la patología pancreática, con transformación cavernomatosa portal y persistencia de pequeñas adenopatías sin significado patológico claro, por lo que el cuadro se interpretó finalmente como una reagudización de su pancreatitis crónica.

DISCUSIÓN

Aunque durante muchos años esta forma de pancreatitis fue clasificada como una variante de la enfermedad idiopática de Weber-Christian, el mejor conocimiento de la misma ha permitido diferenciarla del conjunto de pancreatitis lobulillares idiopáticas (1). La necrosis subcutánea es una complicación rara y frecuentemente mortal de la enfermedad pancreática (2), que se presenta en un 2-3% de estos pacientes (3). La mayoría de los casos aparecen entre la 4ª y 6ª década de la vida. Generalmente los casos asociados a mayor edad son los secundarios a un carcinoma pancreático. En cuanto al sexo, parece existir un predominio en varones, con una relación 5:1 en los casos asociados a carcinoma pancreático (4). Cuando el síndrome se asocia con pancreatitis, la relación hombres mujeres baja a 3:1.

Clínicamente la enfermedad se manifiesta con nódulos subcutáneos eritemato-edematosos, a veces dolorosos, localizados preferentemente en las porciones distales de las piernas, alrededor de las rodillas y tobillos. Otras localizaciones referidas son el abdomen, el tórax, los brazos e incluso el cuero cabelludo (4). Las lesiones pueden ser solitarias (5) o agruparse en racimo. Pueden fluctuar y ulcerarse espontáneamente, liberando un material oleoso, resultado de la licuefacción de los adipocitos. Las lesiones involucionan generalmente en semanas, dejando una hiperpigmentación residual, aunque pueden persistir mientras la alteración pancreática subyacente no se trate.

En los pacientes con carcinoma de páncreas el curso suele ser más crónico y persistente, con frecuentes recidivas, ulceraciones y afectación de mayor superficie cutánea (2,3,5). La necrosis grasa puede afectar al tejido graso abdominal y visceral, incluyendo el omento y el peritoneo (6), así como a la grasa periarticular, intramedular e incluso del sistema nervioso central, causando focos de desmielinización de predominio perivascular (7). En los casos más graves las lesiones cutáneas se asocian con otros síntomas y signos sistémicos, como fiebre, dolor abdominal, poliartritis inflamatoria, ascitis, trombosis mesentérica y derrame pleural y/o pericárdico. Las complicaciones más frecuentemente descritas son la fiebre (50% de los casos), la artritis (30%) y las serositis (25%) (7). La asociación de poliartritis, nódulos subcutáneos y eosinofilia se conoce como tríada de Schmid y se asocia a mal pronóstico (3).

La pancreatitis es el síntoma de presentación de la enfermedad pancreática en el 40% de los casos (2,7), porcentaje que se eleva a un 68% en los casos asociados a carcinoma de páncreas (7) y puede preceder a su detección en 1-7 meses.

La pancreatitis pancreática aparece generalmente en el contexto de una pancreatitis aguda o crónica (2), cuyos principales mecanismos etiológicos son el alcohol, la coleditis y el trauma. El carcinoma pancreático (2,8) es también una asociación frecuente, principalmente el tipo acinar (3,6) aunque también se han descrito casos secundarios a carcinomas ductales e incluso insulares (9). Otras causas menos frecuentes son el páncreas divisum, los pseudoquistes pancreáticos, las fístulas vasculopancreáticas y los fármacos (5) (corticoides, sulfasalazina, tiazidas, anticonceptivos orales, sulindaco, azatioprina, furosemida, ciclosporina, antimonio de meglumina...). La pancreatitis asociada a enfermedad pancreática se ha descrito, además, en pacientes con LES (10), en trasplantes renales (11,12), y en un paciente con primoinfección por VIH y síndrome hemofagocítico (13). Sin embargo, existen algunos casos en los que no se ha podido demostrar enfermedad pancreática, a pesar de detectarse niveles altos de lipasa sérica de origen desconocido en el suero. En un paciente con niveles altos de amilasa, la pancreatitis pancreática fue atribuida a un carcinoma hepatocelular. Los autores concluyeron que el carcinoma pudo comprimir al páncreas o causar una inflamación reactiva del mismo, que provocase una liberación masiva de enzimas pancreáticas (14).

En cuanto a la patogenia, se ha propuesto que las enzimas pancreáticas liberadas desde el páncreas inflamado a la sangre, son las responsables de la necrosis del tejido celular subcutáneo (5). Se han encontrado niveles elevados de amilasa y lipasa en el suero, en la orina, en las lesiones cutáneas y en el aspirado de los líquidos pleural, pericárdico y ascítico, incluso en ausencia de enfermedad pancreática demostrable. La actividad de la lipasa parece la más relevante en la producción de las lesiones de pancreatitis, ya que hay casos en los que se han documentado niveles de amilasa normales (6). Además, la demostración de su presencia en los adipocitos necróticos mediante técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales anti-lipasa confirma el papel que esta enzima desempeña en la etiopatogenia de la enfermedad (15). Sin embargo, el hecho de que la pancreatitis pancreática sea una manifestación cutánea rara mientras que los niveles elevados de lipasa en las pancreatitis sean frecuentes, hace pensar en que debe haber implicado más factores etiológicos (4,5,16). Zellman (16) y previamente Potts (4) propusieron que sería necesario un daño previo de la pared de los vasos sanguíneos, por una infección que causara edema e inflamación (16) o por un mecanismo inmunológico mediado por inmunocomplejos (4), para explicar el paso de las enzimas pancreáticas al tejido graso subcutáneo. Además, la implicación de otros factores etiológicos todavía no conocidos se apoya por el fracaso de las investigaciones *in vitro* realizadas con el objetivo de reproducir la necrosis grasa en tejido subcutáneo normal, cuando éste se incubaba con sueros ricos en enzimas pancreáticas, y por la publicación de casos de pancreatitis con niveles de lipasa normales. La estasis venosa podría favorecer estos mecanismos, ya que se incrementaría el tiempo de contacto con las enzimas pancreáticas en circulación, lo que explicaría la predilección que muestran estas lesiones por las extremidades inferiores.

Los estudios analíticos detectan alteraciones en prácticamente todos los casos, incluyendo leucocitosis, eosinofilia, hiperlipasemia e hiperamilasemia (7). Hay que tener en cuenta que las elevaciones enzimáticas pueden ser temporales,

intermitentes o no producirse. En esos casos se puede recurrir a la medición de los niveles de enzima en orina o al aclaramiento de amilasa/creatinina (7). La eosinofilia periférica es frecuente en los pacientes con carcinomas pancreáticos asociados (3).

La anatomía patológica presenta hallazgos patognomónicos. Se observa una pancreatitis preferentemente lobulillar sin vasculitis asociada a la presencia de las características "células fantasmas" que pueden presentar microcalcificaciones que aparecen como un material basofílico y finamente granular (5,17). Ball y cols. han sugerido que el hallazgo más temprano es una pancreatitis septal resultado del daño de las paredes vasculares localizadas en los septos (18). Las "células fantasmas" corresponden a membranas celulares residuales de los adipocitos parcialmente digeridos por las enzimas pancreáticas, mientras que las calcificaciones distróficas presentes en sus citoplasmas se han relacionado con la saponificación de ácidos grasos libres liberados tras la hidrólisis enzimática de los triglicéridos presentes en el tejido adiposo (17).

Clínicamente las lesiones de pancreatitis pancreática son inespecíficas y pueden imitar a las vasculitis por hipersensibilidad, a la panarteritis nodosa cutánea, a una tromboflebitis superficial y a diversas formas de pancreatitis (pancreatitis infecciosa, vasculitis nodular, eritema nudoso...). Sin embargo, la tendencia de los nódulos a la ulceración y a la descarga de un material oleoso junto a la presencia de síntomas sistémicos como fiebre, poliartritis y dolor abdominal deben orientarnos al diagnóstico de pancreatitis pancreática.

La pancreatitis pancreática se resuelve con el tratamiento de la enfermedad subyacente (3). Hasta que éste no sea posible, se deben adoptar medidas de soporte encaminadas a aliviar el dolor y el edema mediante analgesia, reposo, elevación y compresión de las piernas. En las alteraciones del drenaje biliar causadas por pancreatitis crónica, pseudoquistes o fístulas, la resolución de los síntomas se conseguirá tras la colocación de un stent en el conducto pancreático o realización de cirugía de bypass biliar (6). Si la causa es de origen tumoral, será necesaria la extirpación quirúrgica del carcinoma para lograr la curación temporal de la pancreatitis (6). La corrección quirúrgica de una malformación pancreática también resolverá el cuadro cutáneo. El octreótido, un polipéptido similar a la somatostatina, se utiliza con el fin de inhibir la producción de enzimas pancreáticas (6).

El pronóstico de la pancreatitis pancreática depende de la enfermedad de base y en último término de la extensión de la necrosis grasa a otras estructuras (articulaciones, hueso, pleura...) (7). Las artralgias, los derrames y las serositis también se han asociado a mal pronóstico (4), así como la tríada de Schmid (3).

En resumen, debemos pensar en una pancreatitis pancreática ante la presencia de nódulos subcutáneos en combinación con fiebre, poliartritis y/o serositis. La sospecha o confirmación de esta entidad nos obliga a descartar una enfermedad pancreática, incluso en aquellos pacientes asintomáticos. En el caso de enfermos pancreáticos ya conocidos, la aparición de esta dermatosis puede indicar una reagudización de un cuadro crónico, como ocurrió en nuestro paciente, una diseminación de un carcinoma de páncreas o bien una necrosis grasa diseminada. En cualquiera de estos supuestos, el pronóstico del paciente se ensombrece.

Bibliografía

1. White JW Jr, Winkelmann RK. Weber-Christian panniculitis: a review of 30 cases with this diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 56-62.
2. Dahl PR, Su WP, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 413-7.
3. Beltraminelli HS, Buechner SA, Hausermann P. Pancreatic panniculitis in a patient with an acinar cell cystadenocarcinoma of the pancreas. *Dermatology* 2004; 208: 265-7.
4. Potts DE, Mass MF, Iseman MD. Syndrome and pancreatic disease, subcutaneous fat necrosis and polyserositis. Case report and review of literature. *Am J Med* 1975; 58: 417-23.
5. Requena L, Sanchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 325-61.
6. Heykants B, Anseeuw M, Degreef H. Panniculitis caused by acinous pancreatic carcinoma. *Dermatology* 1999; 198: 182-3.
7. Segurado Rodríguez A, Guerra Tapia A, Jaén Olasolo P, Cuevas Santos J. Panniculitis Pancreática: estudio de 12 casos y valoración comparativa de sus caracteres epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90: 227-34.
8. Marsh RW, Hagler KT, Carag HR, Flowers FP. Pancreatic panniculitis. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 1213-5.
9. Lewis CT 3rd, Tschen JA, Klima M. Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatic islet cell carcinoma. *Am J Dermatopathol* 1991; 13: 52-6.
10. Cutlan RT, Wesche WA, Jenkins JJ 3rd, Chesney TM. A fatal case of pancreatic panniculitis presenting in a young patient with systemic lupus. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 466-71.
11. Echeverría CM, Fortunato LP, Stengel FM, Laurini J, Diaz C. Pancreatic panniculitis in a kidney transplant recipient. *Int J Dermatol* 2001; 40:751-3.
12. Soto Díaz A, Ramírez Andreo A, Palacios Gómez ME, Gómez Avivar P, Morales Larios E, Tercedor Sánchez J, et al. Panniculitis pancreática en un transplantado renal. *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94 (Supl. 1): 46
13. Martínez-Escribano JA, Pedro F, Sabater V, Quecedo E, Navarro V, Aliaga A. Acute exanthem and pancreatic panniculitis in a patient with primary HIV infection and haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1996; 134: 804-7.
14. Corazza M, Salmi R, Strumia R. Pancreatic panniculitis as a first sign of liver carcinoma. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 230-1.
15. Dhawan SS, Jimenez-Acosta F, Poppiti RJ Jr, Barkin JS. Subcutaneous fat necrosis associated with pancreatitis: histochemical and electron microscopic findings. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1025-8.
16. Zellman GL. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35 (2Pt 1): 282-3.
17. Gilaberte Pena M, Pujol Vallverdú RM, Curell Busquets R, Alomar Muntañola A. Panniculitis pancreática. Revisión clinicopatológica de 6 casos. *Piel* 1999; 14: 340-343.
18. Ball NJ, Adams SP, Marx LH, Enta T. Possible origin of pancreatic fat necrosis as a septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34(2 Pt 2): 362-4.