

G. Angeles Fernández,
J. Villanueva Lamas, F.J. Cambra,
M^a T. Toll, A. Palomeque Rico

An Esp Pediatr 1998;49:412-414.

Introducción

La púrpura fulminans (PF) es una coagulopatía por consumo, muy poco frecuente, exclusiva de la infancia y cuya evolución clínica es impredecible, pudiendo conducir a un shock hipovolémico en pocas horas, o bien evolucionar de forma benigna. Esta entidad se ha asociado a múltiples procesos infecciosos siendo el más común la varicela. Las lesiones cutáneas se caracterizan por una progresión de áreas equimóticas a lesiones circunscritas negro-purpúreas de la piel que contienen bullas hemorrágicas, que finalmente culminan en necrosis. La proteína C y en ocasiones la proteína S suelen verse afectadas con una disminución transitoria. El objetivo del tratamiento es detener el proceso de fibrinólisis, sustrato fisiopatológico fundamental en la PF, por ello y con resultados variables se han utilizado empíricamente heparina, plasma fresco congelado, plaquetas y actualmente se ensaya la administración de concentrados de proteína C.

Caso clínico

Niña de 3 años y 10 meses de vida que en el curso de la varicela, estando afebril, presenta importante hematoma: 10x9 cm, (Fig. 1) en cara externa del muslo derecho, rodeado de una zona eritematosa, dolorosa y con un área de necrosis central; no evidenciándose otras manifestaciones hemorrágicas.

En el análisis sanguíneo practicado al ingreso destacaba: plaquetas 167.000/mm³, tiempo de protrombina (TP) 10%, tiempo de cefalina 72%, fibrinógeno indetectable y PDF 16 µg/ml. Factores de coagulación: II 100%, VII 44%, IX 70%, X 54%, VIIIa 25%, V 19%. Inmunoglobulinas Ig G 15.200 mg/L, Ig A 2.895 mg/L e Ig M 1.752 mg/L. Serología ASLO 232 mmol/L, anticoagulante lúpico negativo y anticuerpos anticardiolipina positivos. **Proteína C** coagulativa 18% (60-140%), **proteína S** coagulativa 25% (60-120%). El estudio familiar de la coagulación incluyendo actividad de proteínas C y S fue normal. El cultivo de escara necrótica fue negativo. La niña recibió tratamiento sustitutivo con plasma fresco (8 transfusiones en total a 15 ml/kg), para mantener niveles de proteína C por encima del 60%. Al tercer día del ingreso aparece un hematoma en el muslo izquierdo

Púrpura fulminans postvaricela con déficit transitorio de proteína C y proteína S



Figura 1. Fase inicial de la lesión necrótica.

que posteriormente se reabsorbió sin área de necrosis. A los 13 días recibió el alta hospitalaria con normalización de las pruebas de coagulación. A los 4 meses del inicio se produjo la resolución ad-integrum de la escara necrótica. Los niveles de las proteínas C y S se normalizaron a los 2 meses del inicio de la enfermedad, manteniéndose de igual manera a los 6 meses del mismo (Tabla I).

Discusión

El término púrpura fulminans (PF) fue utilizado por primera vez por Henoeh en 1887⁽¹⁾ y representa un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la rápida progresión de lesiones purpúricas, que pueden evolucionar hacia áreas extensas de necrosis e incluso gangrena^(1,2). Posteriormente, Hjort la definió en 1964 como una "enfermedad de niños⁽³⁾ que estaba precedida por una enfermedad benigna, generalmente una infección". La etiología de la PF todavía es incierta, existiendo diversas teorías: fenómeno similar a la reacción de Arthus o la de Shwartzman, déficit de proteína C coagulativa, reacción antígeno-anticuerpo o a la activación del sistema fibrinolítico por un microorganismo. Se asocia con alteraciones de laboratorio características de una coagulopatía de consumo.

Puede presentarse en 3 diferentes grupos clínicos: el primero el más común, en el transcurso de una sepsis, y aunque se ha asociado con infecciones por diferentes bacterias, incluyen-

Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínic-Sant Joan de Déu. Barcelona.
Correspondencia: Guillermo Angeles Fernández. Unidad Integrada de Pediatría.
Hospital Clínic Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2.
08950 Esplugues (Barcelona)
Recibido: Febrero 1998
Aceptado: Abril 1998

Tabla I Secuencia evolutiva de los parámetros analíticos

	Ingreso	7 días	3 semanas	2 meses	6 meses
Plaquetas	167.000	180.000	531.000	335.000	372.000
PDF* (µg/ml)	32	16	negativos	negativos	negativos
Tiempo protrombina (%)	< 10	100	100	100	82
Proteína C coagulativa (%)	18	56	15	90	70
Proteína S coagulativa (%)	25	30	25	100	100
RAPC**	Normal				

*PDF: productos de degradación del fibrinógeno.
 **RAPC: resistencia a la proteína C activada.

do *S. aureus*, *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A y B, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Haemophilus aegyptius*, la PF ocurre más frecuentemente en pacientes con sepsis meningocócica^(4,5). El segundo grupo de pacientes con PF corresponde a neonatos y niños con deficiencias hereditarias de proteínas C o S⁽⁶⁾. El tercer grupo incluye aquellos pacientes que presentan PF idiopática^(7,8); se trata de una púrpura rápidamente progresiva a los pocos días o semanas del inicio de una enfermedad febril.

De entre las múltiples infecciones descritas las más comunes son la varicela y las infecciones estreptocócicas que se presentan en un 30% y un 20% de los pacientes respectivamente⁽⁸⁾. La enfermedad comienza de repente y se extiende rápida y progresivamente formando áreas cutáneas hemorrágicas y de necrosis, acompañadas de un trastorno de los factores de coagulación. Se caracteriza por lesiones equimóticas que, generalmente, se distribuyen simétricamente a nivel de extremidades inferiores y nalgas, pudiéndose extender hasta el tronco y extremidades superiores⁽⁹⁾. Estas lesiones pueden llegar a hacerse necróticas. En el caso que nos ocupa se presentaron hematomas con distribución simétrica a nivel de ambos muslos, que posteriormente se reabsorbieron sin dejar lesión residual.

En ocasiones pueden producirse lesiones severas con gangrena a nivel de las extremidades que pueden precisar de amputación⁽¹⁰⁾ (hasta un 28% de los pacientes pediátricos supervivientes de PF en el curso de una enfermedad meningocócica, precisaron de amputaciones de 2 o más dedos y un 23% precisaron de amputación de las 4 extremidades)⁽¹¹⁾.

El déficit transitorio de proteínas C y S asociado a PF en el curso de la varicela presente en nuestro paciente fue descrito también por Nguyen y cols. en 1994⁽¹²⁾ en otros 2 casos. Por otro lado, se han visto casos con este mismo déficit transitorio, pero en pacientes no afectados de varicela⁽¹³⁾.

Las proteínas C y S son glicoproteínas vitamina K- dependientes de síntesis hepática. La proteína S actúa como cofactor de la proteína C. El mecanismo de acción de estas glicoproteínas consiste en la inhibición de los factores Va y VIIIa. Sus ni-



Figura 2. A los cuatro meses de evolución.



Figura 3. A los 6 meses de evolución.

veles son bajos en el momento del nacimiento y permanecen por debajo de la normalidad hasta los 6 meses de vida⁽¹⁴⁾. El déficit de proteína S puede tratarse de un hallazgo común en la varicela no complicada, pero la asociación con déficit de proteína C podría ser explicado por la presencia de trombosis venosa profunda y déficit adquirido de proteína S en un paciente afecto de varicela⁽¹⁵⁾; también está publicado un caso con déficit transitorio de proteína S después de la varicela y en ausencia de PF⁽¹⁶⁾.

El sustrato histopatológico consiste en trombosis general a nivel de los capilares y vénulas de la dermis con infarto hemorrágico de los tejidos circundantes^(2,3).

En nuestro caso se demuestra la presencia de anticuerpos anticardiolipina de clase Ig G que, en otros pacientes habían sido relacionados con fenómenos de tromboembolismo en curso de cuadro de varicela⁽¹⁷⁾. Por otro lado, también se ha descrito la asociación de anticoagulante lúpico con déficit adquirido de proteína S en niños con varicela y PF⁽¹⁷⁾, no obstante, en nuestro caso el anticoagulante lúpico fue negativo.

En lo referente al diagnóstico diferencial es necesario mencionar la gangrena periférica simétrica, las formas graves de púrpura de Schonlein-Henoch, la sepsis por meningococo, por *P. aeruginosa* (ectima gangrenosa) o por *Candida albicans*, así como formas graves de criptococosis diseminada⁽¹⁸⁾.

Dentro de las medidas terapéuticas disponibles actualmente, destacar los glucocorticoides, factores de coagulación y anticoagulantes, plasma fresco congelado, concentrados de plaquetas, heparina, concentrados de proteína S y proteína C. El plasma fresco o bien los concentrados de proteína C no deben usarse sistemáticamente, sino reservarse para pacientes con púrpura fulminans y CID⁽¹⁹⁾. En un ensayo clínico realizado por Rivard y cols⁽²⁰⁾ en 4 niños afectos de PF en el curso de una enfermedad meningocócica, observaron que el tratamiento mediante concentrados purificados de proteína C (100UI/kg cada 6 horas), producía un incremento de la actividad de la misma, hasta niveles dentro de los límites de la normalidad en todos los pacientes, acompañado de un incremento del fibrinógeno en plasma.

En cuanto al pronóstico, la mortalidad de la PF en las series publicadas hasta el año 1964 se situaba en torno al 50%⁽³⁾, pero en las publicaciones recientes el porcentaje de mortalidad ha descendido en torno al 18% (14% en niños)⁽⁸⁾.

Sería recomendable en pacientes afectos de varicela y que presentan vasculitis o necrosis cutánea la determinación de las proteínas C y S. Ante la presencia de niveles disminuidos de estas proteínas proceder al estudio familiar para descartar un trastorno hereditario. En caso de que los niveles de dichas proteínas sean normales en los padres, es razonable considerar que el defecto de las mismas es adquirido.

En nuestro paciente se llevó a cabo el estudio familiar incluyendo determinaciones de la actividad de las proteínas C y S y los resultados fueron normales, considerándose por ello, que el déficit es adquirido.

Bibliografía

- Henoch E. Ueber Purpura fulminans. *Berl Klin Wochenschr* 1887; **24**:8-10.
- Adcock DM, Hicks MJ. Dermatopathology of skin necrosis associated with purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1990; **16**:283-292.
- Hjort PF, Rapaport SI, Jorgensen L. "Púrpura fulminans. Report of a case successfully treated with heparin and hydrocortisone. Review of 50 cases from the literature". *Scan J Haematol* 1964; **1**:169-192.
- Wong VK, Hitchcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989; **8**:224-227.
- Soto MN, Langer B, Hoshino-Shimizu S, de Brito T. Pathogenesis of cutaneous lesions in acute meningococcaemia in humans: light, immunofluorescent, and electron microscopic studies of skin biopsy specimens. *J Infect Dis* 1976; **133**:506-514.
- Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990; **16**:299-309.
- Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990; **16**:333-340.
- Francis RB. Acquired purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1990; **16**:310.
- Chenaille PJ, Horowitz ME. Púrpura fulminans: a case for heparin therapy. *Clinical Pediatrics* (Phila) 1989; **28**:95-98.
- By Jay Nogi, MD, Richmond, Virginia. Physeal arrest in purpura fulminans. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1989; **71**:929-931.
- Herrera R, Hobar PC, Ginsburg CM. Surgical intervention for the complications of meningococcal-induced purpura fulminans. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1994; **13**:734-737.
- Nguyên P, Reynaud J, Pouzol P, Munzer M, Richard O, Francois P. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr* 1994; **153**:646-649.
- Auletta MJ, Headington JT. Purpura fulminans. A cutaneous manifestation of severe protein S deficiency. *Arch Dermatol* 1988; **124**:1378-1391.
- Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM, Powers P. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; **70**:165-172.
- D' Angelo, Della Valle P, Crippa L, Grimaldi L, Meschi F, Viganò d' Angelo S. Severe thrombo-embolic disease due to autoimmune deficiency of vitamin K dependent protein S. *Thromb Res* 1982; **65**(Suppl):1S91.
- Pashankar K, Anthony Robinson MD, Tait R C, Path MRCP. Protein S deficiency after varicella. *The Journal of Pediatrics* 1996; **129**:315-316.
- D' Angelo A, Della Valle P, Crippa L, Pattarini E, Grimaldi LME, D' Angela SV. Briet report: autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1993; **328**:1753-1757.
- Verdejo Morcillo C, Azofra García J, Ortega Perez J, Fernández Guerrero ML. "Manifestaciones cutáneas de las infecciones sistémicas". *JANO* 1991; **40**:75-82.
- Vukovich T, Auberger K, Weil J, Engelmann H, Knobl P, Beat Hadorn H. Replacement therapy for a homozygous protein C deficiency state using a concentrate of human protein C and S. *Br J Haematol* 1988; **70**:435-440.
- Rivard GE, David M, Farrell C, Schwarz HP. Treatment of purpura fulminans in meningococemia with protein C concentrate. *J Pediatr* 1995; **126**:646-652.