

Púrpura fulminante postinfecciosa: a propósito de un caso

Romina F. Pombar^a , Romina L. Tellería^a , Belén Bianco^b , María del V. Centeno^c ,
Andrea B. Cervini^a 

RESUMEN

La púrpura fulminante adquirida postinfecciosa es una entidad aguda y grave, poco frecuente, caracterizada por necrosis cutánea asociada a coagulopatía intravascular diseminada (CID), en ausencia de infección activa o alteraciones previas de la coagulación. Afecta fundamentalmente a la población pediátrica y, en el 90 % de los casos, está precedida por un proceso infeccioso. El mecanismo fisiopatológico es un déficit transitorio de proteína S mediado por autoanticuerpos que favorece un estado de hipercoagulabilidad. Se presenta el caso de un varón de 8 años previamente sano, con lesiones cutáneas purpúricas características de púrpura fulminante asociada a CID en ausencia de sepsis. Se constató deficiencia plasmática transitoria de proteína S. Requirió tratamiento sustitutivo con plasma fresco congelado y anticoagulación; la evolución fue favorable. La actividad de la proteína S permaneció disminuida durante 2 meses.

Palabras clave: deficiencia de proteína S; púrpura fulminante; coagulación intravascular diseminada.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10137>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10137.eng>

Cómo citar: Pombar RF, Tellería RL, Bianco B, Centeno MV, Cervini AB. Púrpura fulminante postinfecciosa: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2024;e202310137. Primero en Internet 25-ENE-2024.

^a Servicio de Dermatología; ^b Servicio de Hematología; ^c Servicio de Anatomía Patológica; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Romina F. Pombar: drarominapombar@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-6-2023

Aceptado: 9-11-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La púrpura fulminante (PF) es un desorden rápidamente progresivo en el cual se produce trombosis de la microcirculación e infartos hemorrágicos de la piel asociado a coagulación intravascular diseminada (CID).¹

La púrpura fulminante postinfecciosa afecta fundamentalmente a niños, está asociada a disminución transitoria autoinmune de proteína S o proteína C y, en la mayoría de los casos, aparece durante la fase de convalecencia de una infección; las más frecuentes son la varicela (30 %) y la infección estreptocócica (20 %).²⁻⁵

Se caracteriza por la aparición repentina de máculas eritematovioláceas que progresan rápidamente con formación de ampollas de contenido hemorrágico y áreas de necrosis cutánea central, simétricas, predominantemente en extremidades inferiores, en ausencia de signos clínicos de sepsis. El diagnóstico es clínico y se confirma con un estudio de hemostasia con parámetros de CID y con la detección de niveles plasmáticos disminuidos de proteína S en forma transitoria.^{1,2} El pronóstico es variable en función de la extensión y la evolución de las lesiones cutáneas, y del desarrollo de fenómenos tromboembólicos sistémicos.^{2,3}

CASO CLÍNICO

Paciente de 8 años de edad, de sexo masculino, sin antecedentes patológicos personales ni familiares de relevancia, que

consultó por presentar lesiones purpúricas en miembros inferiores de una semana de evolución, con progresión en las últimas 72 horas, con edema e intenso dolor asociados. Como único antecedente, había presentado odinofagia 10 días previos al inicio del cuadro.

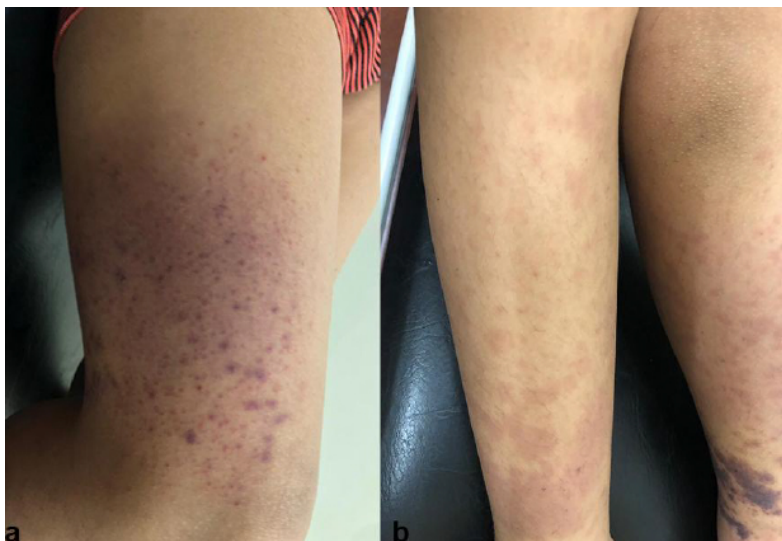
Al ingreso, se encontraba afebril y en buen estado general. Presentaba máculas y placas purpúricas de límites difusos en cara anterior y posterior de ambos miembros inferiores (*Figura 1*), con múltiples ampollas tensas de contenido hemorrágico de aspecto estrellado sobre la placa de pierna izquierda (*Figura 2*). Con diagnóstico presuntivo de púrpura fulminante vs. púrpura de Schonlein Henoch ampollar, se decidió su internación para estudio y tratamiento.

Se realizaron estudios de laboratorio, cultivos y biopsia de piel para microscopía óptica, inmunofluorescencia directa (IFD) y cultivo.

El estudio de hemostasia inicial mostró parámetros compatibles con CID: trombocitopenia ($130 \times 10^9/L$), prolongación del tiempo de protrombina (TP <10 %) y tiempo parcial de tromboplastina (TTPA >240 seg), hipofibrinogenemia grave (FI 25 mg/dL), factor V disminuido (23 %) y aumento de dímero D (25,6 ug/L). El recuento y fórmula leucocitaria fueron normales, al igual que el hepatograma y la función renal.

Al segundo día del ingreso, se obtuvo el resultado de la muestra basal de una deficiencia grave de proteína S (actividad del 5 %;

FIGURA 1. Lesiones cutáneas en miembros inferiores



A y B: Máculas y placas eritematovioláceas, que se ubican de forma simétrica en ambos miembros inferiores, con afectación de zonas extensas, que dejan áreas de piel sana.

FIGURA 2. Ampollas de contenido hemorrágico en miembro inferior izquierdo



A y B. Máculas y placas eritematovioláceas, algunas de aspecto estrellado, y ampollas de contenido hemorrágico, con afectación de zonas extensas en muslos y pantorrillas, que dejan espacios de piel sana.

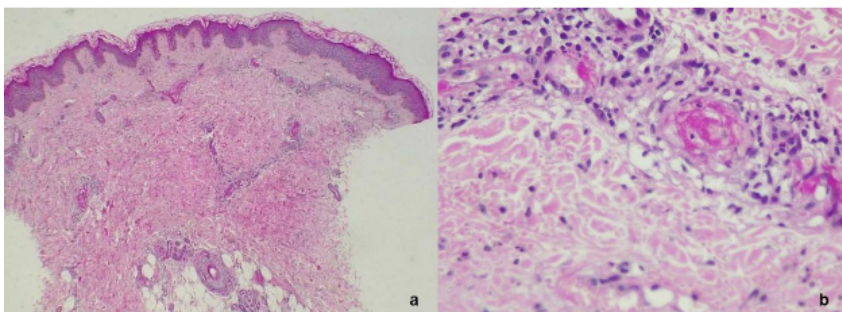
mediana de valor de referencia para la edad: 78 % [rango entre el 41 % y el 114 %]) con anticuerpos positivos IgG e IgM anti proteína S y determinación de proteína C y antitrombina (AT) dentro de los valores de referencia para la edad.

La serología para VIH y los cultivos de ingreso (sangre, orina y nasofaringe) fueron negativos, al igual que el cultivo de piel para gérmenes comunes y hongos. Se realizó una ecografía Doppler de miembros inferiores y se descartó

la presencia de trombosis arterial o venosa. Por antecedente de odinofagia previa al inicio del cuadro clínico, se solicitó determinación de anticuerpo antiestreptolisina O (ASTO), el cual se encontraba elevado (493 UI/mL).

El estudio histopatológico de la biopsia de piel evidenció una vasculitis leucocitoclástica con presencia de numerosos trombos fibrinoides (Figura 3), con una IFD negativa para IgA, IgM, IgG y complemento, y positiva para fibrinógeno.

FIGURA 3. Histopatología



A: HE, 4X. Epidermis de espesor conservado. En dermis, presencia de pequeños vasos con infiltrado inflamatorio en la periferia y necrosis fibrinoide de la pared.

B: HE, 40X. Necrosis fibrinoide, con infiltrado inflamatorio en la pared del vaso, trombo luminal y extravasación hemática.

Durante la primera semana, las lesiones evolucionaron con progresión de las ampollas hemorrágicas y necrosis cutánea (*Figura 4*) por lo que se realizó escarectomía, desbridamiento de lesiones necróticas, terapia de cierre asistido por vacío (VAC) y luego injerto de piel en dicha zona.

Se enviaron nuevas muestras para estudio histopatológico, donde se observó ausencia de la capa epidérmica, trombos en el interior de los pequeños vasos en dermis papilar, infiltrado inflamatorio perivascular, necrosis fibrinoide y extravasación hemática. Todos hallazgos característicos de PF.

De este modo, por las manifestaciones clínicas y evolución del paciente, sumadas a los hallazgos histopatológicos y estudios complementarios, se llegó al diagnóstico de PF asociado a un déficit autoinmune de proteína S con anticuerpos anti proteína S positivos, secundario a una infección previa por estreptococo.

Durante su internación, el paciente recibió tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona (durante 6 días), clindamicina y vancomicina (durante 14 días) intravenoso, transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado, con mejoría de los parámetros de laboratorio, por lo que, al segundo día de internación, inició terapia anticoagulante con heparina sódica durante 72 horas; pasó luego a enoxaparina. El tiempo total de internación fue 24 días. Se estudió a los padres y se descartó déficit hereditario de la proteína S. Durante el seguimiento ambulatorio, permaneció anticoagulado con acenocumarol durante 4 meses, con determinaciones de proteína S dentro de valores normales para la

edad a los 2 meses desde el inicio del cuadro clínico.

DISCUSIÓN

La PF es una emergencia hematológica caracterizada por púrpura y necrosis rápidamente progresiva de áreas extensas de la piel, asociada a CID.^{1,3-6} La prevalencia en niños es del 0,05 % al 0,16 %.⁶ Se manifiesta en tres situaciones clínicas: en recién nacidos con déficit congénito (homocigota o doble heterocigota) de proteínas C o S (PF neonatal); en el contexto de una infección aguda grave, característicamente meningococemia fulminante, aunque también se ha descrito en sepsis por *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y gramnegativos (PF adquirida infecciosa); y, en ausencia de infección aguda, asociada a un déficit transitorio autoinmune de proteína S (PF adquirida postinfecciosa). En la mayoría de los casos, el tipo postinfeccioso aparece durante la fase de convalecencia, usualmente 7 a 10 días posteriores a una infección,²⁻⁷ como fue el caso de este paciente. Se postula que se produciría por una reactividad cruzada entre el agente infeccioso y la proteína S a través de un mimetismo molecular.⁸

Esta entidad se manifiesta clínicamente como máculas eritematovioláceas, bien delimitadas, que progresan rápidamente con el desarrollo de áreas de necrosis cutánea central, de bordes estrellados y rodeados por un halo eritematoso.^{1,3} En su evolución, pueden aparecer ampollas hemorrágicas tensas, que pueden comprometer extensas áreas de la piel. Suele afectar de forma

FIGURA 4. Ampollas hemorrágicas y necrosis cutánea



Ampollas hemorrágicas tensas con área necrótica central, rodeada por máculas y algunas placas purpúricas.

simétrica a glúteos, muslos y pantorrillas.^{2,4-9}

Las lesiones cutáneas aparecen en forma repentina y progresan con rapidez, pero en ausencia de signos clínicos de sepsis, a diferencia de la púrpura de causa infecciosa. Se acompaña de un estado de hipercoagulabilidad secundario a un déficit transitorio de proteína S y/o C.^{2,9}

La rápida progresión clínica se correlaciona con los hallazgos histológicos; se observa trombosis venosa extensa de la dermis con infarto hemorrágico de los tejidos adyacentes, presencia de microtrombos que causan dilatación capilar y congestión con glóbulos rojos en los estadios tempranos de la PF.^{1,3} En estadios más avanzados, se observa necrosis fibrinoide con extravasación de glóbulos rojos en la dermis y fenómenos de vasculitis leucocitoclástica.

El diagnóstico se realiza con las manifestaciones clínicas compatibles asociado a CID y la detección de niveles plasmáticos bajos de proteína S.^{2,8} La disminución de la proteína S es transitoria y su tiempo de recuperación a un nivel normal para la edad dependerá del descenso gradual de los autoanticuerpos; por lo general, se requieren 1 a 3 meses.²

En el caso de nuestro paciente, por las lesiones cutáneas que presentaba, se planteó como diagnóstico diferencial inicial la púrpura de Schonlein Henoch ampollar por la presencia de púrpura palpable y ampollas; sin embargo, no cursa con necrosis cutánea y la progresión del cuadro clínico suele ser más lenta.

El pronóstico es variable en función de la extensión y la evolución de las lesiones cutáneas, y del desarrollo de fenómenos tromboembólicos sistémicos.^{2,3}

El tratamiento durante la fase aguda tiene por objetivo controlar la CID y evitar la progresión de la trombosis. Para ello se sugiere soporte transfusional de acuerdo al laboratorio y las manifestaciones de sangrado del paciente. Cuando las condiciones clínicas y de laboratorio lo permitan, se deberá iniciar terapia anticoagulante con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.^{1,2,6,7} La terapia antitrombótica disminuye el riesgo de progresión de lesiones ya existentes o aparición de nuevas manifestaciones.⁷ En caso de progresión bajo tratamiento anticoagulante, podría considerarse recambio plasmático.^{7,8}

La necrosis cutánea extensa puede comprometer tejidos en profundidad con requerimiento de desbridamiento quirúrgico, fasciotomías o amputación.^{1,10} Por este motivo, es

fundamental el seguimiento multidisciplinario del paciente que incluya equipos de cirugía plástica y traumatología para un tratamiento precoz y una rehabilitación rápida.

El riesgo de aparición de nuevas complicaciones trombóticas está asociado a la persistencia de la disminución de la proteína S por lo que se sugiere mantener la terapia anticoagulante hasta su normalización.¹¹

Como conclusión, resaltamos la importancia de sospechar el diagnóstico de púrpura fulminante postinfecciosa ante un paciente en buen estado general, sin signos de sepsis, que presenta lesiones cutáneas purpúricas rápidamente progresivas, con CID y deficiencia de proteína S con presencia de anticuerpos anti proteína S. Si bien es una entidad poco frecuente, sin un reconocimiento temprano y tratamiento adecuado, presenta una alta morbimortalidad. ■

REFERENCIAS

- Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, et al. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child*. 2011;96(11):1066-71.
- de Frutos Martínez C, Iturrioz Mata A, González Pérez-Yarza E, Arratibel Fuentes MC, et al. Púrpura fulminante idiopática con déficit transitorio de proteína S. *An Esp Pediatr*. 2001;55(4):369-73.
- Levin M, Eley B, Louis J, Cohen H, et al. Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr*. 1995;127(3):355-63.
- Bergmann F, Hoyer PF, Vigano D'Angelo S, Mazzola G, et al. Severe autoimmune protein S deficiency in a boy with idiopathic purpura fulminans. *Br J Haematol*. 1995;89(3):610-4.
- Edlich RF, Cross CL, Dahlstrom JJ, Long 3er WB. Modern concepts of the diagnosis and treatment of purpura fulminans. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2008;27(3):191-6.
- Sernaqué C, Ceresetto J, Duboscq C, Shanley C, et al. Púrpura fulminans asociada a déficit adquirido de proteína S en una paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*. *Hematología*. 2021;24(3):71-5.
- Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth*. 2001;86(4):581-6.
- Theron A, Dautremay O, Boissier E, Zerroukhi A, et al. Idiopathic purpura fulminans associated with anti-protein S antibodies in children: a multicenter case series and systematic review. *Blood Adv*. 2022;6(2):495-502.
- Samman K, Le CK, Michon B. An atypical case of idiopathic purpura fulminans. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(8):479-81.
- Koch C, Taeger C, Geis S, Lonic D, et al. Early fasciotomies and plastic-surgical reconstruction may enhance preservation of functional extremity length in purpura fulminans. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020;75(3):267-78.
- Manco-Johnson MJ, Nuss R, Key N, Moertel C, et al. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in children with postvaricella purpura fulminans or thrombosis. *J Pediatr*. 1996;128(3):319-23.