

Púrpura fulminante idiopática con déficit transitorio de proteína S

C. de Frutos Martínez^a, A. Iturrioz Mata^a, E. González Pérez-Yarza^a, M.^aC. Arratibel Fuentes^b, R. Sainz Arroniz^b y Y. Albisu Andrade^a

^aUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. ^bSección de Coagulación, Servicio de Hematología (LUD). Hospital Donostia. San Sebastián.

(An Esp Pediatr 2001; 55: 369-373)

La púrpura fulminante idiopática cursa con lesiones cutáneas purpuroequimóticas, planas, rápidamente progresivas y coagulopatía intravascular diseminada (CID), en ausencia de infección activa o alteraciones previas de la coagulación. Afecta fundamentalmente a niños y en el 90 % de los casos está precedida por una infección banal. La base patogénica es un déficit transitorio de proteína S, mediado por autoanticuerpos, que propicia un estado de hipercoagulabilidad.

Se presenta un caso en un varón de 2 años previamente sano, con lesiones purpúricas cutáneas características de púrpura fulminante y CID en ausencia de sepsis. Se constató un déficit grave pero transitorio de proteínas S. Preciso tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado durante 12 días y anticoagulación durante 3 meses, siendo la evolución favorable. La actividad de proteína S permaneció disminuida durante 50 días a pesar de la normalización precoz del resto de los parámetros.

Palabras clave:

Púrpura fulminante. Proteína S. Proteína C. Coagulopatía adquirida. Trombofilia.

IDIOPATHIC PURPURA FULMINANS WITH SEVERE PROTEIN S DEFICIENCY

Idiopathic purpura fulminans produces rapidly progressive hemorrhagic necrosis of the skin with disseminated intravascular coagulation in individuals without known abnormalities of the protein C pathway or acute infections. The disease mainly affects children and in 90 % of cases is preceded by a benign infection. Its pathogenesis involves a temporary autoimmune protein S deficiency that provokes a state of hypercoagulability.

We present the case of a previously healthy 2-year-old boy with hemorrhagic skin lesions characteristic of purpura fulminans and disseminated intravascular coagulation without sepsis. Severe, temporary protein S deficiency was confirmed. The patient received daily replacement therapy with fresh frozen plasma for 12 days and anticoagulation with heparin for 3 months. Evolution was favorable. Although the other parameters returned to normal, protein S remained low for 50 days despite treatment. The patient has made a complete recovery.

tion without sepsis. Severe, temporary protein S deficiency was confirmed. The patient received daily replacement therapy with fresh frozen plasma for 12 days and anticoagulation with heparin for 3 months. Evolution was favorable. Although the other parameters returned to normal, protein S remained low for 50 days despite treatment. The patient has made a complete recovery.

Key words:

Purpura fulminans. Protein S. Protein C. Acquired coagulation defect. Thrombophilia.

INTRODUCCIÓN

La púrpura fulminante es un término descriptivo referido a un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por lesiones de púrpura y necrosis rápidamente progresivas en áreas extensas de la piel, en presencia de datos analíticos de coagulopatía intravascular diseminada (CID). La púrpura fulminante idiopática afecta fundamentalmente a niños y está precedida en el 90 % de los casos por una infección¹⁻³. La mayoría de estos pacientes presenta un déficit transitorio de proteína S de origen autoinmune⁴⁻⁹. La evolución es variable, con casos benignos frente a otros con elevada morbimortalidad derivada de los fenómenos tromboembólicos sistémicos.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 2 años y medio, previamente sano, que ingresó por la aparición progresiva en las últimas 2 h de lesiones purpuroequimóticas en miembros inferiores. No refería procesos infecciosos en los 30 días previos ni existían antecedentes personales ni familiares de enfermedades tromboembólicas o hemorrágicas.

En la exploración el paciente estaba afebril, consciente, bien perfundido, con frecuencia cardíaca y presión arte-

Correspondencia: Dra. C. de Frutos Martínez.
UCIP. Servicio de Pediatría.
Hospital Donostia.
Pº Dr. Begiristain, s/n. 20014 San Sebastián.
Correo electrónico: ja1111@euskalnet.net

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en abril de 2001.



Figura 1. Aspecto de las lesiones cutáneas al ingreso (A) y al tercer día de la evolución (B). Obsérvese la aparición de vesículas hemorrágicas en la zona central de necrosis.

rial normales para su edad. Presentaba lesiones purpuroequimóticas, planas, simétricas, de 4-10 cm de diámetro, de bordes bien delimitados, con área central de necrosis, localizadas en glúteos y región dorsal de miembros inferiores (fig. 1). El resto de la exploración física era normal.

Los estudios hematológicos realizados al ingreso (tabla 1) ponían de manifiesto la existencia de CID, con tiem-

TABLA 1. Datos analíticos al ingreso

Parámetro	Dato
Hemoglobina	11,8 g/dl
Leucocitos	19.500 × 10 ³ /μl
Neutrófilos	50 %
Linfocitos	38 %
Monocitos	9 %
Eosinófilos	2 %
Creatinina	0,5 mg/dl
Úrea	30 mg/dl
Glucosa	95 mg/dl
Sodio	139 mEq/l
Potasio	4 mEq/l
Calcio	8,8 mg/dl
Proteínas totales	7,1 g/dl
GPT	34 U/l
TTPA	66,5 seg (ratio 2,4)
TP	5,6 INR
Fibrinógeno	0 mg/dl
Dímero D	> 4.000 ng/ml
Plaquetas	112.000 × 10 ³ /μl
Proteína C*	44,5 %
Proteína S*	1 %
Antitrombina III*	108 %
Cuantificación de factores II, V, VII, VIII, X y XII	Normal
Resistencia a la PCA	Normal
Factor V Leiden	Negativo
ANA	Negativo
Anticuerpos anticardiolipina	Negativo
Anticoagulante lúpico	Negativo

*Determinaciones al tercer día de ingreso.

ANA: anticuerpos antinucleares; GPT: gammaglutamiltranspeptidasa;

PCA: proteína C activada; TP: tiempo de protrombina;

TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

pos de coagulación alargados, ausencia de fibrinógeno, elevación del dímero D y de los productos de degradación del fibrinógeno. El recuento y la fórmula leucocitaria fueron normales, al igual que los estudios repetidos de función renal y hepática. Todos los cultivos recogidos al ingreso (de sangre, de orina y nasofaringe) fueron estériles. Las serologías para virus del herpes simple, *Mycoplasma*, parvovirus B-19 y ASLO fueron igualmente negativas.

Al tercer día de ingreso, se determinó la actividad de proteínas C y S mediante test cromogénico automatizado (ILTM Test, Instrumentation Laboratory Company, Lexington, MA, EE.UU.), observando un déficit grave de proteína S (actividad del 1 %) y moderado de proteína C (actividad del 44 %). La cuantificación de factores II, V y antitrombina III y la resistencia a la proteína C activada fueron normales. Las determinaciones de factor V Leiden, anticuerpos antifosfolípido y anticoagulante lúpico resultaron

negativas. No fue posible titular los anticuerpos antiproteína S y antiproteína C porque esta técnica no está disponible en nuestro centro. La actividad de proteína C y de proteína S en los padres del paciente resultó normal.

El paciente recibió tratamiento antibiótico empírico con cefotaxima y amikacina que se suspendió tras conocer el resultado negativo de los cultivos. Preciso tratamiento sustitutivo mediante transfusiones de plasma fresco congelado (PFC) 10-20 ml/kg/día hasta el día 12 de ingreso. Al tercer día se inició anticoagulación con heparina sódica intravenosa con dosis de choque de 50 U/kg y dosis de mantenimiento de 20 U/kg/h que fue preciso aumentar de manera progresiva hasta 43 U/kg/h para mantener el *ratio* del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) entre 1,5 y 2,5. A partir del día 16 la heparina sódica intravenosa se sustituyó por heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea (enoxiparina, 1,5 mg/kg/día) que se mantuvo durante 3 meses. Los tiempos de coagulación (tiempo parcial y TTPA) se normalizaron en las primeras 48 h con la administración de PFC. La actividad de proteína C se normalizó a partir del quinto día de evolución pero la actividad de proteína S permaneció disminuida durante 50 días (fig. 2).

La evolución clínica del paciente fue satisfactoria. Una vez iniciado el tratamiento con PFC se detuvo la progresión de la púrpura. Las lesiones evolucionaron durante la primera semana hacia una necrosis central en estrella con formación de vesículas hemorrágicas y, posteriormente, a la restitución completa de la integridad cutánea. No se observaron episodios tromboembólicos sistémicos. Recibió el alta hospitalaria a los 17 días del ingreso.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de sospecha de púrpura fulminante en nuestro paciente se basa en la presencia de lesiones cutá-

neas características con CID, en ausencia de signos de sepsis. El déficit grave y transitorio de proteína S apoya el diagnóstico. El diagnóstico de púrpura fulminante se confirmó con la presencia de anticuerpos circulantes antiproteína S cuya desaparición fuera paralela a la normalización de la actividad de proteína S. Por la ausencia de una enfermedad preparatoria previa, se trata, en principio, de una púrpura fulminante idiopática.

La púrpura fulminante es un síndrome agudo que cursa con púrpura y necrosis rápidamente progresiva de áreas extensas de la piel, asociada a CID. Se manifiesta en tres situaciones clínicas: *a*) en recién nacidos con déficit congénito homocigoto de proteínas C o S (púrpura fulminante neonatal); *b*) en el contexto de una infección aguda grave, característicamente meningococemia fulminante, aunque también se ha descrito en sepsis por *Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y gramnegativos (púrpura fulminante infecciosa), y *c*) en ausencia de infección aguda, asociada a un déficit transitorio autoinmune de proteína S (púrpura fulminante idiopática). En la mayoría de los casos el tipo idiopático aparece durante la fase de convalecencia de una infección (postinfecciosa), siendo las más frecuentes la varicela (30%) y la infección estreptocócica (20%)¹⁻³.

Es una enfermedad inicialmente limitada a la vasculatura de la piel. Histológicamente existe trombosis venosa extensa de la dermis con infarto hemorrágico de los tejidos adyacentes. La distribución topográfica de las lesiones cutáneas difiere en los distintos tipos de púrpura fulminante. En el tipo infeccioso las lesiones son preferentemente distales con progresión proximal. En la púrpura fulminante neonatal y la idiopática la distribución de las lesiones recuerda a la púrpura de Schönlein-Henoch, afectando de forma simétrica glúteos, muslos y pantorrillas.

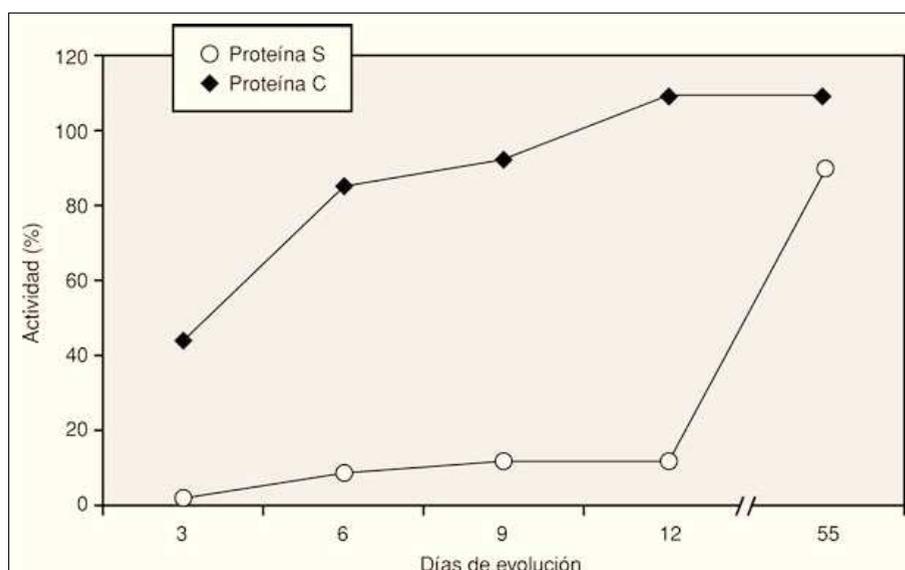


Figura 2. Evolución de la actividad de la proteína S y la proteína C.

El déficit, permanente o transitorio, de proteína S y/o proteína C condiciona un estado de hipercoagulabilidad que parece constituir la base etiopatogénica de la enfermedad. Las proteínas S y C son proteínas de síntesis hepática y endotelial, vitamina K dependientes, que actúan como factores antitrombóticos. La proteína C activada inhibe la formación del coágulo y activa la fibrinólisis. La proteína S actúa como cofactor de la proteína C inhibiendo la capacidad coagulante de los factores Va y VIIIa.

La púrpura fulminante neonatal aparece en recién nacidos con déficit homocigoto de proteína C o proteína S. Estos pacientes precisan tratamiento con concentrado de la proteína deficitaria, así como anticoagulación a largo plazo^{10,11}.

En la púrpura fulminante infecciosa se han objetivado déficit transitorios de proteína C por consumo de ésta. Recientemente se ha comunicado mejoría de la evolución de las lesiones trombóticas y reducción de la necesidad de amputaciones distales en pacientes con sepsis meningocócica y CID tras la administración de concentrado de proteína C¹²⁻¹⁴.

El tipo idiopático afecta característicamente a niños y en el 90 % de los casos se encuentra precedido por una infección. Las lesiones cutáneas aparecen bruscamente y progresan con rapidez, pero, a diferencia de la púrpura infecciosa, están ausentes los signos clínicos de sepsis. Estas manifestaciones clínicas junto a los datos analíticos de CID, sugieren por sí mismos el diagnóstico de púrpura fulminante idiopática. El diagnóstico se confirma con la detección de un déficit grave de proteína S y la presencia de anticuerpos antiproteína S, que ha sido puesta de manifiesto en varios trabajos^{4,6-8}. Estos autoanticuerpos disminuyen por distintos mecanismos la actividad de la proteína S, promoviendo un estado de hipercoagulabilidad con consumo de factores que se traduce en una CID. Si bien tanto la proteína S como la proteína C podrían estar deplecionadas de forma secundaria en el contexto de una CID, la cuantificación normal de antitrombina III, factores II y VII sugiere que el déficit de proteína S constituye el eje central en la patogenia de la púrpura fulminante idiopática. Los mecanismos de producción de estos autoanticuerpos no son bien conocidos. La monitorización simultánea de la actividad de la proteína S y del título de autoanticuerpos antiproteína S permite el seguimiento exhaustivo de la evolución de la enfermedad. La desaparición de los autoanticuerpos es paralela a la normalización de la actividad de la proteína S. Esto tiene lugar en un tiempo variable, por lo general de 1 a 3 meses. Es obligado investigar la existencia de una infección preparatoria previa, si bien su ausencia, como ocurrió en nuestro paciente, no excluye el diagnóstico de púrpura fulminante idiopática.

El pronóstico de este proceso es variable, en función de la evolución de las lesiones cutáneas y del desarrollo

de fenómenos tromboembólicos sistémicos. Se ha publicado una mortalidad de hasta el 15%.

Los objetivos del tratamiento son, por una parte, evitar la progresión de la trombosis y, por otra, controlar la CID. Para ello es preciso la anticoagulación prolongada, habitualmente durante un período de entre 3 y 6 meses, y la sustitución de factores y proteínas S y C durante la fase aguda con PFC. Nuestro paciente precisó en los primeros días de la enfermedad transfusiones de PFC cada 8-12 h; la semivida corta de la proteína S así transfundida hace sospechar la existencia de un autoanticuerpo circulante. La anticoagulación prolongada con heparina de bajo peso molecular (enoxiparina) aporta ventajas sustanciales en el niño gracias a la administración subcutánea, la mínima monitorización necesaria y la ausencia de interferencias medicamentosas¹⁵. En nuestra experiencia, la enoxiparina permitió un control ambulatorio sencillo sin objetivar complicaciones.

En la actualidad existe disponible concentrado de proteína C activada (Baxter®) pero, en nuestro conocimiento, no se ha comercializado el concentrado de proteína S. Los corticoides no se han mostrado eficaces en el tratamiento de la púrpura fulminante idiopática².

En conclusión, el diagnóstico debe sospecharse ante un paciente sin signos de infección grave que presenta lesiones cutáneas purpúricas rápidamente progresivas con datos analíticos de CID. La disminución transitoria de la actividad de proteína S y la detección de autoanticuerpos antiproteína S confirman el diagnóstico. Especulamos que la disponibilidad de concentrado de proteína S podría mejorar la evolución de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Hjort PF, Rapaport SI, Jörgensen L. Purpura fulminans. Report of a case successfully treated with heparin and hydrocortisone. Review of 50 cases from the literature. *Scand J Haematol* 1964; 1: 169-192.
- Francis RB Jr. Acquired purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 310-325.
- Adcock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 333-340.
- D'Angelo A, Della Valle P, Crippa L, Pattarini E, Grimaldi L, D'Angelo SV. Autoimmune protein S deficiency in a boy with severe thromboembolic disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1753-1757.
- Nguyễn P, Reynaud J, Pouzol P, Munzer M, Richard O, François P. Varicella and thrombotic complications associated with transient protein C and protein S deficiencies in children. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 646-649.
- Levin M, Brian SE, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura fulminans caused by autoantibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995; 127: 355-363.
- Bergmann F, Hoyer PF, D'Angelo SV, Mazzola G, Oestereich C, Barthels M et al. Severe autoimmune protein S deficiency in a boy with idiopathic purpura fulminans. *Br J Haematol* 1995; 89: 610-614.

8. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, Jacobson L, Meech S et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr* 1996; 128: 319-323.
9. Ángeles G, Villanueva J, Cambra FJ, Toll MT, Palomeque A. Púrpura fulminante posvaricela con déficit transitorio de proteína C y proteína S. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 412-414.
10. Monagle P, Andrew M, Halton J, Marlar R, Jardine L, Vegh P et al. Homozygous protein C deficiency: description of a new mutation and successful treatment with low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 1998; 79: 756-761.
11. Sanz-Rodriguez C, Gil-Fernandez JJ, Zapater P, Pinilla I, Granados E, Gomez V et al. Long-term management of homozygous protein C deficiency: replacement therapy with subcutaneous purified protein C concentrate. *Thromb Haemost* 1999; 81: 887-890.
12. Rintala E, Kauppila M, Seppala OP, Voipio-Pulkki LM, Pettila V, Rasi V et al. Protein C substitution in sepsis-associated purpura fulminans. *Crit Care Med* 2000; 28: 2373-2378.
13. Ettingshausen CE, Veldmann A, Begg T, Schneider W, Jager G, Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 537-541.
14. Smith OP, White B. Infectious purpura fulminans: Diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 1999; 104: 202-207.
15. Michelson AD, Bovill E, Monagle P, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1998; 114: 748-769.