

Púrpura fulminans asociada a déficit adquirido de proteína S en una paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*

Purpura fulminans secondary to *Streptococcus pneumoniae* infection in a patient with acquired protein S deficiency: a case report

Sernaqué C, Ceresetto J, Duboscq C, Shanley C, Bullorsky E, Rabinovich O, Palmer S, Bullorsky L, Cia A, Flegler N, Giunta J, Oliveros K, Fernie L, Quarchione M, Stemmelin G

Hospital Británico de Buenos Aires

ceciliasernaque@hotmail.com

Fecha recepción: 19/11/2020

Fecha aprobación: 26/11/2020



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 3: 71-75

Septiembre - Diciembre 2020

Palabras claves: púrpura fulminans, *Streptococcus pneumoniae*, déficit proteína S.

Keywords: purpura fulminans, *Streptococcus pneumoniae*, protein S deficiency.

Resumen

La púrpura fulminans es una emergencia hematológica que se caracteriza por presentar necrosis cutánea y parámetros de coagulación intravascular diseminada (CID) en el laboratorio. Puede presentarse asociada a infecciones severas, como un proceso autoinmune posterior a infecciones benignas en la infancia o ser el síntoma de presentación de una deficiencia congénita de proteínas C o S. Se describe un caso clínico de púrpura fulminans asociado a déficit adquirido de proteína S en una paciente de 6 años con neumonía grave por *Streptococcus pneumoniae*.

Introducción

La púrpura fulminans (PF) es una complicación infrecuente pero potencialmente fatal, asociada tanto a infecciones benignas como a infecciones bacterianas severas. La prevalencia en niños es del 0,05

al 0,16%⁽¹⁾. Puede progresar a falla multiorgánica debido a oclusión de vasos pequeños y medianos. Afecta principalmente a neonatos y niños, causando alta mortalidad inicial y elevada morbilidad en sobrevivientes. Existen tres tipos de PF según su mecanismo fisiopatológico: asociado a infecciones agudas severas, posterior a infecciones benignas mediante la formación de autoanticuerpos o secundario a déficit adquirido de proteínas C o S.

Caso clínico

Paciente de 6 años con diagnóstico de neumonía grave por *Streptococcus pneumoniae* que ingresa a Sala de Cuidados Intensivos. Presenta a nivel cutáneo lesiones purpúricas en ambas manos y miembro inferior derecho. Laboratorio al ingreso: hematocrito: 28% leucocitos: 30.000/mm³, plaquetas: 165.000/mm³. Inicia tratamiento antibiótico endovenoso. Evoluciona con necrosis cutánea distal

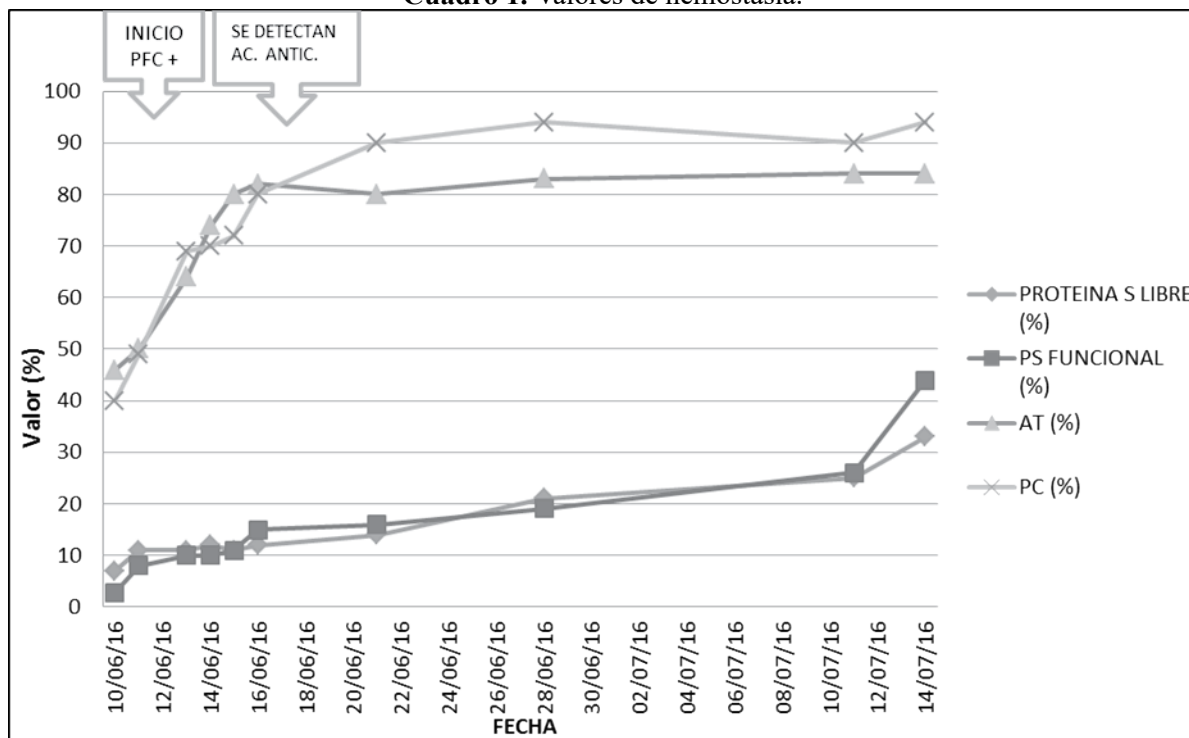
a predominio de miembros superiores. El laboratorio de hemostasia muestra: tiempo de protrombina (TP): 61%, APTT: 25 segundos, fibrinógeno: 161 mg/dl, antitrombina: 44%, proteína C: 49%, proteína S libre: 7%, dímero D > 20.000 ngFEU/ml. La paciente requiere la colocación de un tubo de avenamiento pleural por empiema. Con diagnóstico probable de púrpura fulminans asociada a CID inicia tratamiento con plasma fresco congelado y dosis bajas de heparina no fraccionada en goteo endovenoso continuo. A las 48 horas de iniciado el tratamiento corrige parcialmente los valores del coagulograma: TP: 85%, APTT: 29 segundos, fibrinógeno: 406 mg/dl, antitrombina 74 %, proteína C: 90%, proteína S libre: 11%, dímero D: 12.488 ngFEU/ml. Se detecta la presencia de un anticuerpo adquirido contra la proteína S, por lo que inicia tratamiento en dosis anticoagulante con enoxaparina 1 mg/kg c/12 horas monitoreado con antiXa cromogénico. La paciente presenta evolución favorable del cuadro infeccioso pulmonar y del cuadro cutáneo. Requiere múltiples cirugías por gangrena de falanges distales de miembros superiores. Previo a una cirugía programada para desbridar tejidos necróticos se suspende heparina de bajo peso molecular y desarrolla trombosis venosa profunda de miembro inferior izquierdo.

Luego de un mes de tratamiento antibiótico y bajo tratamiento anticoagulante, el valor de la proteína S libre aumenta a 45%, evidenciándose una menor potencia del inhibidor. Se estudia a ambos padres, quienes tienen valores normales de proteína S libre. Se realiza estudio de trombofilia y se detecta la presencia de la mutación para el factor V de Leiden heterocigota.

Discusión

La causa más frecuente de PF es aquella asociada a infecciones bacterianas agudas⁽²⁾. Se produce daño endotelial y, secundariamente, activación sistémica de la cascada de la coagulación y del sistema del complemento, con consumo de factores de la coagulación y plaquetas, llevando a sangrado. El consumo de los factores anticoagulantes naturales como las proteínas C y S lleva a la formación de trombos de la microvasculatura dérmica e infartos hemorrágicos en otros tejidos, especialmente a nivel pulmonar, SNC y glándulas suprarrenales⁽³⁾. La CID asociada a sepsis se produce en el contexto de infecciones bacterianas, especialmente asociado a neumococo y meningococo⁽⁴⁾, menos frecuentemente puede producirse en sepsis por Streptococcus, Haemophilus y Staphylococcus, particularmente en pacientes con

Cuadro 1. Valores de hemostasia.



asplenia funcional o anatómica⁽³⁾. En este caso la PF es un fenómeno que se autolimita cuando se resuelve la infección severa de base que la produjo. Los pacientes sobrevivientes pueden presentar secuelas graves.

La PF asociada a la producción de autoanticuerpos se desarrolla 7 a 10 días posteriores a una enfermedad infecciosa benigna febril, en general una infección por varicela o Streptococcus⁽²⁾. Los niños se presentan en buen estado general pero con parámetros de CID en el laboratorio. Se observa una deficiencia severa de la proteína S mediada por una reacción cruzada de los antígenos del patógeno con las proteínas C y S con presencia de autoanticuerpos IgG que aumentan la depuración de dicha proteína en suero^(1,3). Ciertas trombofilias, como el factor V de Leiden, la mutación de la protrombina u otros, serían factores predisponentes para el desarrollo de PF postinfecciosa^(3,5,6). A los pacientes con diagnóstico de PF se les debe evaluar la presencia de dichas trombofilias para inicio precoz de tratamiento apropiado incluyendo anticoagulación en dosis profiláctica⁽⁵⁾.

Los pacientes con déficit congénito severo hereditario de anticoagulantes naturales (proteínas S y C) desarrollan la enfermedad horas o días posteriores

al nacimiento. Se produce debido a una mutación homocigota o doble heterocigota de los genes que codifican dichas proteínas⁽⁷⁾. Los neonatos presentan necrosis cutánea y manifestaciones neurológicas y oftalmológicas debido a trombosis venosa cerebral, sangrado vítreo y trombosis de venas vítreas y retinales⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas de la PF son lesiones cutáneas eritematosas bien delimitadas que progresan en horas, desarrollando áreas centrales necróticas. La región central se encuentra rodeada por un borde eritematoso⁽²⁾. Se producen infartos hemorrágicos en las lesiones necróticas, con formación de bullas dolorosas e induradas. Dichas lesiones progresan rápidamente, afectando todo el espesor de la dermis y pudiendo afectar tejidos subyacentes⁽⁸⁾. Las lesiones ya establecidas pueden requerir desbridamiento, fasciotomía, amputación o plásticas reconstructivas. La distribución de las lesiones varía de acuerdo al mecanismo fisiopatológico. En la PF asociada a sepsis las lesiones se desarrollan típicamente en la parte distal de las extremidades con progresión proximal. En el caso de PF postinfecciosa las lesiones se producen en los muslos, piernas, nalgas, escroto y pene. En general respeta la parte distal de las extremidades⁽³⁾, se pueden producir

Figura 1. Evolución de las lesiones cutáneas.



Cuadro 2. Diagnóstico de la presencia de inhibidor de la proteína S.

	PS libre (%)	PS coag.(%)	PC (%)	AT (%)
Plasma cal	95	93	101	102
Paciente	11	14	89	80
Pcal+Pte teórico	53	54	95	91
Pcal+Pte medido	26	32	98	88

también hemorragias en el tracto gastrointestinal o genitourinario. Las lesiones cutáneas que se producen en el déficit congénito de proteínas C o S son generalizadas, con extensas áreas de necrosis con gangrena digital y de extremidades.

En el laboratorio las características principales son aquéllas asociadas a coagulopatía por consumo, con disminución de todos los factores de la coagulación, aumento de los productos de degradación del fibrinógeno y plaquetopenia. Es importante la medición inmediata de la PC y PS ante la sospecha clínica de PF⁽⁸⁾.

La PF es una emergencia hematológica, por lo que se debe instaurar tratamiento urgente. El tratamiento específico consiste en el aporte de plasma fresco congelado cada 8 a 12 horas para reponer los factores que se consumen, junto con la administración de heparina a dosis bajas, lo cual limitaría la extensión de la necrosis cutánea⁽⁹⁾. El uso de PFC puede no corregir el déficit de PC o PS en la PF postinfecciosa, ya que la presencia de autoanticuerpos, por lo que se puede evaluar el uso de plasmaféresis o inmunosupresión si no hay respuesta al tratamiento inicial. El mismo debe continuarse hasta que los valores de

la proteína S sean normales^(1,3). Se debe evaluar el aporte de concentrado de fibrinógeno o crioprecipitados en el caso de hipofibrinogenemia y plaquetas con recuentos menores de 50.000/mm³. Los concentrados de proteína C se usan para prevenir la PF en aquellos casos con déficit severo del mismo⁽⁷⁾.

El tratamiento anticoagulante se debe evaluar con precaución debido al alto riesgo de sangrado por la coagulopatía⁽³⁾. En aquellos casos en los que se produce trombosis de grandes vasos se puede administrar heparina no fraccionada más aporte de PFC⁽⁸⁾.

Conclusiones

Consideramos de interés la presentación de este caso clínico, ya que la PF es una patología de baja prevalencia pero que requiere llegar a un diagnóstico adecuado en forma rápida.

En este caso documentamos la asociación de sepsis severa por neumonía por neumococo y púrpura fulminans idiopática de la que, hasta donde sabemos, no hay casos reportados en la literatura.

Se destaca la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de esta entidad, lo que reduce la morbilidad del evento.

Cuadro 3. Clasificación de púrpura fulminans.

Púrpura fulminans	Fisiopatología	Enfermedad de base	Tiempo	Clínica	Tratamiento
Déficit hereditario de PS/PC	<ul style="list-style-type: none"> Déficit congénito severo de PS o PC 	<ul style="list-style-type: none"> Espontáneo en neonatos Secundario a infecciones 	<ul style="list-style-type: none"> 1er a 3er día de vida 	<ul style="list-style-type: none"> Necrosis cutánea generalizada, predominio distal 	<ul style="list-style-type: none"> Fatal sin tratamiento PFC y concentrado de PC HNF
Sepsis severa	<ul style="list-style-type: none"> Endotoxinas bacterianas CID por consumo 	<ul style="list-style-type: none"> Sepsis severa Asociado a asplenia 	<ul style="list-style-type: none"> Autolimitada en 10-15 días 	<ul style="list-style-type: none"> Falla multiorgánica Necrosis distal Trombosis de vasos en pulmón, riñón, GSR y SNC 	<ul style="list-style-type: none"> PFC + HNF dosis bajas Plasmaféresis No anticoagulación
Idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Autoanticuerpos contra PS o PC 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad benigna por varicela o estreptococo 	<ul style="list-style-type: none"> 7 a 10 días posterior a infección Autolimitada 	<ul style="list-style-type: none"> Necrosis cutánea parcheada, distal, predominio MMII 	<ul style="list-style-type: none"> PFC + HNF dosis anticoagulante Plasmaféresis

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Hernández Blanco, R. González Montero, M.M. Urán Moreno. Post-varicella purpura fulminans: Potentially fatal. *An Pediatr.* 2009;70:379-82.
2. Talwal A, Kumar S, Gopal MG, Nandini As. Spectrum of purpura fulminans: report of three classical prototypes and review of management strategies. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 Mar-Apr;78(2):228.
3. Chalmers E, Cooper P, Forman K. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child.* 2011 Nov;96(11):1066-71.
4. GL, Darmstadt. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol.* 1998 May-Jun;15(3):169-83.
5. Gurgey A, Aytac S, Kanra G. Outcomer in children with purpura fulminans: report on 16 patients. *Am J Hematol.* 2005 Sep;80(1): 20-5.
6. Dogan Y, Aygun D, Yilmaz Y, Kanra G. Severe protein S deficiency associated with heterozygous factor V Leiden mutation in a child with purpura fulminans. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Jan-Feb;20 (1):1-5.
7. Price VE, Ledingham DL, Krumpel A. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011 Dec;1(6):318-22.
8. Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth.* 2001 Apr;86(4):581-6.
9. Lalitha AV, Aruna D, Prakash A. Spectrum of purpura fulminans. *Indian J Pediatr.* 2009 Jan;76 (1):87-9.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.