

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

>>> 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. En siguiente caso clínico se asocia a déficit adquirido de proteína S en una paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*.

>>> AUTORES

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

>>> CORRESPONDENCIA

Cecilia Sernaque
ceciliasernaque@hotmail.com

Volumen 24 n° 3: 71-75 Septiembre - Diciembre 2020

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

>>> 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 anti-

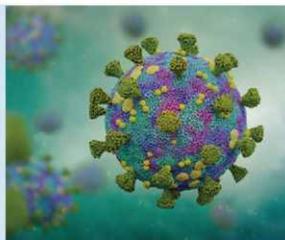
biótico endovenoso. Evoluciona con necrosis cutánea distal⁷¹ a predominio de miembros superiores. El laboratorio de hemostasia muestra: tiempo de protrombina (TP): 61%, APTT: 25 segundos, fibrinógeno: 161 mg/dl, antitrombina: 44%, proteína C: 49%, proteína S libre: 7%, dímero D > 20.000 ngFEU/ml. La 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



Ensayo de PCR en tiempo real con marca CE-IVD destinado a la detección de COVID-19. Proporciona resultados confiables y de alta calidad, a partir de muestras de hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit se encuentra autorizado por ANMAT como reactivo de diagnóstico de uso in vitro para detección de COVID-19, en el marco de la emergencia sanitaria.

PerkinElmer® SARS-CoV-2 RT-qPCR Reagent Kit



Específico: detección de genes SARS-CoV-2 ORF1ab y N.

Sensible: límite de detección de 1 copia/uL o 20 copias/ volumen de reacción para cada diana viral (ORF 1ab y N)

Flexible: compatible con muestras obtenidas mediante hisopado orofaríngeo y nasofaríngeo.

Fiable: rendimiento verificado con estudios de casos del punto de origen del brote.

No muestra reactividad cruzada con patógenos comunes del tracto respiratorio y patógenos del torrente sanguíneo. Incluye controles internos positivo y negativo para evitar el reporte de resultado incorrectos. *Origen y procedencia: Finlandia.*



+54 11 4639 3488
ventas.etc@etcint.com.ar
etcventa@etcint.com.ar

Allende 3274
(C1417BMV) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
República Argentina

Contáctenos por mayor información

www.etcint.com.ar

del cuadro cutáneo. Requiere múltiples cirugías por gangrena de falanges distales de miembros superiores. Previa 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

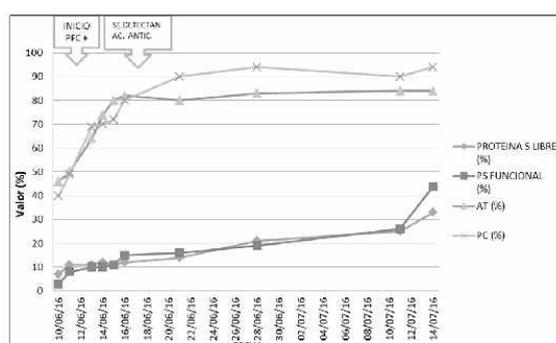
La causa más frecuente de PF es aquella asociada infecciones bacterianas agudas⁽²⁾. Se produce daño endotelial y, secundariamente, activación sistémica de la cascada de la coagulación y del sistema del complemento, con consumo de factores de la coagulación y plaquetas, llevando a sangrado. El consumo 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 asplenia funcional o anatómica⁽⁵⁾. 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

>>> Cuadro 1. Valores de hemostasia.



Na⁺K⁺Cl⁻Ca⁺⁺Li⁺

pH

LLEVANDO TECNOLOGÍA DESDE ARGENTINA AL MUNDO

AMÉRICA



EUROPA



ÁFRICA



ASIA

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

Comuníquese con nosotros:

+54 11 4709 7707

| info@diestroweb.com

| www.diestroweb.com



pene. En general respeta la parte distal de las extremidades⁽³⁾, se pueden producir también hemorragias en el tracto gastrointestinal o genito-urinario. 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.

>> **Figura 1.** Evolución de la 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

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 morbimortalidad del evento.

>> **Cuadro 3.** Clasificación de púrpura fulmi-

nans.

Púrpura fulminans	Fisiopatología	Enfermedad de base	Tiempo	Clínica	Tratamiento
Déficit hereditario de PS/PC	• Déficit congénito severo de PS o PC	• Espontáneo en neonatos • Secundario a infecciones	• 1er a 3er día de vida	• Necrosis cutánea generalizada, predominio distal	• Fatal sin tratamiento • PFC y concentrado de PC • HNF
Sepsis severa	• Endotoxinas bacterianas • CID por consumo	• Sepsis severa • Asociado a asplenia	• Autolimitada en 10-15 días	• Falla multiorgánica • Necrosis distal • Trombosis de vasos en pulmón, riñón, GSR y SNC	• PFC + HNF dosis bajas • Plasmaféresis • No anticoagulación
Idiopática	• Autoanticuerpos contra PS o PC	• Enfermedad benigna por varicela o estreptococo	• 7 a 10 días posterior a infección • Autolimitada	• Necrosis cutánea parcheada, distal, predominio MMII	• PFC + HNF dosis anticoagulante • Plasmaféresis

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

>>> BIBLIOGRAFÍA

Hernández Blanco, R. González Montero, M.M. Urán Moreno. Post-varicella purpura fulminans: Potentially fatal. An Pediatr.

2009;70:379-82.

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.

Chalmers E, Cooper P, Forman K. Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. Arch Dis Child. 2011 Nov;96(11):1066-71. GL, Darmstadt. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. Pediatr Dermatol. 1998 May-Jun;15(3):169-83.

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.

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.

Price VE, Ledingham DL, Krumpel A. Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. Semin Fetal Neonatal Med. 2011 Dec;16(6):318-22.

Nolan J, Sinclair R. Review of management of purpura fulminans and two case reports. Br J Anaesth. 2001 Apr;86(4):581-6.

Lalitha AV, Aruna D, Prakash A. Spectrum of purpura fulminans. Indian J Pediatr. 2009 Jan;76(1):87-9. ■



GLYMS®
Información en tiempo real

Software para laboratorios

- Ingreso de Órdenes para Clínica, Veterinaria y Bromatología
- Autorizaciones Automáticas con FABA y Obras Sociales
- Informes en PDF, Email y WEB 100% configurables
- Seroteca, Turnos, Mensajes SMS, Talones QR
- Interfaces con todos los autoanalizadores del mercado
- Gestión de cambios
- Turnero por totem y pantalla
- Página web de resultados

Tel.: (11) 2153-4460

email: administración@glyms.com

@glymssoftware

GLYM Software

www.glyms.com.ar

NUEVO SISTEMA TURNERO PARA LA ORGANIZACIÓN DE LOS PACIENTES DENTRO Y FUERA DEL LABORATORIO



¡Libere a los pacientes de las filas!

www.sistemadefilas.com



CONSÚLTENOS!