

CASOS CLINICOS

PURPURA FULMINANS: INFORME DE TRES CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

Gómez Molina, María Clemencia
Ochoa Bravo, Amparo
Serrano, Abel
Cano Restrepo, Gabriel Jaime
Restrepo Gutiérrez, Susana

RESUMEN

El púrpura fulminans es una enfermedad que se presenta principalmente en la infancia y se acompaña de una alta tasa de mortalidad. Los tres principales hallazgos clínicos son: 1. Grandes áreas purpúricas y equimóticas de la piel, 2. fiebre y 3. hipotensión. Se presenta como trastorno hematológico básico una coagulopatía de consumo, y el cuadro histopatológico es una trombosis de vénulas y capilares.

En este artículo se informan tres casos de púrpura fulminans que se presentaron en niños luego de cuadros infecciosos previos y se realiza una revisión de la literatura.

Palabras Clave: Púrpura fulminans, Proteína C, Terapia con heparina, Concentrado Purificado de Proteína C.

HISTORIAS CLINICAS

Caso No. 1

Y.E.O. Niña de 4 años, raza blanca, procedente de Medellín, quien consulta el 20 de octubre/93 por cefalea, dolor abdominal y mácula purpúrica de 10 por 10 cm en el muslo derecho, de 1 día de evolución, que rápidamente se disemina a ambos miembros inferiores, acompañada de edema, dolor y marcada impotencia funcional. En los antecedentes personales se encontró historia de amigdalitis a repetición y fiebre escarlatina 10 días antes.

María Clemencia Gómez Molina, Residente II, Dermatología. Universidad de Antioquia.

Amparo Ochoa Bravo, MD Dermatóloga. Docente Sección de Dermatología. Universidad de Antioquia.

Abel Serrano, MD Pediatra, Hospital San Vicente de Paúl.

Gabriel Jaime Cano Restrepo, MD Hematólogo Infantil, Hospital San Vicente de Paúl.

Susana Restrepo Gutiérrez, MD Patóloga.

Correspondencia: María Clemencia Gómez. Sección de Dermatología. Dpto. de Medicina Interna. Universidad de Antioquia, H.U.S.V.P.

Al examen físico se encuentra una paciente consciente, pálida, hidratada. PA: 106/50 mm Hg. PAM: 69 mm Hg. FC: 120/min. FR: 24/min. Los hallazgos patológicos positivos son: Descamación de palmas y plantas, Petequias diseminadas en miembros inferiores y grandes áreas equimóticas a nivel de cara posterior de ambos muslos (Fig. No. 1); llenado capilar de 3", miembros inferiores fríos, pulsos periféricos +++, edema grado III, hiperestesia de ambos miembros inferiores con dificultad para la extensión y la marcha.



Fig. No. 1: Púrpura fulminans post - escarlatina.

Se hospitaliza con el diagnóstico de vasculitis. Los exámenes de laboratorio al ingreso muestran: Hb: 11.7; Hto: 36.2; VSG: 24 mm; Leucocitos: 26.300; Neutrófilos: 66; Linfocitos: 31; Monocitos: 3; Plaquetas: 164.000; TP y TPT: no coagulan y Fibrinógeno: < de 80 mgr/dl.

Se inicia tratamiento con plasma fresco, acetaminofén, hidroxicina, vitamina K y megadosis de dexametasona, la cual se mantiene hasta el día 19 de hospitalización.

En los dos días siguientes al ingreso, las lesiones cutáneas se agravan con extensión rápida de las áreas equimóticas y formación de ampollas hemorrágicas, signos de necrosis distal, inestabilidad hemodinámica con hipotensión, palidez, náuseas, mareo, ascitis, edema grado III de miembros inferiores, pulsos periféricos muy disminuidos y frialdad; se practica transfusión de glóbulos rojos y soporte cardiovascular.

Es evaluada por dermatología y el día 22 de se toma biopsia de piel (D 22165), cuyo informe es "Oclusión de vasos sanguíneos por trombos de fibrina a todos los niveles de la dermis y tejido celular subcutáneo, sin hemorragia ni necrosis. Diagnóstico histopatológico: Púrpura Fulminans" (Fig. No. 2).

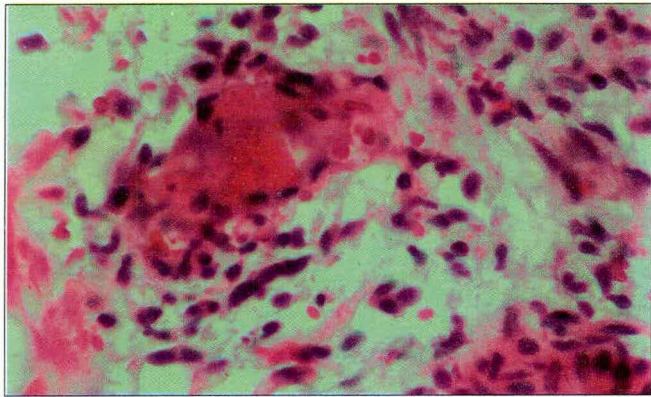


Fig. No. 2: Cuadro histopatológico característico de Púrpura fulminans.

Al sexto día de hospitalización se inicia manejo con heparina con los criterios para anticoagulación, con controles de TP y TPT cada 4 horas, haciendo los ajustes e incrementos necesarios y/o la aplicación de plasma fresco congelado. Se usan dosis entre 200 y 360 U/kg cada 4 horas, obteniéndose la estabilización del proceso cutáneo al octavo día, día en el cual la necrosis de dorso y dedos de pies ya es evidente.

El día trece de la hospitalización se pide evaluación por cirugía vascular para decidir la amputación de miembros inferiores; se realiza pletismografía que informa: 100 mm Hg a nivel femoral bilateral y 60 mm Hg a nivel pedio bilateral.

El día 16, psiquiatría hace la evaluación del caso, tanto a nivel de la paciente como de su grupo familiar, encontrando una posición negativa ante la posibilidad expuesta.

Durante su hospitalización la paciente es evaluada por diferentes especialidades como: Hematología, medicina interna, dermatología, cirugía vascular, cirugía general, ortopedia y psiquiatría. El grupo interdisciplinario de común acuerdo determina que la única posibilidad terapéutica para el avanzado estado de su enfermedad es la amputación de ambos miembros inferiores. Se comunica a los padres la decisión tomada, quienes no la aceptan y deciden retirar la niña del hospital luego de 23 días de hospitalización. Su muerte ocurre 15 días más tarde.

Caso No. 2

J.D.G.O. Paciente de 3 años de edad, sexo masculino, natural y residente en Medellín, quien ingresa al HUSVP al Servicio de Pediatría el 23 de noviembre/93, remitido de clínica particular, donde consulta el 21 de noviembre/93 por lesiones cutáneas de 2 días de evolución, consistentes en máculas eritematosas, de crecimiento rápido que en menos de 20 horas evolucionan a máculas violáceas purpúricas, bien definidas y luego a placas equimóticas con ampollas, muy dolorosas, localizadas en ambos miembros inferiores y región lumbar. Las lesiones aparecen en el décimo día de evolución de una varicela.

El estudio hematológico inicial muestra: Hb: 12.6; Hto: 39; Leucocitos: 17.700; Neutrófilos: 45; Linfocitos: 47; Eosinófilos: 5; Monocitos: 2; Eritrocitos: 4.390.000; TP y TPT: no coagulan. Fibrinógeno: 98; VSG: 2 mm; Plaquetas: 80.000/mm³ y determinación del dímero D: 500 ng/dl (N:0-250).

Después de iniciar manejo con plasma fresco y crioprecipitado a dosis de 15 cc/kg, cada 24 horas, en tres ocasiones; Vitamina K, 4 mgr dosis total; 2 bolos de dexametasona de 2.8 mg/kg cada 24 horas y meperidina, 0.3 mg/kg, se logra recuperar TP y TPT, y se inicia anticoagulación por bomba de infusión a la dosis de 30 U/kg/hora. Con el diagnóstico de púrpura fulminans se remite al HUSVP. En el examen físico del ingreso se encuentra un paciente hidratado, pálido, álgido, con PA: 110/60 mm Hg; T: 39°C; FC: 168/min; FR: 29/min; Peso 16.2 kg. Los hallazgos patológicos son: taquicardia, presencia de grandes placas equimóticas bien delimitadas, algunas con formación de ampollas hemorrágicas, localizadas en ambos miembros inferiores así (Fig. No. 3): En el izquierdo: cara antero-lateral de muslo, región poplíteo y cara externa de la pierna; en el derecho: cara antero-lateral del muslo y lateral de la pierna; lesiones similares en zona lumbar. Costras hemáticas aisladas y escasas compatibles con varicela en involución.



Fig. No. 3: Grandes áreas necróticas en ambos miembros inferiores en paciente con púrpura fulminans post - varicela.

De acuerdo con los controles de TP y TPT, que se realizan cada 4 horas, el 23 de noviembre se incrementa dosis de heparina a 170 U/kg cada 6 horas en goteo continuo y progresivamente hasta 400 U/kg el día 27 de noviembre. El día 24 de ese mes, se toma biopsia de piel (D 22293) que infirma necrosis de coagulación. En el segundo día, el paciente presenta signos de cor anémico, se coloca transfusión de plasma fresco y glóbulos rojos, obteniéndose su estabilización hemodinámica. Desde el día 26 de noviembre se evidencia la suspensión del crecimiento de las lesiones cutáneas.

Se sostiene esta dosis de heparina hasta el 1 de diciembre, fecha en la cual se empieza a disminuir lentamente, hasta suspender la anticoagulación el 9 de diciembre.

Previo control pletismográfico normal, se inicia manejo por cirugía plástica, para el debridamiento y posterior colocación de injertos en las áreas afectadas, los cuales prenden en su totalidad.

Se da de alta el día 4 de febrero/94 en muy buenas condiciones generales.

Caso No. 3

T.V.A. Paciente de sexo femenino, 19 días de vida, quien ingresa al HUSVP el 6 de abril/94, remitida del Hospital de Andes donde reside, por presentar cuadro de 7 días de evolución de diarrea amarilla abundante sin moco ni sangre, no fétida, acompañada de vómito en proyectil además con decaimiento y llanto débil; allí fue manejada con SRO y furoxona y posteriormente con penicilina y amikacina sin presentar mejoría.

La menor nació producto del 3^{er} embarazo, gemelar, durante el cual no hubo ninguna patología materna; el parto fue vía vaginal sin complicaciones e institucional. Su hermana gemela murió por cuadro diarreico similar al de la paciente 4 días antes de la remisión.

Al ingreso la encontraron consciente, alerta, pálida, afebril, hidratada al límite, con fontanela normotensa, con distensión abdominal y peristaltismo disminuido y en región glútea izquierda observaron lesión equi-



Fig. No. 4: Lesiones características de púrpura fulminans.

mófica de 2x0.5 cm rodeada de eritema que comprometía todo el miembro inferior; el resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

Posteriormente observaron que la lesión de piel aumentó de tamaño presentando compromiso de ambos glúteos, con máculas equimóticas de 5x3.5 cm. en lado derecho y de 3x0.8 cm. en glúteo izquierdo, con borde más oscuro, no infiltradas, no dolorosas ni ulceradas (Fig. No. 4); se encontró buen llenado capilar en las extremidades; luego presenta petequias en abdomen, equimosis en cuello, cara y región interna de brazo y antebrazo derecho.

Los siguientes son los exámenes de laboratorio iniciales: Leucocitos: 31.100; N: 20%; L: 23%; Bandas: 38%; Monocitos: 3%; Linfocitos atípicos: 5%; Hb.: 12.2; Hto.: 35; con hipocromía ++; anisocitosis +++; poiquilocitosis ++; dianocitos ++; crenocitos ++ y macrocitosis +++; TP: normal y TPT: prolongado; plaquetas: 16.000; fibrinógeno: normal. En los hemocultivos se aisló *Klebsiella*. Los demás exámenes fueron normales. En los controles posteriores presentó anemia moderada e hipocalcemia, las cuales fueron corregidas.

Se realizó biopsia de piel donde se encontró: Necrosis epidérmica extensa; en dermis vasos sanguíneos trombosados con abundante extravasación de eritrocitos, sin infiltrado inflamatorio alrededor.

Se manejó con varios antibióticos entre ellos Prostagilina, Fortum y Tiberál; además se le colocó transfusión de glóbulos rojos y plasma fresco y se inició anticoagulación con heparina en dosis fluctuantes entre 50 U/k y 80 U/k según control de TP y TPT.

Se da una respuesta favorable, deteniéndose la evolución de las lesiones cutáneas, las cuales se ulceran pero en los controles ambulatorios se encuentra buen tejido de granulación sin signos de infección. La paciente permaneció hospitalizada durante 15 días.

REVISION

Este síndrome fue descrito inicialmente por Guellit en 1884 y fue Henoch quien le asignó el nombre en 1887¹.

Se presenta en dos picos de edad: infancia y ancianidad. No existe diferencia en la distribución por sexo, ni raza pero sí se ha encontrado una ligera variación según las estaciones, presentándose principalmente en invierno y primavera.^{1,2} En cuanto a la etiología, se ha encontrado que el trastorno fundamental es la deficiencia de la proteína C, la cual ocurre en dos formas: hereditaria y adquirida, cada una de ellas a su vez presenta varios tipos.

La forma hereditaria puede ser heterocigote u homocigote; la primera usualmente se manifiesta antes de los 30 años de edad con cuadros de tromboflebitis superficial recurrente, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, aunque algunos individuos pueden permanecer asintomáticos; además en un pequeño número de pacientes con este tipo de deficiencia, se ha descrito el síndrome de necrosis cutánea inducida por warfarina;³ la forma homocigote se manifiesta en los neonatos como un cuadro de púrpura fulminans que se desarrolla en las primeras 24 horas de vida; en ésta los niveles de proteína C son menores del 1% de lo normal y con frecuencia hay historia de consanguinidad entre los padres; esta presentación se acompaña de una alta mortalidad.^{3,4,5,6,7}

La forma adquirida puede ser aguda o crónica, y generalmente en los niños sigue a un cuadro infeccioso, el cual puede ser viral o bacteriano. En el estado agudo el cuadro clínico del púrpura se presenta asociado a una infección aguda, la cual es generalmente de origen bacteriano. Los principales gérmenes implicados son: *Meningococo*, *Pneumococo*, *Staphyloco* y *Streptococo*. En la forma crónica el cuadro se presenta varios días después de una enfermedad febril aguda, usualmente un

exantema viral, frecuentemente varicela o secundariamente a una infección faríngea por *Streptococo*. Se ha descrito con frecuencia un cuadro de fiebre escarlatina precediendo el desarrollo del púrpura fulminans; en los adultos la forma adquirida se presenta luego de patologías que desencadenan una coagulación intravascular diseminada, principalmente sepsis y problemas hepáticos y últimamente se han descrito casos de púrpura fulminans en individuos con importante consumo de alcohol quienes han desarrollado hepatotoxicidad con el uso de acetaminofén a dosis terapéuticas.^{1,2,3,4,8,9}

Es importante revisar cómo y dónde actúa la proteína C para poder así comprender las manifestaciones clínicas de la enfermedad a la que nos referimos. Esta proteína, junto con la proteína S, tiene una potente actividad anticoagulante y ambas son dependientes de la vitamina K como los factores procoagulantes II, VII, IX y X. Todos éstos, con excepción de la proteína S, se encuentran como zimógenos en la circulación y deben ser activados a proteasas séricas.

La proteína C es activada en la superficie de las células endoteliales por un mecanismo que requiere protrombina y trombomodulina; este último es un cofactor que se encuentra intrínseco en la membrana proteica de las células endoteliales. La trombina se une a la trombomodulina activando la proteína C mucho más rápidamente que en la circulación. La mayor parte de esa activación ocurre en el lecho capilar, donde hay un mayor radio de células endoteliales y por lo tanto de trombomodulina; cuando la proteína C está activada, ella inactiva dos proteínas procoagulantes, el factor V y el factor VIII, las cuales normalmente se encargan de promover la acción de los factores Xa y IXa, respectivamente.^{3,4,5}

La acción anticoagulante de la proteína C activada es bloqueada por un producto circulante, llamado inhibidor de la proteína C; también puede ser bloqueada por complejos formados por los factores Xa y V, y por el factor IXa y factor VIII en los fosfolípidos de la superficie.^{3,5} La proteína C también aumenta la actividad del sistema fibrinolítico al acelerar la conversión de plasminógeno a plasmina.^{3,4,5}

El cuadro clínico se caracteriza por tener un inicio agudo y de rápida progresión, generalmente en 48 a 72 horas y consiste en lesiones que inicialmente se presentan como pequeñas áreas eritematosas con borde bien definido que forman zonas de púrpura no palpable; estas progresan en pocas horas a lesiones equimóticas que confluyen formando grandes placas, las cuales evolucionan posteriormente a lesiones necróticas extensas. En algunos pacientes pueden formarse ampollas hemorrágicas. Inicialmente los pulsos periféricos están intactos pero luego desaparecen llevando al desarrollo de necrosis isquémica de toda la extremidad, por lo que puede necesitarse amputación. Estas lesiones se localizan con mayor frecuencia en las extremidades inferiores y tienden a ser simétricas, pero también se han informado en las extremidades superiores y abdomen y con menor frecuencia en el tórax, cara, cuero cabelludo o cuello.

Los pacientes presentan también síntomas de compromiso sistémico como fiebre, taquicardia e incluso en ocasiones franca hipotensión. El sangrado de las mucosas es inusual, pero se han reportado algunos casos de hematuria, epistaxis y hemorragia del tracto digestivo.^{1,2,8}

En los exámenes de laboratorio es frecuente encontrar leucocitosis con desviación hacia la izquierda y gran proporción de bandas. Hay trombocitopenia y los factores de la coagulación V, VII, VIII, así como la protrombina y el fibrinógeno, están disminuidos. Como resultado de lo anterior el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina están prolongados. Pueden estar presentes algunos productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina. Donde es posible evaluar los niveles de actividad de la proteína C, los cuales fueron arbitrariamente considerados como normales cuando son 100%, con un rango entre 70% a 130%, se encontrará que esta actividad está muy disminuida.^{1,2,4,8} El examen histopatológico muestra oclusión de las arteriolas con trombos de fibrina de las áreas afectadas, con ligera hemorragia perivascular focal e infiltrado de PMNN en la dermis.^{1,4,8}

El tratamiento incluye el reemplazo de las plaquetas y de los factores de la coagulación por lo cual se utilizan plasma fresco y vitamina K. Cuando el sangrado es profuso puede requerirse incluso sangre total o glóbulos rojos empacados, pero todos estos elementos deben administrarse con precaución, ya que estos pacientes, especialmente los niños, presentan cor anémico, el cual se puede agravar por la sobrecarga de líquidos. En varios casos se ha usado con éxito la heparina a dosis de 10 a 15 unidades/kg por hora en infusión continua para inhibir la coagulación intravascular. Los corticoesteroides no tienen ninguna utilidad en esta patología. Actualmente se esta utilizando en forma experimental en algunos pacientes un concentrado de proteína C, el cual es derivado del plasma humano; éste se ha administrado en muy pocos casos y siempre con la autorización de la FDA (Food and Drugs Administration); en ninguno de ellos se observaron efectos secundarios atribuibles a la perfusión del concentrado. Aún no se ha determinado cual es la dosis ideal, pero se ha elegido en forma arbitraria como objetivo la elevación de la actividad de la proteína C a un valor mayor de 100% (normal: 70-130%). Se espera que en poco tiempo este producto sea comercializado y pueda administrarse rutinariamente a los pacientes con esta patología.^{6,7}

La tasa de mortalidad es extremadamente alta. En los pacientes que sobreviven, puede ser necesaria la amputación de extre-

midades o la realización de extensos injertos cutáneos como tratamiento para las áreas de necrosis y gangrena.^{1,2,8}

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras Nohelly Muñoz y Olga Lucía Molina, residentes de Pediatría, quienes nos colaboraron con los resúmenes de las historias clínicas.

SUMMARY

Purpura fulminans is a disease seen especially among children and having a high mortality rate. It is characterized by: 1. Large ecchymotic and purpuric plaques on the skin; 2. Fever and 3. Hypotension. The basic pathologic picture is thrombosis of venules and capillaries. We report 3 cases and present a review of the literature.

Key Words: Purpura fulminans, Protein C, Heparin therapy, Purified protein C concentrate.

BIBLIOGRAFIA

1. Spicer TE, Rau JM. Purpura Fulminans. Am J Med 1976; 61:566-571.
2. Chu DZ, Blaisdell FW. Purpura Fulminans. Am J Surg 1982; 143:356-362.
3. Rick ME. Protein C and Protein S: Vitamin K- Dependent inhibitors of blood coagulation. JAMA 1990; 263:7Q1-703.
4. Auletta MJ, Headington JT. Purpura Fulminans. Arch Dermatol 1988; 124:1387-1391.
5. Clouse LH, Comp PC. The regulation of hemostasis: The protein C system. N engl J Med 1986; 314:1298-1303.
6. Dreyfus M, Magny JF, Bridley F, et al. Treatment of homozygous protein C deficiency and neonatal purpura fulminans with a purified protein C concentrate. N Engl J Med 1991; 325: 1565-1568.
7. Gerson WT, Dickerman JD, Bovill EG, et al. Grave deficiencia adquirida de protelna C en la púrpura fulminans asociada a coagulación intravascular diseminada: tratamiento con concentrado de proteína C. Pediatrics 1993; 35:1091-113.
8. Swartz MN, Weinberg AN. Infections due to gram - positive bacteria. In: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K, et al, eds. Dermatology in general medicine. Fourth Edition. New York: McGraw-Hill, 1993: 2322.
9. Guccione JL, Zemtsov A, Cobos E et al. Acquired purpura fulminans induced by alcohol and acetaminophen: Successful treatment with heparin and vitamin K. Arch Dermatol 1993; 129:1267-1269.