

Púrpura fulminante posvaricelosa

L. Alsina Manrique de Lara^a, S. Zambudio Sert^a, A. Pizà Oliveras^a, T. Toll Costa^b, J.J. García García^a y C. Luaces Cubells^a

^aSección de Urgencias. Servicios de Pediatría. ^bServicio de Hematología. Unidad Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Clínic. Universitat de Barcelona. España.

La púrpura fulminante es una complicación rara de la varicela que se caracteriza por la aparición progresiva de lesiones purpúricas o equimóticas dolorosas asociado a una alteración analítica propia de una coagulopatía de consumo. La activación de la coagulación es debida a un descenso marcado y prolongado de la proteína S, que probablemente es secundario a la formación de anticuerpos anti-proteína S. El mecanismo responsable de la síntesis de estos autoanticuerpos es desconocido. Se presentan 3 casos de púrpura fulminante posvaricelosa y se revisan las características clínicoanalíticas y las recomendaciones diagnosticoterapéuticas actuales de esta entidad.

Palabras clave:

Púrpura fulminans. Varicela. Proteína S. Anticuerpos anti-proteína S.

POSTVARICELLA PURPURA FULMINANS

Purpura fulminans (PF) is an infrequent complication of varicella characterized by the progressive development of purpuric or painful ecchymotic lesions associated with biochemical alternations typical of consumption coagulopathy. Activation of coagulation is due to a marked and prolonged decrease in protein S, which is probably secondary to the formation of anti-protein S antibodies. The mechanism responsible for the synthesis of these autoantibodies is unknown. We present three cases of postvaricella PF and review the clinical and biochemical characteristics of this entity, as well as current diagnostic and therapeutic recommendations.

Key words:

Purpura fulminans. Varicella. Protein S. Anti-protein S antibodies.

INTRODUCCIÓN

La púrpura fulminante es una enfermedad caracterizada por la aparición brusca de lesiones purpúricas o equimóticas dolorosas y que progresan rápidamente, asociada a

una alteración de la coagulación. Se trata de una complicación poco frecuente de la varicela¹, que también se ha descrito, aunque con menos frecuencia, en relación con otros procesos febriles con afectación cutánea relativamente benignos, como la escarlatina y otras enfermedades exantemáticas virales no específicas, recibiendo el nombre de púrpura fulminante postinfecciosa². Recientemente se ha empezado a dilucidar su patogenia, que difiere de las otras formas de púrpura fulminante, lo que permitirá en un futuro una aproximación diagnóstico-terapéutica más específica.

Hasta la fecha, sólo se han publicado 100 casos en todo el mundo³. En los últimos 12 años se han diagnosticado en nuestro centro 3 casos de púrpura fulminante posvaricelosa que tenían en común el antecedente reciente de varicela y la sintomatología de púrpura en extremidades inferiores. Sobre esta base, se revisa la forma típica de presentación, haciendo hincapié en la pauta de actuación en caso de sospecha.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Entre los años 1991 y 2002 se han diagnosticado en nuestro centro 3 casos de púrpura fulminante posvaricelosa, dos de los cuales han sido previamente publicados^{4,5}. Las manifestaciones clínicas iniciales en forma de lesiones cutáneas y la alteración de la coagulación en la analítica inicial fueron las claves para establecer el diagnóstico de sospecha. En la tabla 1 se presentan los datos clínicoanalíticos de los 3 pacientes, junto con el tratamiento empleado y los estudios de coagulación que se llevaron a cabo tanto en los casos como en los familiares para descartar un trastorno de coagulación subyacente.

DISCUSIÓN

En los 3 casos el cuadro clínico es común y demostrativo de la forma habitual de presentación de la púrpura fulminante posvaricelosa. La evolución clínica fue favorable, sin secuelas posteriores. Por el contrario, en el es-

Correspondencia: Dra. L. Alsina Manrique de Lara.
Pº Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: cluaces@hsjdbcn.org

Recibido en enero de 2004.

Aceptado para su publicación en marzo de 2004.

TABLA 1. Información clínica

	Caso 1 (año 1991)	Caso 2 (año 1997)	Caso 3 (año 2002)
Edad y sexo	6 años/niño	3 años/niña	4 años/niño
Antecedentes	No	No	No
Latencia	10 días	6 días	8 días
Síntomas	Hematomas dolorosos 10 x 10 cm y 15 x 11 cm en caras externas de ambos muslos	Hematoma doloroso 10 x 9 cm en cara externa muslo derecho y de menor tamaño en muslo izquierdo y nalgas	6 hematomas dolorosos de forma simétrica en muslos, entre 5 y 20 cm de diámetro
	Evolución en pocas horas	Evolución en pocas horas	
	Afebril. HD estable	Afebril. HD estable	
	Ausencia de otros focos de hemorragia	Ausencia de otros focos de hemorragia	
	Evolución en pocas horas		
	Afebril. HD estable		
	Ausencia de otros focos de hemorragia		
TP	65%	10%	66,5%
TTPA	46/33 s	72/35 s	29/30 s
Plaquetas/ μ l	214.000	167.000	271.000
Fibrinógeno g/l	< 0,5	Indetectable	1,8
PDF μ g/l	128	16	64
Proteína C	49%	18%	52%
Proteína S	NR	25%	12%
Normalización proteína S		2 meses	4 meses
Tratamiento	Plasma fresco Ácido ϵ -aminocaproico	Plasma fresco	Plasma fresco HBPM
Evolución clínica	Sin complicaciones	Ingreso en UCI pediátrica	Trombosis venosa
Estudio familiar	NR	Negativo	Negativo
APLA	NR	AAC + (IgG e IgM)	AAC - (IgG e IgM)

HD: hemodinámicamente; NR: no realizado; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; HBPM: heparina de bajo peso molecular; APLA: anticuerpos antifosfolípidos; AAC: anticuerpos anticardiolipina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

tudio analítico se encontraron diferencias que son habituales en los procesos de coagulopatía por consumo. Sólo el primer caso presentó unas alteraciones analíticas con marcado aumento de la fibrinólisis (disminución de fibrinógeno y elevación de los productos de degradación de la fibrina [PDF]), lo que explica la indicación terapéutica de un antifibrinolítico. Asimismo, sólo en el tercer caso se empleó heparina de bajo peso molecular ante la presencia de fenómenos trombóticos a pesar de la reposición de factores con plasma fresco. Destacar que ninguno de los casos presentaba plaquetopenia en las determinaciones analíticas iniciales.

La sintomatología característica^{2,3} suele aparecer tras un período de latencia de entre 7 y 10 días del inicio de la varicela, en forma de lesiones inicialmente petequiales o equimóticas que pueden evolucionar a una placa purpúrica dolorosa, indurada, bien delimitada, con borde eritematoso fino e irregular y la anatomía patológica⁶ corresponde a una trombosis de los capilares dérmicos y de las vénulas, con necrosis hemorrágica secundaria (figs. 1 y 2). Las lesiones suelen ser simétricas y se localizan en nalgas y muslos sin afectar al lecho vascular distal⁵. A diferencia de la púrpura fulminante que aparece en el contexto de una bacteriemia por gramnegativos, las

manifestaciones trombohemorrágicas suelen quedar limitadas a la piel y no suele existir colapso circulatorio ni afectación del estado general, al menos en las fases iniciales, aunque puede desarrollarse en caso de extravasación sanguínea importante en la piel. Por ello, la mortalidad de la forma posvaricelosa es menor, de alrededor del 14% en niños⁷.

En los datos analíticos existe un descenso marcado y prolongado de la proteína S, como marcador de dicha entidad⁸. Secundariamente se consumen plaquetas, fibrinógeno y otros factores de coagulación con prolongación de los tiempos de protrombina y cefalina, así como un aumento de D-Dímero y otros productos de degradación de la fibrina (PDF), trastornos que caracterizan la coagulopatía de consumo que acompaña a las lesiones cutáneas. Asimismo, disminuyen las proteínas C y la antitrombina III, aunque en menor medida que la proteína S.

En cuanto a la fisiopatología, la proteína C y su cofactor, la proteína S, son inhibidores naturales de la coagulación que se sintetizan en los hepatocitos en presencia de vitamina K, y actúan desactivando los factores Va y VIIIa, encargados de catalizar el paso de protrombina a trombina. Así, en ausencia de proteína C y/o S, se forma trombina en exceso y se activa la coagulación^{9,10}.

Se ha observado que en la púrpura fulminante que acontece en la bacteriemia por gramnegativos existe un descenso más marcado de la proteína C con respecto a la S¹¹. Por el contrario, en la púrpura fulminante posvaricelosa, el descenso es más marcado y prolongado en la proteína S, por lo que la etiopatogenia parece ser diferente¹²⁻¹⁴.

Se han publicado varios estudios que parecen confirmar que el mecanismo principal subyacente en la púrpura fulminante posvaricelosa es un déficit de proteína S por formación de anticuerpos antiproteína S^{2,3,15}; lo que aún está por dilucidar es si existe una reacción humoral cruzada entre un péptido de bajo peso del virus de la varicela y la proteína S, responsable de la formación de estos autoanticuerpos³.

Como ocurre en el segundo caso presentado, la presencia de anticoagulante lúpico y de anticuerpos anticardiolipina que se observa en gran parte de los pacientes afectados^{12,16,17} parece confirmar una disregulación inmunitaria más generalizada.

Asimismo se ha observado que con frecuencia en el curso de una varicela se forman anticuerpos antiproteína S², pero la púrpura fulminante es infrecuente, por lo que existiría una predisposición individual para su desarrollo. Se ha observado que algunos de los niños que presentaron la forma posvaricelosa presentan un trastorno trombofílico de base, como el déficit de factor V de Leyden o la mutación protrombina, lo cual apoyaría dicha teoría^{18,19}. En ninguno de los casos presentados se halló factor predisponente alguno.

En resumen, la varicela desencadenaría una respuesta autoinmunitaria generalizada, entre la que se encuentran los anticuerpos antiproteína S responsables del descenso marcado y persistente de la proteína S que, en caso de ocurrir en un paciente predispuesto por una enfermedad trombofílica, desencadenará la trombosis cutánea generalizada que se observa en estos pacientes y el consumo secundario de factores de coagulación.

El diagnóstico de púrpura fulminante posvaricelosa se realiza basándose en la sintomatología y la alteración de la coagulación en un paciente en fase de convalecencia de la varicela.

La analítica inicial deberá incluir los siguientes parámetros: hemograma, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), fibrinógeno, PDF, proteína C, proteína S libre y antitrombina III.

Posteriormente, y sobre la base de su fisiopatología, el estudio del paciente que ha padecido una púrpura fulminante posvaricelosa debería incluir la determinación de anticuerpos antifosfolípidicos y antiproteína S, aunque en la actualidad la determinación de estos últimos no se puede practicar de forma sistemática en nuestro medio, como ocurrió en los casos presentados. Asimismo se debería descartar una enfermedad trombofílica de base, para lo cual se recomienda el estudio familiar de las proteínas C



Figura 1. Aspecto característico de las lesiones cutáneas en la púrpura fulminante: placas equimóticas bien delimitadas con áreas de necrosis central (caso 3).



Figura 2. Localización típica de las lesiones en la púrpura fulminante, de forma simétrica y proximal en extremidades inferiores (caso 3).

y S³ y el estudio genético para el factor V de Leyden y la mutación protrombina.

El tratamiento persigue dos objetivos³: el primero es la reposición de los factores deficitarios, que se realiza habitualmente con plasma fresco (15 ml/kg/día)^{20,21}, o mediante crioprecipitados, cuyo objetivo es obtener unos valores de proteínas C y S por encima del 25% de su valor normal y de antitrombina III por encima del 50%; en segundo lugar, el tratamiento antitrombina con heparina de bajo peso molecular (1 mg/kg/12 h) por vía subcutánea suele reservarse en caso de aparecer síntomas tromboticos en evolución a pesar de la reposición de factores. Dado que la coagulopatía subyacente no suele cursar con una plaquetopenia marcada, la heparinoterapia no aumenta de forma significativa el riesgo de hemorragia^{21,22}. La duración del tratamiento con heparina no está aún definida, habiéndose descrito desde 15 días hasta 4 meses. Otra de las opciones sería emplear la plasmaféresis para eliminar los anticuerpos antiproteína S junto con los corticoides para reducir su síntesis, como nuevo tratamiento más específico².

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza J, Azkunaga B, Uriz J, Sarasua A, y Grupo Varicela Gipuzkoa. Hospitalizaciones por complicaciones de la varicela en niños menores de 15 años. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:229-33.
2. Levin M, Eley BS, Louis J, Cohen H, Young L, Heyderman RS. Postinfectious purpura *fulminans* caused by an antibody directed against protein S. *J Pediatr* 1995;127:355-63.
3. Van Ommen CH, Van Wijnen M, De Groot FG, Van der Horst CM, Peters M. Postvaricella purpura *fulminans* caused by acquired protein S deficiency resulting from antiprotein S antibodies: Search for the epitopes. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:413-6.
4. Ángeles Fernández G, Villanueva Lamas J, Cambra FJ, Toll Costa T, Palomeque Rico A. Púrpura *fulminans* postvaricelosa con déficit transitorio de proteína C y proteína S. *An Esp Pediatr* 1998;49:412-4.
5. Toll Costa T, Estella Aguado J, Youssef Fasheh W, Bello Mayoral J. Púrpura *fulminans*. *An Esp Pediatr* 1992;36:481-3.
6. Phillips WG, Marsden JR, Hill FG. Purpura *fulminans* due to protein S deficiency following chickenpox. *Br J Dermatol* 1992;127:30-2.
7. Francis RB Jr. Acquired purpura *fulminans*. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:310-25.
8. Leclerc F, Hazeltet J, Jude B, Hofhuis W, Hue V, Martinot A, et al. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura of children: A collaborative study of 40 cases. *Intensive Care Med* 1992;18:202-5.
9. Adrock DM, Brozna J, Marlar RA. Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura *fulminans* and skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:333-40.
10. Borgel D, Gandrille S, Aiach M. Protein S deficiency. *Thromb Hemost* 1997;78:351-6.
11. Powars DR, Rogers ZR, Patch MJ, McGehee WG, Francis RB. Purpura *fulminans* in meningococcaemia: association with acquired deficiencies of protein C and S. *N Engl J Med* 1987;317:571-2.
12. 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;128:319-23.
13. Nguyen 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;153:646-9.
14. De Frutos Martínez C, Iturriz Mata A, González Pérez-Yarza E, Arratibel Fuentes M^ªC, Sainz Arroniz R, Albisu Andrade Y. Púrpura fulminante idiopática con déficit transitorio de proteína S. *An Esp Pediatr* 2001;55:369-73.
15. Josephson C, Russ R, Jacobson L, Hacker MR, Murphy J, Weinberg A, et al. The varicella autoantibody syndrome. *Ped Res* 2001;50:345-52.
16. Kurugöl Z, Vardar F, Özkinay F, Kavakli K, Özkinay C. Lupus anticoagulant and protein S deficiency in otherwise healthy children with acute varicella infection. *Acta Paediatr* 2000;89:1186-9.
17. Sorice M, Griggi T, Arcieri P, Circella A, d'Agostino F, Ranieri M, et al. Protein S and HIV infection. The role of anticardiolipin and antiprotein S antibodies. *Thromb Res* 1994;73:165-75.
18. Woods CR, Johnson CA. Varicella purpura *fulminans*, associated with heterozygosity for factor V Leiden and transient protein S deficiency. *Pediatrics* 1998;102:1208-10.
19. Al-Ismaïl S, Collins P, Najib R, James-Ellison M, O'Hagan M. Postinfection purpura *fulminans* in a patient heterozygous for prothrombin G20210A and acquired protein S resistance. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:561-4.
20. Reinert P. Épidémiologie du purpura *fulminans* et recommandations thérapeutiques actuelles. *Arch Pédiatr* 2001;8(Suppl 4):673-6.
21. Hattersley PG. Purpura *fulminans*: Complete recovery with intravenously administered heparin. *Am J Dis Child* 1970;120:467-71.
22. Kuppermann N, Hinkelis S, Saladino R. The role of heparin in the prevention of extremity and digit necrosis in meningococcal purpura *fulminans*. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:867-73.