

Púrpura fulminante neonatal: un caso y revisión de la literatura

Neonatal Fulminating Purpura: One Case and Literature Review

Ana Cecilia González de Cossío¹, Julieta Carolina Corral Chávez², Tita Nallely González Márquez³ y María Elisa Vega Memije⁴

¹ Egresada del curso de Dermatología.

² Diplomado en Dermatopatología.

³ Residente de Dermatología.

⁴ Dermatopatóloga, Departamento de Dermatopatología

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

RESUMEN

La púrpura fulminante neonatal es una enfermedad grave y poco frecuente, causada por deficiencias congénitas o adquiridas de las proteínas C o S. Tiene alta mortalidad a menos que se realice el diagnóstico temprano y se inicie tratamiento. Describimos el caso de un recién nacido que comenzó de manera súbita, secundario a una infección intrahospitalaria por *Acinetobacter junii*, una dermatosis caracterizada por ampollas tensas, de contenido seroso y hemático, con evolución posterior a necrosis. Se documentó una deficiencia de proteína C transitoria. Recibió tratamiento con antibióticos, plasma fresco congelado y anticoagulación, con lo cual se recuperó totalmente.

PALABRAS CLAVE: púrpura fulminante neonatal, proteína C, proteína S, infección intrahospitalaria.

ABSTRACT

Neonatal purpura fulminans is a life-threatening and uncommon condition, caused by congenital or acquired deficiencies of protein C or S. It has high mortality rates unless there is early recognition of the clinical symptoms, prompt diagnosis, and judicious replacement therapy is initiated. We report the case of a newborn who presented a sudden dermatosis characterized by tense, serous and hematic blisters secondary to a nosocomial infection by *Acinetobacter junii*, with subsequent progression to necrosis. Transient protein C deficiency was documented. The patient was treated with antimicrobial therapy, fresh frozen plasma and anticoagulation. The patient had a complete recovery.

KEYWORDS: neonatal purpura fulminans, protein C, protein S, nosocomial infection.

Introducción

La púrpura fulminante neonatal (PFN) fue descrita por primera vez en el año 1962; esta entidad se considera una emergencia hematológica potencialmente mortal en el periodo neonatal, caracterizada por la formación de coágulos intravasculares diseminados, lo que conlleva a necrosis de la piel. Evoluciona rápidamente a una falla multiorgánica secundaria a la oclusión trombotica de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.¹⁻³

La incidencia no ha sido bien reportada en la literatura, se trata de un trastorno poco común, por lo que sólo existen reportes de casos aislados.^{2,4}

Caso clínico

Paciente masculino de 18 horas de nacido mediante parto vaginal eutócico, de 37.5 semanas de gestación, respiró y

lloró al nacer, con peso de 2 450 g, talla de 48 cm, APGAR 8/9, con taquipnea transitoria que revirtió con oxígeno suplementario y se aplicó dosis de vitamina K reglamentaria. Producto de la segunda gesta de madre de 23 años, con hematoma placentario, por lo que la madre requirió reposo absoluto durante el primer trimestre. Asimismo cursó con infecciones de vías urinarias y cervicovaginitis, sin especificar tratamiento. Padres sin antecedentes médicos de importancia. Se solicitó valoración al Servicio de Dermatología porque, de forma súbita a las cinco horas de vida extrauterina, el bebé inició con una dermatosis polimorfa diseminada bilateral y simétrica que afectaba del segundo al quinto dedo de los pies, caracterizada por ampollas tensas de entre 5 y 10 mm de diámetro, de contenido seroso y hemático, sobre base eritematosa, zonas exulceradas (figura 1). Además eritema diseminado en

CORRESPONDENCIA

Dra. Tita Nallely González Márquez ■ glzmqz_tita@hotmail.com

Hospital General Dr. Manuel Gea González, Departamento de Dermatología, Calzada de Tlalpan 4800, C.P. 14080, Ciudad de México



Figura 1. Día 1: dermatosis diseminada bilateral y simétrica que afecta del segundo al quinto dedo de los pies, caracterizada por ampollas tensas de entre 5 y 10 mm de diámetro, de contenido seroso y hemático, sobre base eritematosa, zonas exulceradas.



Figura 2. Día 2: eritema diseminado en la región pretibial con extensión a los pies, afectando el dorso y la planta, con blanqueamiento durante la digitopresión.

la región pretibial que se extendía a los pies, afectando el dorso y la planta, con blanqueamiento durante la digitopresión (figura 2). Hasta ese momento el paciente se encontraba estable, sin datos de respuesta inflamatoria sistémica. Los estudios de laboratorio iniciales fueron normales, se muestran en la tabla 1. Nuestro diagnóstico presuntivo fue de ampollas secundarias a fricción y el eritema como parte de una respuesta fisiológica inmadura.

En la evolución de la dermatosis a las 24 horas se observó coloración violácea y necrosis en las zonas distales (figura 3). Se realizaron nuevos estudios de laboratorio en los que se observó déficit de proteína C con 13% de actividad (tabla 1), motivo por el cual fue trasladado al servicio de hematología de otro hospital.

Durante su estancia intrahospitalaria cursó con picos febriles y se documentó hemocultivo positivo para *Acinetobacter junii*, por lo que se indicó esquema antimicrobiano a base de meropenem y vancomicina, completando 10 días de tratamiento. Además presentó apneas de origen



Figura 3. Día 3: 24 horas después del inicio del cuadro, en los pies se observa coloración violácea y necrosis de las regiones distales.

Tabla 1. Estudios de laboratorio

ESTUDIOS	DÍA 1	DÍA 2
Leucocitos	12.4	12.3
Hemoglobina	21.8	17.9
Plaquetas	147 000	147 000
PCR		<0.020
Tiempo protrombina	14.2	16.8
INNR	0.96	1.13
Fibrinógeno		274
Tiempo tromboplastina parcial	50.4	56.40
Tiempo trombina	17.40	17.40
Antitrombina III		51
Proteína S		45.3
Proteína C		13
Factor Von Willebrand		121
Dímero D		3.62
Anticoagulante lúpico		0.94

central y se identificó Western blot positivo para toxoplasmosis congénita, que se trató con pirimetamina junto con ácido fólico y trimetoprim-sulfametoxazol.

Se realizó el diagnóstico de púrpura fulminante neonatal y se descartó daño sistémico, no se presentaron datos de trombosis u otras alteraciones vasculares a nivel renal, ocular, cerebral o hepático, además se investigó déficit de proteínas en los padres y se encontró déficit de proteína S en la madre, con cálculo de actividad de 44% y padre con valores normales. Se inició tratamiento a base de plasma fresco congelado 10 mg/kg cada 12 horas y enoxaparina 1.5 mg/kg cada 12 horas. El paciente evolucionó favorablemente con recuperación completa y reepitelización cutánea adecuada.

Discusión y revisión de la literatura

Dentro de la etiología de la PFN existen causas adquiridas y congénitas, y de éstas, las causas adquiridas son las más comunes, sobre todo aquellas asociadas a infecciones severas, de las cuales el patógeno más frecuentemente relacionado en el periodo neonatal es el estreptococo del grupo B,¹³ caracterizadas por una coagulopatía por consumo y una deficiencia relativa de proteínas C o S, y con menos frecuencia se encuentran las causas congénitas debidas a la deficiencia de dichas proteínas.^{2,4-6,9}

Para el manejo primario se debe determinar el origen del cuadro, una vez descartadas las causas adquiridas como responsables de la púrpura fulminante, de forma urgente se debe orientar el diagnóstico en búsqueda de las causas congénitas.^{5,7,9}

Una forma particularmente severa de deficiencia de proteína C adquirida, caracterizada por púrpura fulmi-



Figura 3. A los seis meses.

nante y coagulación intravascular diseminada, se ha descrito en pacientes con infecciones virales o bacterianas agudas, incluyendo meningococcemia.^{9,12}

La proteína C es una proteína de la coagulación vitamina K dependiente, sintetizada por los hepatocitos, que circula en el plasma en concentraciones de 65 a 135 UI/dL y presenta actividad en la regulación de la trombina; las deficiencias severas de ésta ocasionan cuadros de púrpura fulminante con manifestaciones en las primeras horas de vida.^{8,10} Mientras que la proteína S funciona como cofactor de la proteína C, su deficiencia aumenta el riesgo de sufrir trombos venosas, sin producir un cuadro tan severo como la púrpura fulminante.^{5,13,16}

La deficiencia de vitamina C y su relación con la púrpura fulminante fue descrita en 1982 asociada a mutaciones en el gen PROC.^{9,20} La incidencia de deficiencia significativa de proteína C es de uno en 20 mil individuos sanos, sin predilección racial; con base en lo anterior, se estima que uno de cada 4 millones de nacimientos tendrá una deficiencia tanto en forma homocigota como heterocigota.⁶ Existen dos tipos de deficiencias: una donde se encuentran disminuidas de manera equivalente la cantidad y funcionalidad de la proteína C; y otra donde predomina la disminución en la actividad. Hasta la fecha se han reportado más de 160 mutaciones en el gen de la proteína C.^{13,17,18}

La concentración plasmática normal de proteína C en recién nacidos es de 25 a 40 UI/dL, y aumenta progresivamente hasta alcanzar niveles de una persona normal en la pubertad. Se considera entonces que una deficiencia leve es aquella con valores por debajo de 20 UI/dL, moderada de uno a 20 UI/dL, y severa con valores por debajo de un UI/dL.^{14,15}

Los niños con deficiencia congénita severa de proteína C presentan un cuadro de púrpura fulminante con un

Tabla 2. Etiología de la púrpura neonatal fulminante

Causas congénitas	Deficiencia homocigótica de proteína C Deficiencia homocigótica de proteína S
Causas adquiridas	Consumo incrementado: Infecciones Coagulación intravascular diseminada Trombosis venosa aguda Anticuerpos antifosfolípidos Bypass cardiaco Disminución de síntesis: Disfunción hepática severa Galactosemia Cardiopatía congénita severa Terapia con warfarina

Price VE, Ledingham DL, Krümpel A y Chan AK, Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans, *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:318.

inicio muy rápido del cuadro clínico, generalmente dentro de dos y 12 horas después del nacimiento. Sin embargo, se ha reportado un retraso en la aparición hasta los seis y 12 meses de edad. Presentan un aspecto inicial de máculas eritematosas bien delimitadas que evolucionan rápidamente, con zonas de necrosis y hemorragia. La necrosis comienza entre 24 y 48 horas después de la aparición de las primeras lesiones, suelen estar rodeadas por un borde fino de eritema, la hemorragia en la dermis necrótica ocasiona la formación de vesículas o bulas de contenido hemorrágico. La necrosis puede involucrar tejidos blandos, llegando a requerir desbridamiento quirúrgico, fasciotomías o amputación.^{4,8,17} Las lesiones ocurren en sitios con trauma y hay una predilección por las extremidades.^{2,5,6}

Para efectuar el diagnóstico, bajo la sospecha clínica, se deben recolectar muestras de sangre de los padres y de los lactantes; éstas se deben recoger en tubos con citrato para la mejor detección del antígeno y los niveles de actividad de las proteínas C y S.^{10,19} Histológicamente las lesiones consisten en coágulos de fibrina en pequeñas vénulas del tejido celular subcutáneo. Los estudios de coagulación son normales, excepto para los niveles elevados de dímero D y actividad de la proteína C que suele ser indetectable.^{8,10,17} La trombocitopenia, la hipofibrinogenemia y la prolongación del tiempo de protrombina se desarrollan con el tiempo, no se observan de forma inmediata.^{15,17} Los padres de neonatos con deficiencia severa de proteína C generalmente tienen historia de pérdidas fetales, aunque puede no haber antecedentes familiares de trombosis, ya que hay una gran variabilidad en el fenotipo heterocigoto.^{15,22}

Muchos de los afectados presentan leucocoria y son ciegos debido a la trombosis o hemorragia de la vena vítrea, y en estudios de imagen como la resonancia magnética algunos muestran datos de enfermedad vascular isquémica cerebral. La trombosis microvascular diseminada puede generar falla multiorgánica.^{7,10}

El manejo de la púrpura fulminante secundaria a deficiencia de proteína C requiere una intervención de forma urgente, y dicho manejo debe ser multidisciplinario en unidades de cuidados intensivos.^{3,15} Se basa en los hallazgos clínicos y en exámenes de laboratorio, en general se debe mantener un recuento de plaquetas por encima de 50 000 y el nivel de fibrinógeno > 1 g/L, la transfusión de agregados plaquetarios (10 a 15 ml/kg) o crioprecipitados (5 ml/kg) puede llegar a ser necesaria para mantener dichos niveles. Se debe asumir una posible causa séptica asociada hasta demostrar lo contrario, o en caso de la presencia de un foco infeccioso no se debe retrasar la terapia

antimicrobiana, ya que esto puede aumentar el consumo de proteínas C y S.^{7,9,14,15}

Una vez hecho el diagnóstico de púrpura fulminante neonatal secundaria a la deficiencia de proteínas C o S, el tratamiento dirigido se realiza con una fuente exógena de la proteína; la heparina y antiagregantes plaquetarios son ineficaces, mientras el plasma fresco congelado o concentrado de proteínas C o S han sido utilizados con éxito.^{9,18}

El plasma fresco congelado (PFC), el cual contiene 95 UI/dL de proteína C, se administra en una dosis de 10 a 20 ml/kg cada ocho a 12 horas, aumentando los niveles plasmáticos en 30 U/dL.^{15,19} El concentrado altamente purificado de la proteína C (ceprotin, Baxter) se administra con una dosis inicial de 100 unidades/kg IV, seguido de 50 unidades/kg IV cada seis horas, ya que la vida media en plasma de la proteína C es de seis a 10 horas. Sin embargo, hasta la fecha no se encuentra disponible en México.³ El tratamiento con PFC o proteína C se debe iniciar junto con terapia anticoagulante, la cual puede realizarse con heparina de bajo peso molecular o no fraccionada. La dosis de HBPM debe ser 28U/kg/h y posteriormente hacer el cambio a cumarínicos, no se recomienda comenzarlos antes debido a que éstos disminuyen la proteína C de forma inicial, incrementando el riesgo de trombosis. El tratamiento debe continuar hasta la resolución de las lesiones (en general entre seis a ocho semanas) mientras se está en la transición de otros anticoagulantes.^{4,7,19}

El tratamiento usando PFC puede ocasionar problemas relacionados con la sobrecarga de volumen y complicaciones inmunológicas, como alergia o daño pulmonar asociado con la transfusión.^{9,10}

La terapia de mantenimiento debe ser por un tiempo indefinido con un régimen de anticoagulación para disminuir el riesgo de trombosis o púrpura fulminante recurrente, puede realizarse con anticoagulación o con concentrado de proteína C, así como monitorización de forma semanal de tiempos de coagulación y dímero D (DD). La elevación del DD puede ser el primer signo de púrpura fulminante recurrente.^{15,17}

El trasplante de hígado se ha realizado como alternativa terapéutica cuando la terapia de remplazo no está disponible fácilmente, ofreciendo una cura a largo plazo en caso de deficiencias de proteína C.^{4,6}

El pronóstico está relacionado con el diagnóstico oportuno, los niveles de deficiencia y el manejo del cuadro agudo, generalmente la mortalidad es alta antes del diagnóstico a causa de la CID, pero también es posible una sobrevida variable si se toman todas las medidas preventivas, como terapia anticoagulante, monitorización continua de niveles de INR (metavalores de 3.5 a 3.8), pue-

de haber remisiones del cuadro de púrpura fulminante o sangrados por una anticoagulación inadecuada.^{5,9,10} El riesgo de complicaciones por sangrado incrementa con el tiempo por la anticoagulación de largo plazo. En caso de procedimientos quirúrgicos es necesario realizar remplazo de proteína C previo al evento.²⁰⁻²²

Conclusiones

Presentamos el caso de un paciente con púrpura fulminante neonatal que tuvo un curso favorable sin complicaciones gracias a la detección oportuna y el tratamiento dirigido. La púrpura fulminante neonatal secundaria a infecciones es la forma más común y, en general, se produce en un entorno de sepsis grave, siendo más frecuente en el periodo neonatal debido a infecciones por estreptococo del grupo B. En el caso de nuestro paciente, adquirió una infección nosocomial por un brote epidemiológico en nuestro hospital por *Acinetobacter junii*, el cual se está trabajando para erradicarlo. Las deficiencias congénitas de proteínas C o S son una condición que amenaza la vida. No se ha podido establecer si corresponde a una forma adquirida o congénita porque los resultados de PC y PS continúan dentro de valores bajos, afortunadamente se trata de un trastorno poco común. Es clave en el pronóstico del paciente el reconocimiento temprano, el diagnóstico precoz y la terapia de remplazo, ya que disminuye tanto la morbilidad como la mortalidad asociada con esta condición.

BIBLIOGRAFÍA

- Dabiri G, Damstetter E, Chang Y, Ebot B, Gloeckner J y Phillips T, Coagulation disorders and their cutaneous presentations: diagnostic work-up and treatment, *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:795-804.
- Bacciedonia V, Attiec M y Donatod H, Thrombosis in newborn infants, *Arch Argent Pediatr* 2016; 114:159-66.
- Konda S, Zell D, Milikowski C y Llamazares JA, Purpura fulminans associated with *Streptococcus pneumoniae* septicemia in an asplenic pediatric patient, *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104:623-7.
- Price VE, Ledingham D, Krümpel A y Chan A, Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans, *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:318.
- Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, Morgan M y Mumford AD, Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management, *Arch Dis Child* 2011; 96:1066-71.
- Goldenberg N y Manco-Johnson M, Protein C deficiency, *Haemophilia* 2008; 14:1214-21.
- Warner PM *et al*, Current management of purpura fulminans: a multicenter study, *J Burn Care Rehabil* 2003; 24:119-26.
- Sen K y Roy A, Management of neonatal purpura fulminans with severe protein C deficiency, *Indian Pediatrics* 2006; 43:542-5.
- Van Der Horst R, Purpura fulminans in a newborn baby, *Arch Dis Child* 1982; 37:426-41.
- Seligsohn U y Lubetsky A, Genetic susceptibility to venous thrombosis, *N Engl J Med* 2001; 344:1222-31.
- Smith OP, White B, Vaughan D, Rafferty M, Claffey L, Lyons B y Casey W, Use of protein-C concentrate, heparin, and haemodiafiltration in meningococcus-induced purpura fulminans, *Lancet* 1997; 350:1590.
- Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, Marey A, Goudemand J, Rime A y Mangalaboyi J, Meningococemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with anti-thrombin III concentrates, *Intensive Care Med* 1990; 16:121.
- Seligsohn U, Berger A, Abend M, Rubin L, Attias D, Zivelin A y Rapaport SI, Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn, *N Engl J Med* 1984; 310:559.
- Marciniak E, Wilson HD y Marlar RA, Neonatal purpura fulminans: a genetic disorder related to the absence of protein C in blood, *Blood* 1985; 65:15.
- Peters C, Casella JF, Marlar RA, Montgomery RR y Zinkham WH, Homozygous protein C deficiency: observations on the nature of the molecular abnormality and the effectiveness of warfarin therapy, *Pediatrics* 1988; 81:272.
- Sugahara Y, Miura O, Yuen P y Aoki N, Protein C deficiency Hong Kong 1 and 2: hereditary protein C deficiency caused by two mutant alleles, a 5-nucleotide deletion and a missense mutation, *Blood* 1992; 80:126.
- Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, Manco-Johnson MJ, Jacobson LJ y Hathaway WE, Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency, *Lancet* 1990; 335:61-2.
- Pung-Amritt P, Poort SR, Vos HL, Bertha RM, Mahasandana C, Tanphaichitr VS *et al*, Compound heterozygosity for one novel and one recurrent mutation in a Thai patient with severe protein S deficiency, *Thromb Haemost* 1999; 81:189.
- Jalbert LR, Rosen ED, Moons L, Chan JC, Carmeliet P, Collen D *et al*, Inactivation of the gene for anticoagulant protein C causes lethal perinatal consumptive coagulopathy in mice, *J Clin Invest* 1998; 102:1481.
- Yuen P, Cheung A, Lin HJ, Ho F, Mimuro J, Yoshida N *et al*, Purpura fulminans in a Chinese boy with congenital protein C deficiency, *Pediatrics* 1986; 77:670.
- Vigano D'Angelo S, Comp PC, Esmon CT y D'Angelo A, Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states, *J Clin Invest* 1986; 77:416.
- Viganò S *et al*, Decrease in protein C antigen and formation of an abnormal protein soon after starting oral anticoagulant therapy, *Br J Haematol* 1984; 57:213.