



ORIGINAL BREVE

Púrpura fulminante posvaricelosa: potencialmente mortal

A. Hernández Blanco*, R. González Montero, M.M. Urán Moreno,
J. Caturla Martínez-Moratalla y M. Moya Benavent

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Juan, Alicante, España

Recibido el 26 de mayo de 2008; aceptado el 28 de noviembre de 2008

Disponible en Internet el 5 de marzo de 2009

PALABRAS CLAVE

Púrpura;
Varicela;
Coagulopatía;
Proteína C;
Proteína S;
Autoinmune;
Trombosis;
Antitrombina III

Resumen

Aunque la varicela suele ser una enfermedad benigna, algunas complicaciones pueden ser mortales, como la púrpura fulminante posvaricelosa. Su mecanismo fisiopatogénico se explica por la producción de anticuerpos para las proteínas C y S de la cascada de la coagulación, lo que puede tener consecuencias funestas con la producción de coagulopatía de consumo en personas con déficits parciales de estas proteínas. El tratamiento es sintomático y consiste básicamente en la administración de plasma fresco congelado (para suplir las proteínas que se consumen), de antitrombina III y heparinización (para tratar la producción de trombos) y de antiinflamatorios, como los corticoides; sin embargo, se están introduciendo tratamientos nuevos, como la prostaglandina E1 intravenosa y la prostaciclina.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Purpura;
Varicella/Chickenpox;
Coagulopathy;
Protein C;
Protein S;
Autoimmune;
Thrombosis/thrombotic events;
Anti-thrombin III

Post-varicella purpura fulminans: Potentially fatal

Abstract

Although varicella is usually a benign disease, some of its complications, such as post-varicella purpura fulminans, can be fatal. Its pathophysiological mechanism is caused by the production of antibodies to protein C and protein S in the coagulation cascade. This could have fatal consequences for those patients with partial deficiency of these proteins that develop disseminated intravascular coagulation. Treatment is symptomatic: fresh frozen plasma to treat protein depletion, antithrombin III and heparinization against thrombus formation, and anti-inflammatory drugs (steroids). However, new therapies, such as prostaglandin E1 IV and prostacyclin, are being introduced.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aida12@gmail.com (A. Hernández Blanco).

Introducción

La varicela es una enfermedad común en la infancia (aunque un 5% aparece en adultos) y la produce el virus herpes varicela zóster. La mayoría de las veces es autolimitada y benigna, aunque se han descrito múltiples complicaciones. Una de éstas es la púrpura fulminante posvaricelosa, que es extremadamente rara pero que puede dejar secuelas graves y ser potencialmente mortal. A continuación se expone un caso que se presentó en este Servicio y que culminó con la amputación de ambos miembros inferiores de la paciente.

Observación clínica

Niña de 5 años, previamente sana, acude al Servicio de Urgencias por aparición de lesiones cutáneas violáceas en piernas que progresaron hasta dificultar la deambulación debido al dolor. Además, se añade hemorragia en las encías en las últimas horas.

Como antecedentes familiares destaca un hermano de 2 meses sano y padre con diabetes mellitus. No tiene antecedentes personales de interés, salvo dermatitis atópica, actualmente sin tratamiento. Tiene el calendario vacunal completo, con vacunación antineumococo añadida (aunque no incluye vacuna contra la varicela). No refiere alergias medicamentosas conocidas.

Seis días antes de su ingreso inicia cuadro clínico compatible con varicela, con un pico febril durante las primeras 48 h sin otra sintomatología asociada.

En la exploración física se observa a una niña de 22 kg de peso con las siguientes constantes vitales: temperatura axilar de 36,2 °C, presión arterial de 90/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 108 latidos por minuto y saturación de oxígeno del 98%.

La niña presenta buen estado general. No muestra aspecto séptico ni signos de distrés respiratorio. Asimismo, tiene buen llenado capilar, con pulsos centrales y pulsos periféricos fuertes.

En la piel se observan lesiones de varicela en distintas fases de evolución («cielo estrellado»), con la mayor parte en fase de costra, y petequias en tronco. También muestra múltiples lesiones petequiales generalizadas y equimóticas en miembros inferiores (bien delimitadas y dolorosas a la palpación, de predominio en la parte externa de ambos muslos); la mayor de estas lesiones tiene 8 cm de diámetro. Como signo de hemorragia externa muestra gingivorragia activa. La auscultación cardiorrespiratoria es normal. En la palpación abdominal sólo destaca una hepatomegalia de 3 cm y la exploración neurológica también es completamente normal, salvo la dificultad en la deambulación debida al dolor en miembros inferiores.

Las exploraciones complementarias realizadas en el Servicio de Urgencias muestran los siguientes resultados en los análisis de sangre: recuento de leucocitos de $8,9 \times 10^9/l$ (69,5%N; 21,4%L; 6,3%M); hemoglobina (Hb) de 11,6 g/dl; volumen corpuscular medio de 82,2 fl; hemoglobina corpuscular media de 28,7 pg; recuento de plaquetas de $21 \times 10^9/l$; tiempo de protrombina (TPR) mayor que 120 s; índice de Quick (IQ) inferior al 6%; tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTA) mayor que 140 s; glucosa de 108 mg/dl; urea de 25 mg/dl; creatinina de 0,6 mg/dl; catión sodio de

137 mmol/l; catión potasio de 4,1 mmol/l; proteína C reactiva de 1,67 mg/dl, y aspartato aminotransferasa de 46 U/l. El hemocultivo es estéril.

Tratamiento

A su llegada al Servicio de Urgencias y antes de recibir los resultados de hemograma y coagulación, se inicia tratamiento con infusión de plasma fresco congelado (PFC) y de vitamina K. Además, tras recibir los resultados analíticos, se complementa el tratamiento con 3 unidades de plaquetas y con antitrombina III (ATIII). Ante la sospecha de coagulopatía intravascular diseminada (CID) de probable origen infeccioso, se cubre con tratamiento antibiótico empírico con cefotaxima IV. Corregida parcialmente la coagulación y la trombocitopenia (Hb 9,7 g/dl; recuento de plaquetas $101 \times 10^9/l$; TPR 26,1 s; IQ 32%, y TPTA 55 s), se decide traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de referencia. Debido a la persistencia de la CID, se añade fibrinógeno y se administra proteína C humana (previa extracción de muestra para estudio de hipercoagulabilidad, que muestra una ATIII del 68% y un déficit de la proteína C del 15%) con el objetivo de intentar una compensación del bloqueo por anticuerpos de las proteínas C y S como posible mecanismo fisiopatológico, tal como más adelante se comenta.

En los días siguientes presenta cuadro clínico compatible con síndrome compartimental (debido a trombosis de pequeño vaso muscular diagnosticada por resonancia magnética) que requiere fasciotomías bilaterales en la cara lateral del tercio superior de ambos muslos y en ambas piernas. Se le administra sin éxito heparina sódica como tratamiento del proceso trombotico y recibe prostaglandina E1 (PGE1) intravenosa en el postoperatorio en un intento de revertir el vasoespasmo asociado. Aunque se obtiene una buena respuesta inicial, la evolución posterior deriva en una infección grave por *Staphylococcus haemolyticus*, con fiebre alta y afectación del estado general (se obtienen cultivos positivos para *S. haemolyticus* en la biopsia de las lesiones necróticas y en la colección purulenta de los miembros inferiores). A pesar del tratamiento antibiótico intensivo intravenoso iniciado en la unidad de cuidados intensivos (con vancomicina, meropenem y aztreonam) y de la anticoagulación con heparina sódica así como de las medidas citadas, finalmente requiere la amputación supracondílea del miembro inferior izquierdo y del tercio distal del miembro inferior derecho.

Después de permanecer más de 3 semanas en la UCIP, la niña evoluciona favorablemente, si bien debe seguir controles posteriores por parte de un equipo multidisciplinar.

Discusión clínica

La púrpura fulminante es una complicación escasamente descrita en la literatura médica debido a su reducida prevalencia. Su frecuencia en niños es del 0,05 al 0,16%¹ y hasta la fecha se han publicado 100 casos en el mundo, 4 de éstos en España². También se denomina «varicela gangrenosa»¹, término acuñado por Hutchinson en 1881, si bien

Gueliot utilizó el término «púrpura fulminante» 3 años más tarde.

Consiste en la aparición brusca y de forma progresiva de lesiones purpúricas y equimóticas debida a una coagulopatía de consumo tras un período de 7 a 10 días del inicio de una infección^{3,6}, en este caso, la varicela. Suelen ser lesiones bien delimitadas y dolorosas, de distribución simétrica, localizadas preferentemente en nalgas y en miembros inferiores. Puede producir hemorragias en el tracto gastrointestinal o afectar al tracto genitourinario en forma de hematuria^{4,5}, así como afectar al feto en el transcurso de una infección prenatal por varicela^{1,4}.

Respecto a su etiología, se sospecha una reacción cruzada de los antígenos de la varicela con las proteínas C y S de la cascada de la coagulación por parte del sistema inmunitario, ya que característicamente la púrpura fulminante posvaricelosa está asociada a un déficit autoinmunitario de la proteína S por formación de anticuerpos de la inmunoglobulina G y de la inmunoglobulina M contra la proteína S^{3,7,10-12}. Esto, unido al hecho de que una persona podría tener un déficit congénito parcial de la misma proteína, puede dar lugar a una coagulopatía de consumo, lo que se traduce en la producción de múltiples fenómenos trombóticos y de una fuerte hipofibrinogenemia como resultado¹³. Probablemente también se desencadene en sujetos con otros déficits asociados, como el del factor v Leiden, la mutación de protrombina u otros^{2,6}.

El tratamiento se encamina a cumplir 2 objetivos: en primer lugar, reponer los factores deficitarios con PFC (dosis de 15 ml/kg) para conseguir valores de proteínas C y S así como de ATIII superiores a los normales en un 25 y un 50%, respectivamente; en segundo lugar, y dado que parece ser un proceso principalmente trombótico, está indicada la heparinización (heparina de bajo peso molecular en dosis de 1 mg/kg/12 h subcutánea) excepto en el caso de que coexista trombocitopenia².

La infusión de PFC normalmente no consigue restaurar los valores de la proteína S, y no suple el déficit de la proteína C^{3,8}. La plasmaféresis permite la infusión de cantidades relativamente grandes de plasma. De este modo, se reduce el título de anticuerpos de la proteína S, como adyuvante a la corticoterapia que disminuye la producción de éstos. El tratamiento debería continuarse hasta que los valores de la proteína S sean normales⁸.

Uno de los tratamientos para intentar resolver el vasoespasmo citado es el tratamiento con eicosanoides, como la PGE1 y la prostaciclina, que inhiben la hemostasia y son potentes vasodilatadores. Por ejemplo, la PGE1 se ha usado clínicamente para inducir hipotensión con el objetivo de reducir la hemorragia intraoperatoria. La PGE1 tiene 2 propiedades: por un lado, es un potente antagonista de la activación de las plaquetas y, por el otro, inhibe la formación de trombos y actúa en la cascada de la coagulación. También produce dilatación en el músculo liso y puede usarse como adyuvante en el tratamiento de la isquemia de extremidades y para reducir las zonas afectadas. Ha sido usada de forma segura en varias situaciones clínicas¹⁴⁻¹⁶.

Además del tratamiento anticoagulante con PFC, corticoides, tratamiento antibiótico intensivo, heparina, ATIII, prostaciclina, inmunoglobulinas, nitroglicerina tópica, etc., la cirugía desempeña un papel relevante en el tratamiento

de las complicaciones, con procedimientos como la desbridación de las zonas necróticas (a fin de evitar sobreinfección de éstas y posibles sepsis), la realización de fasciotomías (para tratar el síndrome compartimental)^{1,5}, e incluso la realización de amputaciones de las partes distales de las extremidades (para evitar que la gangrena progrese y sea mortal).

El objetivo al exponer este caso es triple: en primer lugar, remarcar el hecho de que la varicela no siempre es benigna y que puede presentar múltiples complicaciones, a veces incontrolables. En segundo lugar, apoyar el criterio de las últimas revisiones sobre la necesidad de realizar un estudio hematológico en las púrpuras fulminantes postinfecciosas y buscar déficits de las proteínas C y S, del factor v Leiden y de la ATIII que puedan predisponer la aparición de fenómenos trombóticos, así como de anticuerpos anticardiolipina o anticuerpos antinucleares para descartar lupus eritematoso sistémico, sobre todo en niñas preadolescentes. Por último, y retomando el primer objetivo, valorar la necesidad de implementar la vacuna contra la varicela en el calendario vacunal actual de forma universal⁶ para intentar reducir la morbimortalidad de sus complicaciones. En este caso, debería estudiarse la posibilidad de una reacción cruzada de la vacuna con los factores citados, como se sospecha que ocurre con la infección natural. Esto último está respaldado por el hecho de que, por ejemplo, se ha observado trombocitopenia transitoria tras la inmunización activa contra virus vivos, como la rubéola, el sarampión o la varicela zóster, del mismo modo que se ha observado en la púrpura trombocitopénica idiopática aguda postinfecciosa^{9,17}.

Bibliografía

- Alexander G, Basher HM, Ebrahim MK, Ghoneim I. Idiopathic purpura fulminans and varicella gangrenosa of both hands, toes and integument in a child. *Br J Plast Surg.* 2003;56:194-5.
- Alsina L, Zambudio S, Pizà A, Toll T, García JJ, Luaces C. Púrpura fulminante posvaricelosa. *An Pediatr (Barc).* 2004;60(6):585-8.
- Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr.* 1995;127:355-63.
- Friedman RM, Wood VE. Varicella gangrenosa in the newborn upper extremity: A case report. *J Hand Surg.* 1996;21A:487-9.
- Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth.* 2001;86:581-6.
- Woods CR, Johnson CA. Varicella purpura fulminans, associated with heterozygosity for factor V Leiden and transient protein S deficiency. *Pediatrics.* 1998;102:1208-10.
- Kalyoncu M, Ödemis E, Aynaci M, Naci Ü, Ökten A. An unusual varicella zoster infection complicated by purpura fulminans and multiorgan failure in a healthy infant. *Scand J Infect Dis.* 2002;35:74-6.
- Busuttill DP, Hay Crm, Lewis MA, Wynn RF. Aggressive multiple modality therapy for varicella-associated purpura fulminans. *Br J Haematol.* 2000;110(4):1002-14.
- Rand LM, Fraser J. Virus-associated idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfus Sci.* 1998;19:253-9.
- Nguyen P, Reynaud J, Pouzol P, Munzer M, Richard O, François P. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiency in children. *Eur J Pediatr.* 1994;153:646-9.
- Kurugol Z, Vardar F, Ozkinay F, Kavakli K, Ozkinay C. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in otherwise healthy

- children in acute varicella infection. *Acta Paediatr.* 2000; 189:1186–9.
12. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S, et al. Lupus anticoagulant and protein S in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr.* 1996;128:319–23.
 13. Canpolat, Bakyr. A case report of purpura fulminans secondary to transient protein C deficiency as a complication of chickenpox infection. *Turk J Pediatr.* 2002;44:148–51.
 14. Petrovich CT. Hemostasis and hemotherapy. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting R, editors. *Clinical Anesthesia.* 3rd edn. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company; 1996. p. 189–217.
 15. Morrow JD, Roberts LJ. Lipid derived autacoids. Eicosanoids and platelet-activating factor. En: Hardman JD, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies Inc; 2001. p. 669–85.
 16. Ozaki Masayuki, Ogata Masanori, Yokoyama Toru, Kawasaki Takashi, Shigematsu Akio, Sata Takeyoshi. Prevention of thrombosis with prostaglandin E1 in a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Can J Anesth.* 2005;52:143–7.
 17. France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics.* 2008 Mar;121:625–6.